



INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO PIAUÍ
CAMPUS – PICOS
CURSO: LICENCIATURA EM QUÍMICA

VICTOR MANOEL MONTEIRO DE SOUZA

Prospecção computacional dos fitoconstituintes do gengibre (*Zenziber officinale*): uma análise admet e docking molecular em cepas da *Mycobacterium tuberculosis* H37rv.

PICOS – PI

2026

VICTOR MANOEL MONTEIRO DE SOUZA

Prospecção computacional dos fitoconstituintes do gengibre (*Zenziber officinale*): uma análise admet e docking molecular em cepas da *Mycobacterium tuberculosis* H37rv.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do diploma do Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Campus – Picos.

Orientador(a): Prof. Dr. Ézio Raul Alves de Sá

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

S729p Souza, Victor Manoel Monteiro de
Prospecção computacional dos fitoconstituintes do gengibre (*Zenziber officinale*): uma análise admet e docking molecular em cepas da *Mycobacterium tuberculosis* H37rv. / Victor Manoel Monteiro de Souza. - 2026.

65 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Campus Picos, 2026.

Orientador(a): Prof. Dr. Ézio Raul Alves de Sá.

1. Tuberculose. 2. Plantas medicinais. 3. Perfil admet. I. Título.

CDD - 540

Elaborado por Adriana Santos Magalhães – CRB 3/1857

VICTOR MANOEL MONTEIRO DE SOUZA

Prospecção computacional dos fitoconstituintes do gengibre (*Zenziber officinale*): uma análise admet e docking molecular em cepas da *Mycobacterium tuberculosis* H37rv.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do diploma do Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Campus – Picos.

Aprovada em: 16 / 07 / 2026 .

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente



EZIO RAUL ALVES DE SA
Data: 16/07/2026 21:43:39-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ézio Raul Alves de Sá (Orientador)
Instituto Federal do Piauí (IFPI)

Documento assinado digitalmente



ALLAN NUNES COSTA
Data: 16/07/2026 18:48:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Allan Nunes Costa
Instituto Federal do Pará (IFPA)

Documento assinado digitalmente



ISABELLA CRISTHINA GONCALVES COSTA
Data: 16/07/2026 21:36:57-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Isabella Cristhina Gonçalves Costa
Instituto Federal do Maranhão (IFMA)

Documento assinado digitalmente



VALDIVINO FRANCISCO DOS SANTOS BORGES
Data: 16/07/2026 20:29:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Valdivino Francisco dos Santos Borges
Instituto Federal de Rondônia (IFRO)

Dedico este trabalho aos meus pais,
minha família e amigos.

GRADECIMENTOS

Agradeço a todos os professores que fizeram parte do meu processo de formação. Aos servidores do IFPI campus – Picos e aos colegas de turma pelo apoio e contribuição, direta ou indiretamente, para o trabalho. Agradeço ao Laboratório de Quimioinformática e Modelagem Molecular (LQ&MM) do IFPI – Picos e ao grupo de Computação, Pesquisa e Ensino de Química (COMPEQ) do IFPI – Picos, liderados pelo professor Dr. Ézio Raul Alves de Sá e a todos os seus integrantes, antigos e novos.

Agradeço, também, à minha família, por todo o apoio e dedicação para que eu chegasse até aqui e pela força para que eu possa chegar ainda mais longe.

Veni, vide, vici
Júlio César

RESUMO

A tuberculose é uma das principais doenças infecciosas do século XXI, contaminando mais de dez milhões de pessoas globalmente. A doença pode se manifestar em formas pulmonares e extrapulmonares, sendo essa última a mais perigosa em termos clínicos. O gengibre, um importante produto natural, tem relevantes usos fitoterápicos, incluindo atividades moduladoras, antitumorais e antibacterianas, sendo amplamente explorado na literatura. Essa pesquisa buscou investigar as propriedades ADMET dos compostos do gengibre utilizando ferramentas online (SWISSADME, ADMET lab 3.0 e Way2Drug). Também foi empregado simulações computacionais para aferir a afinidade de ligação em receptores relevantes de *M. tuberculosis*, considerando inhA e rpoB como os alvos moleculares selecionados. Os resultados das previsões ADMET revelam compostos com alta afinidade lipídica e aquosa, assim como compostos que penetram a membrana encefálica e substrato das P-gp. A toxicologia determina candidatos com algum potencial tóxico, sendo ((E)-Hexadecil-ferulato, Citral, N-metil-2-pirrolidona, β -feladreno, Zerumbona e Spinasterona alguns dos mais tóxicos. As previsões biológicas determinam alta probabilidade de influenciarem positivamente e negativamente a produção de TNF- α , assim como compostos com probabilidade relevante de interferir o crescimento de bactérias e com ações anti-inflamatórias. As simulações computacionais garantiram a observação do complexo mais bem pontuado, sendo spinasterone (-11,10 Kcal mol⁻¹) o complexo mais estável no receptor inhA, porém nenhuma molécula apresenta afinidade relevante para rpoB, enquanto o RMSD valida o protocolo utilizado. Embora os resultados corroborem e conversem com a literatura *in silico*, pesquisas experimentais devem comprovar os resultados obtidos e dar continuidade aos estudos.

Palavras-chave: meningite tuberculose; *In silico*; *Zenziber officinale*; perfil admet.

ABSTRACT

Tuberculosis is one of the main infectious diseases of the 21st century, affecting over ten million people worldwide. The disease can appear in pulmonary and extrapulmonary forms, with the latter being the most dangerous in clinical terms. Ginger, an important natural product, has relevant herbal uses, including modulatory, antitumor, and antibacterial activities, and is widely studied in the literature. This research aimed to investigate the ADMET properties of ginger compounds using online tools (SWISSADME, ADMET lab 3.0, and Way2Drug). Computer simulations were also used to assess the binding affinity in relevant *M. tuberculosis* receptors, considering inhA and rpoB as the selected molecular targets. The ADMET predictions reveal compounds with high lipid and water affinity, as well as compounds that can cross the blood-brain barrier and are substrates of P-gp. Toxicology identifies candidates with some toxic potential, with (E)-Hexadecyl-ferulate, Citral, N-methyl-2-pyrrolidone, β -feladreno, Zerumbone, and Spinasterone being some of the most toxic. Biological predictions indicate a high likelihood of influencing TNF- α production both positively and negatively, as well as compounds likely to interfere with bacterial growth and have anti-inflammatory effects. Computer simulations ensured the observation of the highest-scoring complex, with spinasterone (-11.10 Kcal mol⁻¹) being the most stable complex in the inhA receptor, although no molecule shows significant affinity for rpoB, while the RMSD validates the protocol used. Although the results support and align with the *in silico* literature, experimental research is needed to confirm the findings and continue the studies.

Keywords: tuberculosis meningitis; *In silico*; *Zenziber officinale*; admet profile.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Predições ADME para os fito constituintes de <i>Zenziber officinale</i>	32
Tabela 2 – Predições tóxicas dos fitoconstituintes de <i>Z. officinale</i>	35
Tabela 3 – Resultados das predições biológicas relacionadas à Meningite Tuberculosa.	39
Tabela 4 – Desvio de RMSD para os ligantes cristalográficos.	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Visualização do complexo inhA com o ligante Spinasterona e as principais interações com os resíduos.	43
Figura 2 – Visualização do complexo rpoB com o ligante Estigmasterol e as principais interações com os resíduos.	44
Figura 3 – Desvio de RMSD dos ligantes cristalográficos. a) complexo inhA, b) complexo rpoB.	46

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Energias de ligação dos compostos do gengibre frente à alvos de <i>M. tuberculosis</i>	42
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMET	Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
HIV	Human Immunodeficiency Virus
OMS	Organização Mundial da Saúde
TB	Tuberculose
MTB	Meningite Tuberculosa
TBMR	Tuberculose Multirresistente
TBXR	Tuberculose Extremamente Resistente
BBB	Blood Brain Barrier
P-gp	Glicoproteínas P
BHE	Barreira Hematoencefálica
SNC	Sistema Nervoso Central
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
TPSA	Superfície Topológica Polar Total
RMSD	Root Mean Squared Deviation
hERG	human ether-a-go-go
DILI	Drug Induced Liver Injury
AMES	Teste AMES
RAT	Toxicidade em ratos, camundongos e semelhantes
CARCI	Carcinogenicidade
HEPAT	Hepatotoxicidade induzida por drogas
NEURO	Neurotoxicidade induzida por drogas
GENO	Genotoxicidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 JUSTIFICATIVA.....	18
3 REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1 Tuberculose.....	19
3.2 O gengibre como medicina alternativa.....	22
3.3 O design de medicamentos e a previsão <i>in silico</i> da toxicidade.....	24
3.4 Determinação de alvos macromoleculares para <i>M. tuberculosis</i>	26
4 OBJETIVOS	29
4.1 OBJETIVO GERAL.....	29
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
5 METODOLOGIA.....	30
5.1 Obtenção das estruturas tridimensionais e macromoleculares	30
5.2 Plataformas ADMET	30
5.3 Protocolo de Docking Molecular.....	31
5.4 RMSD.....	31
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6.1 Predições ADME/tox.....	32
6.2 Docking Molecular	41
6.3 Validação do protocolo	45
CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE A - TABELA DE ENERGIAS DE LIGAÇÃO NOS ALVOS MACROMOLECULARES PROPOSTOS	62
APÊNDICE B – HIDROFOBICIDADE ESTRUTURAL DA MACROMOLÉCULA inhA	63
APÊNDICE C – HIDROFOBICIDADE ESTRUTURAL DA MACROMOLÉCULA rpoB	64

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que se manifesta com sintomas graves. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2025), a enfermidade constitui um cenário de infecção sem precedentes para uma doença causada por um único agente infeccioso. Embora o tratamento resulte na melhora clínica dos pacientes infectados, alguns casos estão associados à infecção por cepas bacterianas resistentes aos antibióticos utilizados no tratamento (Alsayed; Gunosewoyo, 2023).

Todos os anos, é esperado um mínimo de dez milhões de infectados por tuberculose no mundo, distribuídos nos mais diversos países com diferentes cargas tributárias. Essa é uma doença opressora, que se concentra na parcela mais carente da população, amplamente presente em favelas e vilas, casas de reclusão ou presídios, ambientes mal arejados e sujos e em localidades com a ausência de um saneamento básico. A nível internacional, a tuberculose concentra seu foco de infecção em países asiáticos, como a China, Índia, Paquistão e Bangladesh, no que juntos, somam acima de 50% dos acometidos pela doença, seguidos por países africanos, onde os acometidos enfrentam combinações de tuberculose com HIV, AIDS e demais outras doenças (WHO, 2025).

A tuberculose é uma doença que se manifesta em diversas formas de infecção, sendo localizadas no pulmão ou extrapulmonares. No contexto extrapulmonar, os focos infecciosos, ao interagir com os alvéolos pulmonares, podem chegar à corrente sanguínea e disseminar-se para outras áreas do corpo, como órgãos, ossos, o Sistema Nervoso Central (SNC) e as meninges, caracterizando formas extrapulmonares de infecção (Gopalaswamy *et al.*, 2021).

A meningite tuberculosa (MTB) é a forma menos comum da tuberculose extrapulmonar, registrando pouco mais de 5% dos casos mundiais identificados no ano de 2025. Porém, a MTB representa o quadro de infecção mais grave, mortal e mais complexo em termos clínicos, requerendo sérios avanços na identificação dos sintomas de infecção, que por sua vez são inespecíficos, representando certa dificuldade e demora na identificação (Gopalaswamy *et al.*, 2021).

Embora as formas pulmonares e extrapulmonares sejam tratáveis, cepas multirresistentes (TBMR) e extremamente resistentes (TBXR) de *M. tuberculosis* estão associadas às falhas no tratamento recomendado pela OMS, com a administração de antibióticos de primeira linha, sendo eles rifampicina, etambutol, isoniazida e pirazinamida, como a linha de frente contra a doença (WHO, 2025).

Bacilos multirresistentes e extremamente resistentes estão alinhados a modificações na estratégia de combate da infecção, requerendo novos estudos para a identificação de metodologias e ações na observação dos sintomas e na identificação prévia da multirresistência ao tratamento primário da infecção (Ribeiro *et al.*, 2009). Dessa forma, novos estudos no genoma da bactéria centram-se na identificação de propostas de medicamentos capazes de inibir suas funções bioquímicas através do ataque a proteínas com grande importância metabólica, inibindo funções específicas que alteram a fisiologia bacteriana, resultando na inibição da doença.

Dois alvos relevantes que fornecem insights para a inibição da doença são os genes *rpoB* e *inhA*, associados à ação da rifampicina e isoniazida respectivamente. O gene *rpoB* apresenta função genética expressiva para o *M. tuberculosis*, sendo responsável por transcrever DNA em RNA. A inibição induzida por rifampicina provoca danos genéticos ao bacilo e redução da expressão gênica no organismo bacteriano. Como resultado, a rifampicina provoca morte genética à bactéria (Lokesh; Parkesh; Kammara, 2018).

Similarmente, o gene *inhA* desempenha funções moduladoras da parede celular do bacilo e sua inibição minimiza a produção de ácido micólico para as células da bactéria, sendo uma função importante para a manutenção bacteriana. Embora as moléculas sejam altamente seletivas em ambos os alvos, os medicamentos apresentam ineficácia em alguns cenários. Rifampicina depende de uma conformação macromolecular específica para adentrar e complexar no sítio de ligação. Isoniazida interage com um precursor de sua forma ativa, *katG*, na bactéria. Quando ambos não são favoráveis, a forma multirresistente é observada e os problemas derivados dessa característica começam a surgir no paciente (Wahan; Bhargava; Chawla, 2024).

Sendo assim, grande parte das pesquisas explora propostas de medicamentos capazes de alterar o código genético da bactéria, provocando mutações e a eliminação de suas defesas, favorecendo a inibição da bactéria (Zhao *et al.*, 2025). No entanto, um dos principais problemas relacionados às pesquisas medicamentosas é a toxicidade relacionada ao princípio ativo, o qual pode se mostrar tóxico nas etapas determinantes da pesquisa. Uma forma de observar tal propriedade de forma antecipada é o emprego das etapas *in silico* na pesquisa de novos princípios ativos (Canales *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2025)

Estudos *in silico* são metodologias empregadas para a previsão de toxicidade medicamentosa e avaliação das características físico-químicas e farmacológicas de moléculas candidatas a medicamento, utilizando-se de simulações computacionais e plataformas especializadas na obtenção dos principais parâmetros de Absorção, Distribuição, Metabolismo,

Excreção e Toxicidade (ADMET). Essa metodologia pode ser empregada em diversas pesquisas, com a finalidade de avaliar o potencial medicinal através dos preditores ADMET (Souza *et al.*, 2025).

Caracterizar o potencial farmacológico de uma molécula é uma etapa indispensável numa triagem ADMET, visto que muitos candidatos podem apresentar um potencial tóxico elevado, mesmo sendo de origem vegetal. Esse aspecto torna-se relevante quando é considerada a medicina tradicional como fonte de fitoterapia, utilizando compostos bioativos como alternativa terapêutica. Uma das principais plantas empregadas nessa modalidade de medicina é a *Zingiber officinale* (gengibre). O gengibre representa um dos principais produtos medicinais utilizados como alternativa terapêutica desde a sua descoberta e, atualmente, reside na lista do ReniSUS (Relação Nacional de Plantas com Interesse Medicinal ao SUS) como uma das principais plantas com alta relevância terapêutica (Magalhães *et al.*, 1997).

Assim, um dos seus usos mais relevantes centra-se no alívio do enjoo, amplamente empregado por pacientes de quimioterapia. Não obstante, sua composição química prevê propriedades antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante e antimutagênica, provida principalmente por metabólitos secundários observados no gengibre, como flavonoides, ácidos fenólicos, carotenoides, gingeróis e vitaminas, representando um produto fitoterápico com propriedades medicinais variadas, acessíveis e amplamente reconhecidas (Magalhães *et al.*, 1997).

Sendo assim, esta pesquisa busca realizar um estudo computacional para identificar os constituintes químicos do *Zingiber officinale*, no intuito de analisar as principais propriedades farmacológicas, físico-químicas, toxicológicas e a afinidade desses compostos por alvos bioquimicamente importantes para a *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

2 JUSTIFICATIVA

O gengibre se destaca devido à sua grande performance na medicina tradicional através de sua ampla e complexa composição química. Compostos como o 6-gingerol, shagol e zingerona, são amplamente comentados na academia por apresentarem grandes usos medicinais na intervenção de doenças, através de suas atividades oxidativas e redutoras, assim como usos consideráveis em tratamento de câncer e proliferação bacteriana (Marmitt *et al.*, 2015).

No entanto, a literatura carece de pesquisas que relacionem o potencial fitoterápico do gengibre contra a respectiva forma extrapulmonar da tuberculose, sendo uma grande oportunidade para a divulgação do potencial antibacteriano do *Zengiber officinale*, relacionando seu amplo potencial fitoterápico com possíveis interações medicamentosas contra uma série de alvos macromoleculares presentes na bactéria *M. tuberculosis*.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Tuberculose

Apesar dos inúmeros avanços científicos que a humanidade obteve nas últimas décadas, a tuberculose ainda continua presente na sociedade moderna e infectando mais de dez milhões de pessoas anualmente. Transmitida pela contaminação com o bacilo *M. tuberculosis*, a enfermidade constitui um cenário endêmico relevante, sendo distribuído de forma demográfica em todos os países do planeta, contaminando pessoas das mais variadas idades e imunocomprometidas, as quais estão ranqueadas como as principais vítimas da doença (Alsayed; Gunosewoyo, 2023).

Conforme os relatórios anuais produzidos e divulgados pela OMS (WHO, 2025), a tuberculose infectou, no ano de 2024, um total de 10,8 milhões de pessoas distribuídas em todo o planeta, dentre as quais uma parcela significativa dos infectados é classificada como de baixa renda e pertencente aos continentes asiático e africano (Furin; Cox; Pai, 2019). Países como Índia, China, Paquistão, Bangladesh, Filipinas e Indonésia somam mais de 50% dos casos registrados de tuberculose no ano de 2024. No entanto, países africanos demonstram uma grande concentração dos casos de tuberculose e apresentam certa fragilidade em termos de diagnóstico, prognóstico, combate e prevenção da doença (WHO, 2025).

A tuberculose (TB) é uma doença que pode ser transmitida horizontalmente. Seu mecanismo de disseminação entre indivíduos ocorre através da tosse contaminada por bactérias que são facilmente levadas pelo ar. Esse método de transmissão favorece a contaminação em locais fechados, como presídios e favelas e representa risco elevado para as populações em situação de rua (WHO, 2025; Sossen; Kubjane; Meintjes, 2025).

No Brasil, a tuberculose infecta milhares de pessoas ano após ano, principalmente nas regiões mais pobres do país, sendo as regiões Nordeste (20.655) e Sudeste (38.451) as regiões federativas que possuem os maiores números de casos incidentes de tuberculose, apenas no ano de 2024. Ao todo, foram registrados mais de 84.000 casos de TB em todo o território nacional no respectivo ano (Brasil, 2025). Dessa forma, grande parte dos problemas de contágio observados nos países emergentes é devida à falta de saneamento básico, às dificuldades no acesso à medicação indicada pela OMS, assim como à falta de estratégias políticas de combate e prevenção da disseminação horizontal da doença.

Sintomas como tosse, expectoração, sudorese noturna, dores pulmonares e escarro são comumente associados à tuberculose pulmonar, a qual representa o quadro de infecção mais

comum e prevalente nos indivíduos infectados (Luquetti, 2024; WHO, 2025). Esse quadro infeccioso pode ser revertido utilizando os medicamentos recomendados pela OMS, os quais representam um regime intensivo e longo no tratamento, culminando na eventual melhora do paciente. Esses medicamentos são antibióticos denominados medicamentos de primeira linha e representam a linha de frente contra a tuberculose, sendo eles a rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, os quais são utilizados por um período de seis meses, podendo chegar a um ano de tratamento contínuo (Ravikoti; Bhatia; Mohamasundari, 2025). No entanto, problemas de adesão e continuidade são comumente observados no regime de medicação.

Embora o tratamento tenha sua efetividade comprovada na maioria dos quadros clínicos, pessoas de baixa renda tendem a interromper a medicação por ocupar um período considerável de seu dia, interrompendo atividades trabalhistas para o deslocamento aos centros de saúde para a aquisição da medicação (Ribeiro *et al.*, 2023). Nos mais idosos, é comumente observada a utilização de “polifarmácia”, fazendo uso de vários medicamentos em decorrência de outras doenças crônicas, agravando os efeitos colaterais adversos dos medicamentos antituberculose, provocados por interações medicamentosas indesejadas.

Essas limitações de adesão, permanência e acessibilidade ao tratamento são relevantes quando se observam os diferentes quadros de infecção da doença (Chirinos; Meirelles, 2011). Embora a forma pulmonar seja a mais comum entre os infectados, se não tratada, a bactéria pode progredir de forma sistêmica para outras áreas do corpo, caracterizando formas extrapulmonares de infecção (WHO, 2025).

O bacilo, ao interagir com os alvéolos pulmonares, inicia o processo de disseminação extrapulmonar utilizando o plasma como principal meio de transporte, atingindo diversas áreas do corpo, incluindo órgãos, ossos, sistema nervoso central e meninges (Gopalaswamy *et al.*, 2021). Por mais que os números de casos das formas de infecção externas ao pulmão sejam relativamente baixos, indivíduos com imunossupressão tendem a desenvolver de forma mais acentuada o respectivo quadro de infecção, assim como as crianças pequenas, que, juntos, representam os principais acometidos por formas de infecção extrapulmonar.

Nesse sentido, a tuberculose extrapulmonar representa pouco mais de 25% dos casos registrados no ano de 2024 (WHO, 2025). Dentre as infecções extrapulmonares, a meningite tuberculosa é denominada como a forma mais letal da doença e representa um desafio primordial para a comunidade científica do planeta. Representando pouco mais de 5% dos casos de tuberculose extrapulmonar registrados, a meningite tuberculosa é denominada como o quadro de infecção mais complexo em termos de diagnóstico e prognóstico, a qual pode ser facilmente confundida com outras doenças, tendo em vista que seus sintomas são inespecíficos

e a demora na identificação dos sintomas tende a ser fatal (Abreu *et al.*, 2024). Cerca de 50% dos infectados tende a sofrer algum tipo de sequela proveniente da infecção, assim como níveis alarmantes de fatalidade e morbidade são observados na respectiva infecção extrapulmonar (Abreu *et al.*, 2024).

Sua infecção inicia-se através da inalação de gotículas de *M. tuberculosis* no pulmão, liberando células dendríticas e modificando seu estado de infecção para latente. Uma vez como latentes, os bacilos no ambiente interno das células se disseminam de forma hematogênica pelo corpo utilizando dois processos principais. Um deles envolve a resposta imune do hospedeiro, que provoca a mudança de estado das bactérias de latentes para doença ativa. Esse estado é mais comum em indivíduos imunocomprometidos, idosos e crianças pequenas, e a infecção é disseminada pelo sangue até a barreira hematoencefálica (BHE) e o líquido cefalorraquidiano. O segundo mecanismo envolve filtração e interação com linfonodos de drenagem, os quais possibilitam a interação bacteriana com o plasma e eventual disseminação pelo corpo (Abreu *et al.*, 2024).

Uma vez intra-BHE, a bactéria interage com o cérebro, provocando lesões, caracterizando-as como focos de Rich e interagindo com meninges e demais tecidos cerebrais (Davis *et al.*, 2019). Nas meninges, a infecção começa quando as bactérias interagem com o tecido de revestimento, possibilitando o acúmulo de focos e interações com o SNC e o cérebro (Davis *et al.*, 2019).

Ao interagir com o cérebro, há o surgimento de sintomas como dores, rigidez de nuca, febre, alteração nos nervos cranianos, cefaleia, psicose e demais sintomas provenientes da tuberculose pulmonar (Davis *et al.*, 2019). Se não tratados, os eventuais sintomas agravam-se até que a morte do paciente seja caracterizada. No entanto, os medicamentos utilizados na forma pulmonar ainda são caracterizados como principal meio de prevenção da mortalidade provocada por meningite tuberculose (Nunes *et al.*, 1998; Rolo *et al.*, 2023).

Entretanto, a falta de acesso à medicação, assim como a demora para o início do tratamento, favorece o surgimento de mutações biológicas nos principais alvos dos medicamentos, tornando a bactéria resistente ao tratamento, principalmente à rifampicina e à isoniazida (Dheda *et al.*, 2024; Ballesterro *et al.*, 2020). Isso caracteriza o cenário de multirresistência da bactéria e tornando-a menos suscetível à complexação e ativação do princípio ativo das drogas utilizadas, favorecendo a prevalência dos sintomas, assim como prolongando o tratamento por períodos consideráveis de meses (Ribeiro *et al.*, 2009).

Assim, a multirresistência aos principais medicamentos de combate à tuberculose é observada na infecção ativa, requerendo uma nova estratégia de combate, como a utilização dos

medicamentos de segunda linha, assim como ajustes nas dosagens de rifampicina e isoniazida, culminando no tempo de tratamento, que pode prolongar-se por até dois anos de medicação (Gopalaswamy *et al.*, 2021). Esse quadro de infecção não é comumente observado, mas é facilmente desenvolvido em indivíduos imunocomprometidos e crianças, o que torna esses indivíduos como os mais acometidos por formas resistentes e extremamente resistentes da doença (Natal *et al.*, 2003).

Dessa forma, o quadro de multirresistência aos medicamentos torna-se relevante para o surgimento de novas pesquisas com foco na farmacologia e bioquímica dos alvos, uma vez que a resistência às moléculas rifampicina e isoniazida é proveniente de mutações estruturais das proteínas do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, assim como a não formulação de complexo ativado do medicamento através de um remediador biológico (Wulandari *et al.*, 2024). Não obstante, formas multirresistentes e extremamente resistentes de *M. tuberculosis* tendem a ser alvos de novos estudos medicinais, principalmente envolvendo a bioquímica dos respectivos alvos dos dois principais medicamentos de primeira linha, com foco no desenvolvimento alternativo de medicamentos, testes de moléculas, assim como o conhecimento dos mecanismos estruturais que impedem a complexação do fármaco e a formulação do complexo ativado (Nguyen, 2016; Ribeiro *et al.*, 2009; Natal *et al.*, 2003).

Assim, investigações contemporâneas acerca do contexto da resistência medicamentosa deve favorecer e propor novas linhas de raciocínio e novos medicamentos capazes de inibir o crescimento molecular da bactéria, assim como propor novos meios de combater os sintomas, infecção horizontal da doença e atenuar uma discussão sobre políticas públicas para o combate direto da proliferação da bactéria, principalmente nas comunidades mais carentes, em que a tuberculose ainda se encontra com o título de doença negligenciada.

3.2 O gengibre como medicina alternativa

O gengibre (*Zingiber officinale*) é uma raiz amplamente conhecida e utilizada como tempero, complemento alimentar e como alternativa medicinal na confecção de medicamentos através da medicina tradicional. É uma planta muito conhecida por suas propriedades medicinais e com amplo registro de usos na história dos seres humanos, possuindo indícios de primeiros usos por povos originários da Ásia como especiarias e como medicina tradicional (Costa *et al.*, 2024).

Atualmente, o gengibre representa um importante recurso na pesquisa fitoterápica, combinando a complexidade dos métodos de produção de medicamentos com o conhecimento

hereditário da raiz de gengibre, culminando na divulgação das propriedades medicinais e avanços clínicos contra doenças, sintomas e na prevenção ou diminuição dos efeitos colaterais provenientes de tratamentos contra câncer e demais sintomas derivados de outros problemas de saúde (Mukherje; Karati, 2022). Dessa forma, o gengibre representa, para muitos, um importante produto natural com uma alta contribuição para a manutenção da saúde humana.

Dessa forma, uma pesquisa aprofundada da química do gengibre revela a presença de importantes metabólitos que contribuem substancialmente para o seu valor medicinal, nutricional e comercial (Sharma *et al.*, 2018). No seu rizoma, é observada uma alta concentração de compostos como gingeróis e shogaóis, assim como óleo essencial, zingibereno, falandreno, canfeno, cineol, broneol, citral e carboidratos que, de acordo com Nicácio e colaboradores (2018), são compostos que atribuem características antioxidantes à raiz (Ahmad *et al.*, 2024).

Outras utilizações fitoterápicas do gengibre são derivadas do seu potencial anti-inflamatório, antibacteriano, antioxidante, antiviral, diurético e ainda auxiliam na redução de dores provindas de artrite e sintomas reumáticos. Todas as propriedades medicinais do gengibre são providas através de sua rica composição química, principalmente através da presença de metabólitos secundários, os quais são amplamente investigados por suas atrativas propriedades fitoterápicas. Dentre as espécies químicas presentes no rizoma do gengibre, o gingerol é um dos principais constituintes do rizoma. O 6-gingerol é um importante agente anticâncer, prevenindo a proliferação de linhagens de células cancerígenas através de indução de apoptose celular (Ahmad *et al.*, 2024; Lima *et al.*, 2024; Zubair *et al.*, 2021; Sharma *et al.*, 2018).

Outro grupo de compostos com um grande interesse clínico são os flavonoides. Flavonoides são metabólitos secundários com alto potencial antioxidante e antibacteriano, tendo atuação contra bactérias e investigações recentes sugerem atividade dos flavonoides contra alguns tipos de câncer (Kopustinskiene *et al.*, 2020).

Expandindo o entendimento da composição química das espécies pertencentes ao gênero *Zingiber*, a presença de isômeros não é comum em todas as espécies de gengibre, pois está diretamente ligado a fatores geográficos do cultivo, como o clima, solo e o tipo de cultura empregada. Sendo assim, em algumas espécies, a presença dos compostos podem variar em função da região, derivando uma raiz com propriedades medicinais acentuadas a um tipo de atividade específica, como é observado em *Zingiber zerumbet* (gengibre amargo), cuja atividades medicinais diferem daquelas descritas para *Z. officinale* (Lucio; Freitas; Waszczynskyj, 2010).

O gengibre é utilizado como condimento em muitas receitas e seu óleo essencial é uma iguaria em muitas partes do mundo, combinando suas características organolépticas com suas diferentes características medicinais. O óleo essencial volátil do gengibre apresenta uma rica presença de espécies químicas, como mono e sesquiterpenos, curcumenos, limoneno, zingiberol, geraniol e limoneno, demonstrando uma complexa presença de compostos com uma complexidade medicinal vasta, abrangendo propriedades como antimicrobiana contra patógenos presentes em alimentos, como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* e *Listeria monocytogenes* (Edo *et al.*, 2024; Ahmed *et al.*, 2022; Teles *et al.*, 2019).

Não obstante, o óleo essencial e o rizoma são caracterizados pela alta concentração de terpenos e terpenoides, os quais atribuem propriedades medicinais atrativas contra o câncer, atividade antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória, observadas não apenas no óleo essencial de gengibre, mas também com atividades e constituintes químicos comuns em outros óleos essenciais extraídos de demais produtos naturais (Magalhães *et al.*, 1997). Assim, o conhecimento fitoterápico do gengibre representa uma forma de acesso a benefícios medicinais obtidos de forma natural e com poucos efeitos adversos. Dessa forma, a cultura e comercialização do gengibre representam acesso à medicina tradicional, utilizando a planta como fonte fitoterápica para o alívio de sintomas, complicações e doenças.

3.3 O design de medicamentos e a previsão *in silico* da toxicidade

No design de medicamentos, uma das principais problemáticas para a comercialização do princípio ativo é, sem dúvidas, o tempo. Um medicamento de referência pode levar até 10 anos para chegar às prateleiras de uma farmácia, com investimentos previstos de bilhões de dólares. Esse tempo e investimento é dividido entre as etapas *in silico*, *in vitro* e *in vivo*, sendo a primeira a mais rápida e mais barata (Sa, 2026).

Estudos *in silico* são métodos computacionais e tecnológicos utilizados para a redução considerável do tempo e do investimento na pesquisa de fármacos, com extrema acessibilidade em termos computacionais. Assim, são empregados para avaliar o comportamento farmacológico de uma gama de moléculas, coletando dados a respeito da administração, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade de cada composto (Sa, 2026; Medeiros *et al.*, 2020; Velloso, 2024).

Dessa forma, indícios de toxicidade podem ser verificados com a ausência de testes em animais e seres humanos, reduzindo consideravelmente os riscos associados aos ensaios

experimentais, contribuindo para a saúde e desenvolvimento seguro do princípio ativo (Roney; Aluwi, 2024).

Em se tratando de interações medicamentosas, os testes *in silico* podem determinar uma gama de interações e disposições preliminares, assim como acusar possível toxicidade derivada do composto e se esse composto pode ser tóxico não apenas a seres humanos, mas também ao ambiente (Ekins; Mestres; Testa, 2007; Al-Mohaya *et al.*, 2024). Em termos farmacológicos, inicialmente é determinada a administração do composto, utilizando-se de diversas vias de administração, por exemplo, a via oral.

Assim, diversas regras farmacológicas foram desenvolvidas no decorrer dos avanços tecnológicos no design de medicamentos, sendo uma delas a famosa Regra dos 5 (Ro5). Desenvolvida por Christopher Lipinski, a Ro5 determina um total de cinco preditores farmacológicos que delimitam o comportamento molecular de cada candidato, visando características mínimas de lipossolubilidade e afinidade aquosa da molécula, reduzindo possíveis interações tóxicas no corpo humano e filtrando o número de candidatos em função da regra (Souza *et al.*, 2025; Lipinski, 2004; Uzundurukan *et al.*, 2025;).

Quando o candidato apresenta semelhança a droga considerável, ele passa para as etapas posteriores dos testes *in silico*, os quais avaliam a penetração à barreira hematoencefálica, concentração cérebro/sangue; substrato e inibição dos citocromos P450, responsáveis pela metabolização do candidato; inibição e substrato das bombas de efluxo providas pelas glicoproteínas-P, avaliação da permeabilidade em tecidos, assim como determinação da afinidade pelo plasma, permeabilidade no intestino grosso e interação com transportadores metabólicos, determinando possível toxicidade em cada interação e em cada etapa (Souza *et al.*, 2025).

Em termos de toxicidade, as etapas *in silico* avaliam possíveis riscos genéticos que podem surgir na absorção do composto. Esse teste utiliza-se de algoritmos estatísticos que determinam a toxicidade em roedores, os quais determinam possíveis mutações genéticas nos grupos de ratos e camundongos. Similarmente, os riscos de arritmia cardíaca provocado pelo composto é avaliado, assim como efeitos colaterais, tais como a genotoxicidade, hepatotoxicidade, irritação dos olhos, mutagenicidade, nefrotoxicidade, DILI, teste AMES e neurotoxicidade, assim como a inibição de certas células do corpo humano (Frimayante; Mariska; Wijanto, 2026; Zhang; Li, 2026; Davi *et al.*, 2025).

Avaliações *in silico* contribuem para delimitar alvos importantes para investigação farmacológica. Ferramentas computacionais como o Docking Molecular, dinâmica molecular, estudos de DFT e de novo caracterizam importantes etapas para as interações receptor-ligante

com base em uma série de algoritmos computacionais com o objetivo de determinar o melhor alvo, afinidade de ligação, estabilidade conformacional e inibição do complexo. Dessa forma, a escolha do alvo é regida por alguns critérios importantes, como sua função metabólica para a bactéria ou doença, seletividade estrutural, viabilidade experimental e drugabilidade (Ibrahim *et al.*, 2025; Khan *et al.*, 2026; Lohita *et al.*, 2024).

Assim, os testes *in silico* podem ser empregados facilmente em pesquisas de fármacos e sua acessibilidade permite a redução do investimento e do tempo em pesquisa de medicamentos. A avaliação do perfil ADME/Tox de moléculas resulta em uma gama de pesquisas inovadoras e promissoras para o surgimento de novos candidatos, avaliando a todo momento a toxicidade da molécula e suas possíveis interações medicamentosas com o corpo humano (Ibrahim *et al.*, 2025).

Embora sejam métodos computacionais, limitações estão associadas aos testes, uma vez que as plataformas responsáveis pelas triagens ADMET podem apresentar dificuldade em quantizar o perfil farmacológico do composto em decorrência da sua complexidade atômica, do tamanho estrutural, assim como a ausência de uma similaridade molecular em seu banco de dados (Rivero-Pino; Millan-Linares; Montserrat-de-la-Paz, 2023). No entanto, moléculas conhecidas e muito investigadas na literatura apresentam dificilmente algum erro no lance de predições.

Dessa forma, o perfil ADMET pode ser empregado para delimitar a quantidade de compostos tóxicos em função dos preditores selecionados e, em conjunto com as simulações computacionais, compreende e auxilia no desenvolvimento seguro e tecnológico das pesquisas medicinais.

3.4 Determinação de alvos macromoleculares para *M. tuberculosis*

A determinação de alvos macromoleculares corresponde a uma etapa fundamental para o desenvolvimento de medicamentos e permite compreender cenários específicos relacionados à seletividade, estrutura, afinidade e bioatividade dos compostos. Macromoléculas são estruturas complexas e podem ser classificadas de acordo com sua importância para o estudo, sendo proteínas, ácidos nucleicos, enzimas ou complexos supramoleculares, no que consiste em selecionar aquela que apresenta uma função relevante para a manutenção biológica do alvo (Capela *et al.*, 2023; Singh; Mizrahi, 2017).

Proteínas são constantemente empregadas em estudos farmacológicos, pois a elas é atribuída uma gama de processos relevantes para a bioquímica do alvo e uma modificação na

sua função pode debilitar certas funções, permitindo o desenvolvimento de potenciais inibidores biológicos e seletivos. Ao inibir funções proteicas, é esperada uma interrupção de processos biológicos relevantes para o bacilo, ocasionando sua inibição (Akinnuwesi; Egieyeh; Cloete, 2023).

Atualmente existem diversos métodos que auxiliam na escolha ideal do alvo macromolecular, desde métodos experimentais até computacionais. Os métodos computacionais são mais baratos e acessíveis, permitindo um amplo estudo coletivo sobre um alvo específico, além de uma triagem molecular a fim de determinar possíveis inibidores biológicos relevantes para o receptor (Kingdon; Alderwick, 2021).

No contexto da tuberculose, estudos anteriores, como o de Baptista e colaboradores (2021), exploraram proteínas com funções relacionadas à manutenção genética da bactéria. O emprego de simulações computacionais permitiu aos pesquisadores uma ampla gama de informações bioquímicas que os nortearam na escolha do alvo em questão. Dessa forma, proteínas que desempenham funções genéticas são excelentes alternativas para uma verificação ampla da atuação dos inibidores proteicos (Baptista *et al.*, 2021).

A inibição dos alvos genéticos torna-se uma oportunidade ímpar e um avanço expressivo no entendimento das funções genéticas da macromolécula. Assim, o gene *rpoB* apresenta função inerente à transcrição do RNA no código genético da bactéria. Atualmente, *rpoB* é o principal alvo da molécula rifampicina, medicamento utilizado no tratamento bacteriano, e está relacionado diretamente com a resistência ao medicamento. Rifampicina foi especificamente desenhada para ocupar o sítio catalítico dessa enzima e mutações conformacionais proteicas impossibilitam o medicamento de complexar-se no receptor, tornando a infecção resistente à rifampicina (Lin *et al.*, 2021).

Por se tratar de uma enzima diretamente relacionada à expressão gênica do bacilo, o ato de inibição dessa macromolécula impede a transcrição genética da bactéria, debilitando sua expressão genética e incapacitando geneticamente a bactéria. Assim, é esperado que a bactéria tenha certa dificuldade em continuar replicando-se no hospedeiro e, eventualmente, seja reduzida até inibir os focos de infecção (Lin *et al.*, 2021).

Outro alvo conhecido para a *M. tuberculosis* é o gene *inhA*. Isoniazida, um dos principais medicamentos anti-TB, complexa-se no gene *inhA* e impossibilita a manutenção das paredes celulares e a produção de ácido micólico, processo relevante para a manutenção celular da bactéria. No entanto, a resistência à isoniazida é uma possibilidade, uma vez que o medicamento necessita de um intermediário para ativar biologicamente seu potencial inibitório.

Quando o medicamento não interage com o gene *katG*, responsável por ativar o medicamento, a isoniazida diminui o potencial de interação e pode não se complexar ao *inhA* (He *et al.*, 2006).

Essas mutações são amplamente investigadas na literatura e, embora os medicamentos tenham alvos específicos, elas estão associadas a falhas no tratamento e representam resistência aos medicamentos de primeira linha. Dessa forma, o cenário da resistência medicamentosa serve como pressuposto para novas investigações de inibidores biológicos para as proteínas essenciais de *M. tuberculosis*.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo computacional com os principais constituintes da espécie *Zingiber officinale*, de forma a analisar as propriedades farmacológicas, físico-químicas, toxicológicas e capacidades de interações desses compostos com proteínas da *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os principais constituintes e informações sobre a espécie *Zingiber officinale* por meio de uma revisão sistemática da literatura;
- Realizar predições ADME/Tox para a obtenção dos parâmetros físico-químicos, de semelhança a drogas, toxicidades e atividades biológicas dos compostos;
- Estimar os valores de energias de ligação dos compostos frente a receptores biológicos selecionados da *M. tuberculosis* H37Rv.
- Analisar as interações intermoleculares dos complexos mais bem pontuados;
- Realizar o re-docking com os ligantes cristalográficos dos alvos para a validação do protocolo empregado;

5 METODOLOGIA

5.1 Obtenção das estruturas tridimensionais e macromoleculares

A obtenção das estruturas moleculares dos ligantes da espécie *Z. officinale* foi realizada através da plataforma PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) (Kim *et al.*, 2015). Ao identificar os ligantes, eles foram baixados no formato .sdf. As estruturas tridimensionais não localizadas, foram desenhadas no programa Avogadro (Snyder; Kucukkal, 202).

Após a identificação de cada ligante, foi utilizado o PDB, Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) para o download das macromoléculas (Berman *et al.*, 2000). Para inhA, seu id é 4U0J, para rpoB, sob o id 5UHC.

5.2 Plataformas ADMET

Foi empregadas um total de três plataformas de predição ADMET, sendo elas SWISSADME, ADMET lab 3.0 e PASSONLINE (Way2Drug). O SWISSADME (<https://www.swissadme.ch/admet>) foi utilizado para obter os parâmetros iniciais como a regra de Lipinski, coletando os dados relacionados ao número de violações à regra; Log P, o logaritmo de partição entre n-octano/água, no qual valores superiores a 4,15 caracterizam lipossolubilidade e valores inferiores determinam hidrossolubilidade (Lipinski, 2004).

Log S, solubilidade aquosa, o qual caracteriza seu resultado como alta solubilidade aquosa, para valores próximos de 0,00; média solubilidade, para resultados até -5,00; e baixa solubilidade ou insolubilidade, para resultados abaixo de -5,00 ou a depender do quão negativo o resultado se encontra (Rauf *et al.*, 2023).

BBB, permeabilidade por difusão passiva à barreira hematoencefálica; seu resultado é determinado em binário e os valores de saída (sim ou não) avaliam a permeabilidade. P-gp, bombas de efluxo das glicoproteínas e, assim como BBB, seu resultado de saída é binário quanto ao substrato das glicoproteínas. (Daina; Michielin; Zoete, 2017).

Posteriormente, a plataforma ADMET lab 3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com/>) teve uso na previsão de efeitos colaterais relacionados a toxicidade dos constituintes. Foi investigado a DILI, o teste AMES, LD₅₀ em ratos e semelhantes, carcinogenicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e genotoxicidade (Xiong *et al.*, 2021). Os resultados foram classificados de acordo com a plataforma de predição, sendo eles de baixo potencial tóxico (0,0 – 0,3), médio potencial tóxico (0,3 – 0,7) e alto potencial tóxico (0,7 – 1,0) para todos os preditores (Fu *et al.*,

2024).

Por fim, foi utilizado a plataforma Way2Drug, com a ferramenta PASSONLINE (<https://www.way2drug.com/passonline/>), para verificar os ensaios biológicos *in silico* nos principais preditores relacionados a atividade biológica no combate a tuberculose, quantificando o potencial de atividade para cada candidato, no qual valores próximos de 1,00 caracterizam alto potencial de ativação no preditor (Filimonov *et al.*, 2014).

5.3 Protocolo de Docking Molecular

Foi utilizado o protocolo de ancoragem molecular indicado por Sá *et al.* (2021). Inicialmente, utilizando o UCSF Chimera (Pettersen *et al.*, 2004) para edições preliminares com a remoção de resíduos, ligantes, moléculas indesejadas e estruturas secundárias. Posteriormente, as proteínas foram plotadas no AutoDock Tools, para edições finais. Primeiro, foi adicionado hidrogênios polares à estrutura da macromolécula, seguido de uma carga de Gasteger e convertido para o formato pdbqt. Em seguida, foi adicionado as coordenadas da caixa de grade. Para inhA, x = 37.8363, y = 51.2354, z = -80.3127, com dimensões de 22 eixos x, y e z, por 1 Å de largura. Para rpoB, x = 162.725, y = -0.965498, z = 19.2919, com as mesmas características dimensionais da caixa (Sá *et al.*, 2021). O docking molecular foi executado com o AutoDock Vina no terminal do sistema Linux (Trott; Olson, 2009). O complexo foi montado com dois dos resultados mais bem pontuados, sendo um de cada proteína e analisados no BIOVIA Discovery Studio, verificando as interações intermoleculares (BIOVIA, 2026).

5.4 RMSD

Foi utilizado o Visual Molecular Dynamics, VMD (Humphrey; Dalke; Schulten, 1996), para determinar a precisão do protocolo utilizado para o Docking Molecular. A validação foi verificada realizando o redocking molecular dos ligantes cristalográficos das estruturas originárias nas coordenadas definidas para os dois alvos. Após isso, foi medido a semelhança conformacional do ligante cristalográfico ancorado em relação a sua respectiva posição e conformação experimental.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Predições ADME/tox

Como forma de examinar o potencial farmacológico das moléculas do gengibre, a Tabela 1 reúne os primeiros preditores avaliados para a pesquisa, sendo a similaridade à fármaco, lipossolubilidade e hidrossolubilidade, penetração de membranas e interação com glicoproteínas.

Tabela 1 – Predições ADME para os fito constituintes de *Zenziber officinale*.

COMPOSTO	Nº	Lipinski	Log P	Log S	BBB	P-gp
N-metil-2-pirrolidona	1.	0	0.10	-0.11	Não	Não
Vitamina B5	2.	0	-0.80	-0.06	Não	Não
Etil tridecanoato	3.	0	3.94	-4.42	Sim	Não
Ácido hexadecanoico, éster metílico	4.	1	4.44	-5.18	Sim	Não
Citral	5.	0	2.49	-2.43	Sim	Não
Metil vacenato	6.	1	4.80	-5.32	Não	Não
Vitamina B6	7.	0	-1.02	-0.92	Não	Não
Zingerona	8.	0	1.42	-1.80	Sim	Não
β -feladreno	9.	0	3.27	-2.79	Sim	Não
8-gingerol	10.	0	2.61	-3.88	Sim	Sim
Metil linoleato	11.	-	-	-	-	-
[2]-Gingerdiona	12.	0	1.04	-1.78	Sim	Não
(E)-Hexadecil-ferulato	13.	1	4.84	-7.37	Não	Não
Paradol	14.	0	2.99	-3.72	Sim	Não
Zerumbona	15.	0	3.37	-3.68	Sim	Não
Pipericina	16.	1	4.97	-6.30	Não	Não
β -Sesquifelandreno	17.	1	4.53	-4.25	Não	Não
(8)-Shogaol	18.	0	3.37	-4.40	Sim	Não
Zingibereno	19.	1	4.53	-4.10	Não	Não
[6]- shogaol	20.	0	2.90	-3.70	Sim	Não
β -Besaboleno	21.	1	4.53	-4.89	Não	Não
Nootkatone	22.	0	3.46	-3.56	Sim	Não
Isociperol	23.	0	3.56	-3.63	Sim	Não
Tetrahidro Curcuminaa	24.	0	1.62	-3.59	Não	Não
Hexahidroxi curcumina	25.	0	1.70	-3.53	Não	Sim
Vitamina E	26.	1	6.14	-8.60	Não	Sim
Acetato (2E)-neral de 6-gingerdiol	27.	1	4.24	-6.87	Não	Sim
Curcumina	28.	0	1.47	-3.94	Não	Não
Estigmasterol	29.	1	6.62	-7.46	Não	Não
γ -Sitosterol	30.	1	6.73	-7.90	Não	Não
Campesterol	31.	1	6.54	-7.54	Não	Não
Spinasterona	32.	1	6.53	-7.02	Não	Não

Para os preditores na tabela, seus significados são: hERG (human-ether-à-go-go), DILI (Drug Induced Liver Injury), AMES (AMES test), RAT (Toxicidade em Ratos/Roedores), CARCI (Carcinogenicity), HEPAT (Hepatotoxicity induced by drugs), NEURO (Neurotoxicity induced by drugs), GENO (Genotoxicity induced by drugs).

FONTE – SWISSADME, 2026.

O primeiro preditor, relacionado a regra de Lipinski para semelhança a droga, atribui coerência à sua regra básica de absorção via oral, sendo amplamente utilizada para determinar um mínimo de solubilidade aquosa e lipídica para pequenas moléculas. Conhecida como *Rule of Five* (regra dos cinco), Lipinski atribui cinco características farmacológicas intimamente relacionadas à estrutura molecular do composto, as quais correspondem a sua massa molecular, logaritmo de partição n-octano/água (Log P), átomos aceptores de ligações de hidrogênio, átomos doadores de ligações de hidrogênio e sua polaridade total (Lipinski, 2004).

Dentro do respectivo preditor, treze moléculas apresentam uma única violação à regra de Lipinski inerente ao Log P, sendo elas 4, 6, 27, 31, 29, 30, 19, 17, 21, 26, 13, 16, 32, pela qual os respectivos compostos caracterizam-se como lipofílicos, uma vez que a violação dos compostos ao Log P estabelecido pela regra (4.15), sugere estruturas com partes prontamente apolares, requerendo ambientes lipofílicos para a solubilidade (Arango *et al.*, 2025).

Paralelamente, dezoito compostos (5, 3, 12, 14, 18, 1, 10, 20, 24, 25, 9, 2, 7, 28, 15, 8, 23 e 22) apresentam conformidade com os parâmetros estabelecidos pela regra, apresentando massa molecular $\leq 500 \text{ g mol}^{-1}$, polaridade total apropriada, assim como átomos aceptores e doadores de ligações de hidrogênio em quantidades certas conforme descreve a regra.

O segundo preditor, Log P, caracteriza a solubilidade em ambientes lipídicos ou aquosos em função do valor estabelecido por Lipinski, 4,15 (Lipinski, 2004). Estruturas moleculares majoritariamente apolares tendem a apresentar resultados mais elevados para o Log P, observado em moléculas como Campesterol (6,54) e Estigmasterol (6,62), as quais suas estruturas características dos esteróis tendem a apresentar baixa solubilidade aquosa e alta solubilidade em solventes orgânicos.

Por outro lado, Vitamina B6 (-1,02) classifica-se como altamente solúvel em água através do Log P, no qual sua estrutura é prontamente polar e com carga iônica (2-) na molécula, favorecendo sua alta solubilidade aquosa. Similarmente, o Log P determina a preferência por ambientes hidrofílicos para os candidatos 5, 3, 12, 14, 18, 1, 10, 20, 24, 25, 9, 2, 28, 15, 8, 22 e 23.

O Log S relaciona a solubilidade aquosa da molécula. É altamente relevante uma alta solubilidade aquosa do composto para sua absorção no organismo, sua biodisponibilidade e interações com células no corpo. Quando um composto não apresenta uma solubilidade aquosa considerável, problemas de absorção podem surgir; o composto pode apresentar baixa farmacocinética e toxicidade elevada (Arango *et al.*, 2026).

Desse modo, a vitamina B5 (-0,06) obteve o resultado mais bem classificado para a solubilidade aquosa através do Log S devido a sua estrutura apresentar seis átomos atuantes

como doadores e aceptores de ligações de hidrogênio simultaneamente, além de uma polaridade considerável na estrutura. Compostos como 5, 12, 1, 9, 7 e 15 são classificadas como as moléculas mais solúveis da tabela.

Por outro lado, Vitamina E (-8,60), γ -Sitosterol (-7,90), Campesterol (-7,54), (E)-Hexadecil-ferulato (-7,37) e Spinasterona (-7,02) apresentaram resultados que caracterizam sua baixa solubilidade aquosa. Essa solubilidade baixa deriva-se de suas características estruturais, apresentando partes apolares da molécula, que por sua vez inviabiliza a interações com o solvente (Rauf *et al.*, 2023).

Em seguida, a penetração da Barreira Hematoencefálica (BHE) é caracterizada. Esse preditor retorna um resultado binário (sim ou não) para a capacidade de penetração na membrana por difusão passiva. Essa membrana é caracterizada por ser altamente seletiva e apenas moléculas com características específicas podem penetrar sem provocar danos teciduais à BHE, ao SNC, ao líquido cefalorraquidiano (LCR) e ao cérebro (Sączewski; Popenda; Fedorowicz, 2024).

Dentre os candidatos, quatorze moléculas penetram na BHE por difusão passiva, apresentando potencial biodisponibilidade pós-BHE, sendo elas 3, 4, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 18, 20, 22, 23. Paralelamente, vinte candidatos não penetram a membrana por difusão passiva em decorrência de suas características estruturais, como sua Superfície Topológica Polar Total (STPT/TPSA), Log P, peso molecular e forma ionizada, sendo elas 1, 2, 6, 7, 13, 16, 17, 19, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32. Entretanto, esses candidatos não são eliminados em virtude dessa limitação, considerando que o transporte ativo mediado por proteínas carreadoras pode ser explorado em testes experimentais (Sączewski; Popenda; Fedorowicz, 2024).

Por fim, glicoproteínas estão presentes em todo o corpo e sua bomba de efluxo atua como proteção no ambiente interno de células e membranas. Para a P-gp, assim como a BBB, os resultados são retornados em binário e indicam o potencial de ser ou não substrato P-gp. Assim, trinta constituintes não aparentam interagir com glicoproteínas do tipo P, tornando sua biodisponibilidade acentuada no corpo (Bakchi, 2022). No entanto, quatro candidatos possuem sua farmacocinética influenciada pela glicoproteína P sendo estes 10, 25, 26 e 27, podendo sua concentração ativa no interior de membranas e células serem condicionada nos termos das glicoproteínas P.

Dessa forma, os preditores analisados atribuem resultados relevantes de interações farmacológicas no corpo humano. No entanto, a toxicidade deve ser discutida em função de alguns sintomas específicos e comuns a vários medicamentos e seus respectivos preditores, que se encontram na Tabela 2.

Tabela 2 – Predições tóxicas dos fitoconstituintes de *Z. officinale*.

COMPOSTO (Nº)	hERG	DILI	AMES	RAT	CARCI	HEPAT	NEURO	GENO
1	0,067	0,228	0,524	0,315	0,663	0,524	0,604	0,113
2	0,002	0,036	0,141	0,068	0,297	0,161	0,084	0,832
3	0,26	0,161	0,076	0,091	0,436	0,16	0,037	0,0
4	0,352	0,147	0,086	0,148	0,473	0,433	0,049	0,0
5	0,05	0,186	0,43	0,242	0,616	0,478	0,666	0,2
6	0,21	0,03	0,025	0,049	0,167	0,702	0,039	0,0
7	0,011	0,22	0,027	0,02	0,864	0,22	0,047	0,309
8	0,076	0,106	0,308	0,135	0,521	0,513	0,551	0,022
9	0,089	0,297	0,319	0,33	0,586	0,548	0,705	0,029
10	0,331	0,042	0,138	0,228	0,334	0,56	0,308	0,0
11	0,342	0,0	0,185	0,04	0,051	0,143	0,009	0,0
12	0,049	0,05	0,172	0,177	0,238	0,383	0,461	0,05
13	0,639	0,216	0,086	0,103	0,345	0,382	0,064	0,0
14	0,298	0,122	0,174	0,153	0,259	0,476	0,238	0,001
15	0,037	0,987	0,439	0,036	0,515	0,971	0,728	0,977
16	0,652	0,283	0,217	0,102	0,194	0,649	0,119	0,0
17	0,063	0,201	0,314	0,293	0,466	0,418	0,557	0,019
18	0,529	0,027	0,272	0,143	0,12	0,502	0,143	0,0
19	0,143	0,251	0,341	0,392	0,555	0,48	0,625	0,053
20	0,429	0,02	0,338	0,181	0,198	0,423	0,15	0,143
21	0,06	0,179	0,208	0,194	0,524	0,374	0,641	0,007
22	0,136	0,403	0,509	0,409	0,793	0,625	0,75	0,464
23	0,039	0,089	0,402	0,204	0,754	0,599	0,039	0,014
24	0,118	0,008	0,113	0,112	0,153	0,292	0,465	0,006
25	0,426	0,035	0,211	0,074	0,158	0,617	0,317	0,104
26	0,465	0,014	0,24	0,306	0,586	0,73	0,015	0,0
27	0,41	0,103	0,209	0,244	0,125	0,638	0,481	0,002
28	0,437	0,033	0,293	0,092	0,138	0,429	0,418	0,043
29	0,199	0,508	0,159	0,101	0,875	0,573	0,157	0,041
30	0,167	0,135	0,071	0,104	0,752	0,769	0,122	0,002
31	0,169	0,251	0,216	0,144	0,875	0,557	0,066	0,011
32	0,15	0,061	0,012	0,113	0,138	0,445	0,701	0,0

FONTE – ADMET lab 3.0, 2026.

O primeiro preditor, hERG, determina o potencial do composto em congestionar os canais de potássio no coração, influenciando sua contribuição elétrica para o órgão e potenciais arritmias cardíacas derivadas do acúmulo de moléculas nos respectivos canais (Bhuma *et al.*, 2024). Dessa forma, dez moléculas apresentam médio potencial de toxicidade relacionados ao bloqueio dos canais de potássio no coração, sendo elas o 4, 11, 18, 10, 20, 25, 26, 28, 13 e 16. Achados experimentais sugerem que os derivados do gingerol (8-gingerol, número 10) apresentam atividade moduladora em hERG para o tratamento de câncer (Liu *et al.*, 2022).

Por continuidade, o resultado *in silico* é confrontado pelos achados experimentais obtidos por Choi e colaboradores (2013), os quais determinaram a ação moduladora para Curcumina, observando sua ativação hERG e seu potencial anti-inflamatório. Os pesquisadores destacam a inibição dos canais de potássio em coelhos, contrário ao resultado computacional para médio potencial tóxico. Contudo, moléculas como Citral (5), Etil tridecanoato (3), Metil

vacenato (6), [2]-Gingerdiona (12) e Spinasterona (32) são classificadas como baixo potencial toxicológico para hERG, em conjunto com outras moléculas que obtiveram escores inferiores a 0,3 no respectivo preditor.

O preditor para *Drug-Induced Liver Injury* (DILI) caracteriza potenciais danos hepáticos advindos do metabolismo do composto. Esse preditor apresenta grande relevância nas etapas de desenvolvimento e monitoramento no organismo, uma vez que possíveis danos hepáticos estão associados à metabolização hepática do composto (Urs *et al.*, 2026). Dessa forma, apenas três moléculas apresentaram potencial tóxico relevante associado a danos ao fígado, sendo elas 29, 15 e 22.

De forma contrária, moléculas como 11, 6, 18, 10, 20, 24, 25, 7, 26 e 28 apresentaram baixo potencial para danos hepáticos. Contudo, ensaios experimentais defendem o resultado obtido para o 6-shogaol (20), no qual a respectiva molécula apresenta um relevante potencial protetor para danos hepáticos em ratos (Cumaoğlu *et al.*, 2022).

O teste AMES determina o potencial mutagênico do composto por meio de avaliações experimentais em cepas bacterianas mutantes, nas quais se avalia a capacidade da substância de induzir mutações reversas que restabeleçam a síntese de histidina e triptofano. A presença dessas mutações, evidenciada pela formação de colônias revertentes no meio, constitui um indicativo relevante do potencial mutagênico do composto (Bhuma *et al.*, 2024). Dentre os resultados extraídos da plataforma, nove compostos apresentam resultados relevantes no potencial de indução de mutações genéticas no teste de reversão bacteriana, sendo elas 1, 20, 19, 17, 9, 15, 23 e 22, no qual todos eles apresentaram média probabilidade de mutagenicidade.

Por outro lado, Curcumina (28) sugere baixo potencial de mutagenicidade no teste AMES, no qual o resultado computacional alinha-se diretamente com os ensaios experimentais conduzidos por Shah e Netrawali (1988), os quais não evidenciaram mutagenicidade dependente de concentração em cepas de *Salmonella typhimurium*.

O próximo preditor caracteriza a toxicidade aguda oral em ratos ou mamíferos semelhantes e avalia a segurança do candidato com base em sua LD50. Esse preditor fornece estimativas do potencial tóxico com base na Dose Letal Mediana (LD50), caracterizando a dose capaz de provocar a morte em 50% dos organismos expostos, auxiliando nas avaliações preliminares de toxicidade nas etapas computacionais do desenvolvimento de medicamentos, dessa forma, reduzindo a carga de testes in vivo nas fases iniciais de desenvolvimento (Zadorozhnii; Kiselev; Kharchenko, 2020).

Caracterizando seus respectivos resultados, as moléculas obtiveram resultados que indicam baixo e médio potencial de toxicidade aguda oral em ratos, sendo que 1, 19, 26,

apresentam médio potencial. Contudo, estudos *in vitro* sugerem que N-metil-2-pirrolidona (1), atribui toxicidade elevada nos roedores a depender da dosagem, enquanto a Vitamina E (26) também demonstrou toxicidade em função da dosagem, no qual os principais sintomas observados foram a infertilidade, inflamação intersticial e hiperplasia edematosa do pulmão (Abdo *et al.*, 1986; Sitarek; Stetkiewicz, 2008;).

O potencial cancerígeno dos medicamentos levanta uma série de preocupações entre órgãos regulamentadores ao redor do mundo. Compostos capazes de induzir danos ao material genético ou de interferir nos processos metabólicos de células podem ser classificados como carcinogênicos. Esses efeitos representam uma série de problemas para o corpo humano, essencialmente aqueles intrínsecos à manutenção do código genético, provocando mudanças genômicas e surgimento de câncer (Chen *et al.*, 2025).

Dentre os compostos do gengibre, seis moléculas apresentam alto risco de carcinogenicidade, sendo elas 31, 29, 30, 7, 23 e 22. Entretanto, evidências experimentais sugerem o oposto para os esteróis classificados como alto potencial cancerígeno na predição *in silico*. Campesterol (31) é creditado como um promissor agente anticâncer, principalmente relacionado ao câncer de ovário (Bae *et al.*, 2021). Estigmasterol (29) é classificado como um dos principais fitoesteróis bioativos contra o câncer de mama, induzindo a apoptose celular e atuando contra o crescimento de tumores (AmeliMojarad; AmeliMojarad; Pourmahdian, 2022). γ -Sitosterol (30) apresenta estudos de enriquecimento que relatam atividades citotóxicas e anti-inflamatórias, mas não observado sua relação com o manejo de câncer cervical (Akash *et al.*, 2026).

A metabolização de moléculas ocorre majoritariamente no fígado, o qual é responsável por processos de biotransformação de xenobióticos no corpo. A toxicidade hepática se dá em decorrência de lesões ao fígado e comprometimento das funções renais, sendo causa principal para retirada tardia de medicamentos do mercado (Xiao *et al.*, 2025). Dentre os resultados extraídos, três compostos apresentam alto risco de danos hepáticos, sendo eles 6, 30, 15. No entanto, estudos experimentais conduzidos em ratos exploram positivamente o potencial hepatoprotetor da Zerumbona (15), principalmente na prevenção de danos hepáticos induzidos por drogas (AbuZahra; Rajendran; Ismail, 2021; Hamid *et al.*, 2018). Essas observações experimentais confrontam o resultado observado na plataforma de predição, o qual determina alto potencial hepato tóxico.

O potencial neurotóxico de moléculas representa um efeito adverso potencial observado em alguns medicamentos clínicos e produtos industriais. Muitos medicamentos desempenham atividade medicinal no cérebro; no entanto, deve-se avaliar o comportamento do medicamento,

a fim de caracterizar efeitos adversos ao SNC, podendo derivar em uma série de problemas neurológicos, como dores de cabeça, depressão, ansiedade, sonolência e danos neurológicos (Karakuş; Kuzu, 2025). Os resultados indicam um total de três moléculas com alto potencial neurotóxico, sendo elas 9, 15 e 32.

Por outro lado, ensaios experimentais *in vitro* e *in vivo* sugerem o oposto para alguns dos compostos classificados como potencialmente neuro tóxico. Assim, Zerumbona (15) apresenta potencial promissor para o combate de doenças neuroinflamatórias e neurodegenerativas, evidenciado por de Li e colaboradores (2020), juntamente de Yeh e colaboradores (2022). De forma semelhante, Spinasterona (32) demonstra efeito protetor contra déficits neurológicos e lesões nervosas (Li; Yuan, 2025).

Por fim, é destacado o potencial cancerígeno dos compostos no último preditor da Tabela 2. O surgimento do câncer é uma tendência causada por algumas moléculas ao serem metabolizadas no organismo (Fu *et al.*, 2024). No respectivo preditor, apenas três moléculas apresentam potencial cancerígeno acentuado, sendo elas 2, 7 e 15, das quais duas apresentam alto potencial cancerígeno. Esse alto potencial evidenciado pela plataforma de predição para os compostos é confrontado por alguns ensaios experimentais. Vitamina B5 (2) apresenta alto potencial anticâncer evidenciado *in vitro* (Bourgin; Kepp; Kroemer, 2022). Vitamina B6 (7) apresenta indícios que atenuam para a redução do risco de câncer (Mocellin; Pilati, 2017). Por fim, Zerumbona (15) apresenta potencial anticâncer através da indução de apoptose celular (Kirana *et al.*, 2009)

Para finalizar as predições ADMET *in silico*, a Tabela 3 reúne os resultados das atividades biológicas dos compostos do gengibre, observando alguns preditores relevantes para o entendimento dos efeitos inibitórios e medicinais dos compostos.

Tabela 3 – Resultados das predições biológicas relacionadas à Meningite Tuberculosa.

COMPOSTO	TNF- α	Anti-inflamatório	Anti tuberculoso	Anti bactérias	Anti micobacterial
1	0,391	-	-	0,162	-
2	0,454	-	-	0,291	-
3	0,530	0,600	0,399	0,237	0,374
4	0,590	0,510	0,286	0,263	0,321
5	0,590	0,474	0,432	0,374	0,374
6	0,672	0,607	0,337	0,298	0,367
7	*	*	*	*	*
8	0,715	0,612	0,288	0,185	0,254
9	0,336	0,389	0,263	0,369	0,281
10	0,633	0,532	-	0,262	-
11	0,702	0,728	0,355	0,302	0,407
12	0,714	0,639	0,212	0,177	0,245
13	0,759	0,602	0,449	0,272	0,489
14	0,678	0,517	0,251	0,184	0,220
15	0,536	0,831	-	0,415	0,335
16	0,568	0,327	0,250	0,291	-
17	0,478	0,392	0,428	0,441	0,416
18	0,754	0,717	0,284	0,268	0,338
19	0,581	0,397	0,368	0,416	0,467
20	0,754	0,717	0,284	0,268	0,338
21	0,469	0,726	0,208	0,413	0,488
22	0,267	0,593	-	0,316	0,245
23	-	0,697	-	0,385	0,266
24	0,639	0,598	0,237	0,189	0,288
25	0,531	0,547	-	0,191	-
26	-	0,814	-	0,214	-
27	0,516	0,306	0,199	0,207	0,205
28	0,764	0,677	0,326	0,272	0,608
29	0,344	0,542	-	-	0,209
30	0,317	0,467	0,377	0,283	0,295
31	0,282	0,502	0,366	0,285	0,286
32	0,201	0,336	-	-	0,199

FONTE – Way2Drug, 2026.

Assim como a tabela anterior, a Tabela 3 classifica os resultados da mesma forma, a partir do potencial de atividade e quanto mais próximo de um, mais atividade o composto apresenta no preditor (Filimonov *et al.*, 2014).

O Fator de Necrose Tumoral alfa, observado no primeiro preditor, determina o potencial do composto em inibir a produção de TNF- α , contribuindo para a patogênese tuberculosa. TNF- α tem funções relevantes no combate à infecção e sua inibição pode favorecer o desenvolvimento da infecção latente no organismo. No entanto, a inibição da expressão de TNF- α sugere indícios de atividades anti-inflamatórias e neuroprotetoras do composto. A não inibição atribui possíveis atividades moduladoras nas moléculas (Yuk *et al.*, 2024).

Analisando os resultados, é perceptível que a grande maioria dos compostos apresenta atividade média – alta na inibição da expressão de TNF- α , indicando atividade anti-inflamatória e neuroprotetora, amplamente relevante no combate e na proteção das meninges e do cérebro na infecção por meningite tuberculosa. No entanto, três candidatos apresentaram resultados baixos para a atividade, sendo eles 31, 22 e 32, compreendendo baixo controle da infecção. Duas moléculas não apresentam resultados para o preditor, 26 e 23, e uma molécula não foi possível extrair resultados para todos os preditores, Vitamina B6 (7). A respectiva molécula apresenta uma carga iônica na estrutura, a qual impossibilita a plataforma de apresentar os valores de saída para todos os preditores.

A atividade anti-inflamatória tem relevância fundamental no combate à meningite tuberculosa, uma vez que a doença provoca inflamações nas meninges, BHE e cérebro através da resposta inflamatória (Kroesen *et al.*, 2017). A maioria dos compostos apresentou resultados relevantes inerentes à atividade anti-inflamatória, salvo 1 e 2, que não pontuaram no preditor. Os resultados caracterizam alguma atividade anti-inflamatória das moléculas do gengibre, mesmo que algumas apresentem um resultado baixo.

Os três próximos preditores estão intimamente relacionados com a inibição direta da doença, do bacilo e de bactérias semelhantes a *M. tuberculosis*, além da própria, em crescimento laboratorial. O *antituberculoso* refere-se ao potencial de inibição da doença no organismo e grande parte dos compostos apresentou resultados entre baixo e médio para o potencial de atividade, mas não apresentou um resultado relativamente alto (Nagamani; Sastry, 2021). As moléculas 1, 2, 10, 15, 22, 23, 25, 26, 29 e 32 não pontuaram no preditor referente ao potencial de atividade antituberculosa.

O preditor *antibactérias* refere-se ao potencial de inibição das bactérias quanto ao seu crescimento em ambientes controlados (Pogodin *et al.*, 2019). Os resultados indicam um potencial de atividade entre baixo e médio, novamente, não apresentando resultados caracterizados como alto potencial de ativação. No entanto, dois compostos não pontuaram, sendo 29 e 32.

O *Antimicobacterial* atribui o potencial de inibição para bactérias do complexo *Mycobacterium* e os resultados indicam baixo e médio potencial de atividade, sendo a Curcumina (28) o composto mais bem classificado entre os demais (Jamkhande; Pathan; Wadher, 2016).

Embora os resultados para os três últimos preditores se encontrem entre médio e baixo potencial de atividade, é interessante observar que qualquer pontuação para atividade já indica algum potencial de atuação do composto, mesmo que baixo. Dessa forma, os compostos que

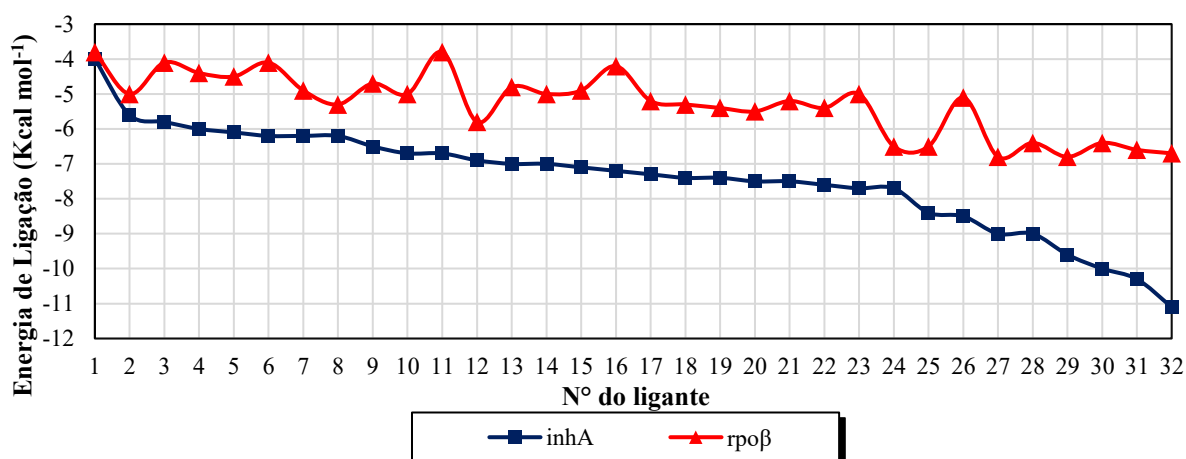
pontuaram, mesmo que minimamente, apresentaram probabilidade preditiva de ativação nos respectivos preditores e são necessários procedimentos experimentais em estudos posteriores para investigar o real potencial de ativação dos compostos nas respectivas atividades biológicas.

6.2 Docking Molecular

Simulações computacionais que visam compreender o comportamento do complexo proteína-ligante são essenciais no desenvolvimento de medicamentos, pois estimam a energia de ligação do complexo e determinam a afinidade de ligação com o receptor biológico. O docking molecular é uma ferramenta teórica/computacional com uso acadêmico relevante e seus resultados determinam a estabilidade, preferência e interações intermoleculares do complexo (Muhammed; Aki-Yalcin, 2022).

Com isso, o Docking Molecular determina a estabilidade do complexo através de dados estatísticos e algoritmos genéticos lamarckianos, que visam classificar a conformação do ligante com base no seu score de pontuação (Energia de Ligação) e, assim, determinar a conformação mais estável e favorável para o ligante (Souza *et al.*, 2025). Logicamente, seu escore de pontuação depende de características específicas relacionadas ao bolso de ligação e ao próprio ligante. No entanto, o ligante depende das interações diretas com os resíduos de aminoácidos para caracterizar um bom resultado no acoplamento molecular; isso significa que um bolso de ligação muito espaçado e um ligante pequeno podem contribuir para uma alta energia de ligação. Mas se ambos forem favoráveis, a energia de ligação terá um resultado mínimo, indicando uma estabilidade promissora (Malekzada *et al.*, 2024).

Não obstante, as características químicas do sítio de ligação são consideradas no rastreamento da melhor cavidade alvo de docking. Ambientes hidrofóbicos tendem a ser alvos consolidados para candidatos também hidrofóbicos, algo que pode ser observado nos resultados extraídos do docking molecular (Gráfico 1 e Apêndice A) que indicam uma alta preferência dos ligantes por ambientes não interativos com água (Ferreira *et al.*, 2015).

Gráfico 1 – Energias de ligação dos compostos do gengibre frente à alvos de *M. tuberculosis*.

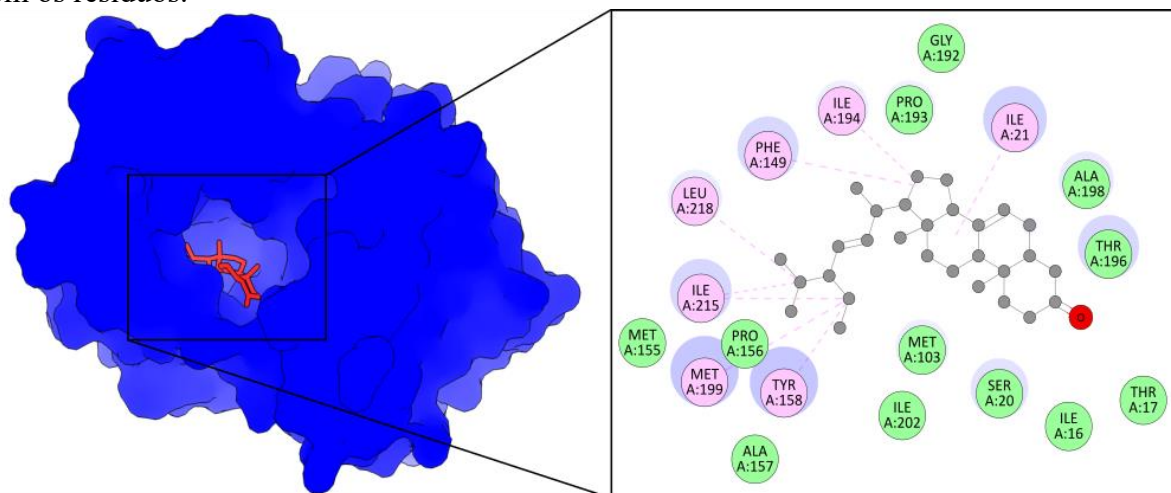
FONTE – Autores, 2026.

O Gráfico 1 é baseado no Apêndice A, o qual eixo x (n° do ligante) são respectivamente os ligantes classificados na tabela. A linha em vermelho indica a Energia de Ligação (em Kcal mol⁻¹) para o complexo rpoB e a linha em azul corresponde ao complexo inhA.

Os ligantes mais bem pontuados são aqueles que apresentam a melhor estabilidade de ligação no complexo receptor-ligante, algo que pode ser observado nos menores valores das energias de ligação. Dessa forma, é notável que o complexo inhA (linha azul) detém os menores valores de energia de ligação, os quais indicam uma melhor estabilidade e maior interação com a cavidade de ligação da proteína. Assim, a partir do ligante (E)-Hexadecil-ferulato (n. 13), todos obtiveram energias ($\leq -7,0$ kcal mol⁻¹), representando boa estabilidade e interações favoráveis para o acoplamento no sítio de ligação (Sá *et al.*, 2021).

Algo curioso pode ser notado a partir do ligante Estigmasterol, n. 29 (-9,60 kcal mol⁻¹), cuja estrutura clássica de esteróis apresenta uma porção significativamente apolar. Sua energia de ligação muito baixa indica uma preferência por sítios de ligação hidrofóbicos, sendo compatível com a cavidade catalítica da proteína (Vakser; Aflalo, 1994; Shah *et al.*, 2025). O mesmo pressuposto pode ser aplicado à molécula mais bem pontuada no complexo, Spinasterona, n. 32 (-11,10 kcal mol⁻¹), também pertencente ao grupo dos esteróis. Ela apresentou um resultado muito bom para a afinidade de ligação no complexo, indicando uma alta prevalência de interações intermoleculares de caráter hidrofóbico na estrutura, como é observado na Figura 1 (Vakser; Aflalo, 1994; Shah *et al.*, 2025).

Figura 1 – Visualização do complexo inhA com o ligante Spinasterona e as principais interações com os resíduos.



FONTE – UCSF Chimera, 2026; BIOVIA, 2026.

A presença majoritária de interações intermoleculares do tipo Alkyl e pi-alkyl na Figura 1 (resíduos em rosa claro), sugere um caráter hidrofóbico no sítio de ligação. Uma leitura mais específica da cavidade catalítica na proteína inhA pode ser feita utilizando o Apêndice B, no qual consiste na visualização da superfície hidrofóbica na proteína, sendo que as partes em marrom determinam o grau de hidrofobicidade da macromolécula.

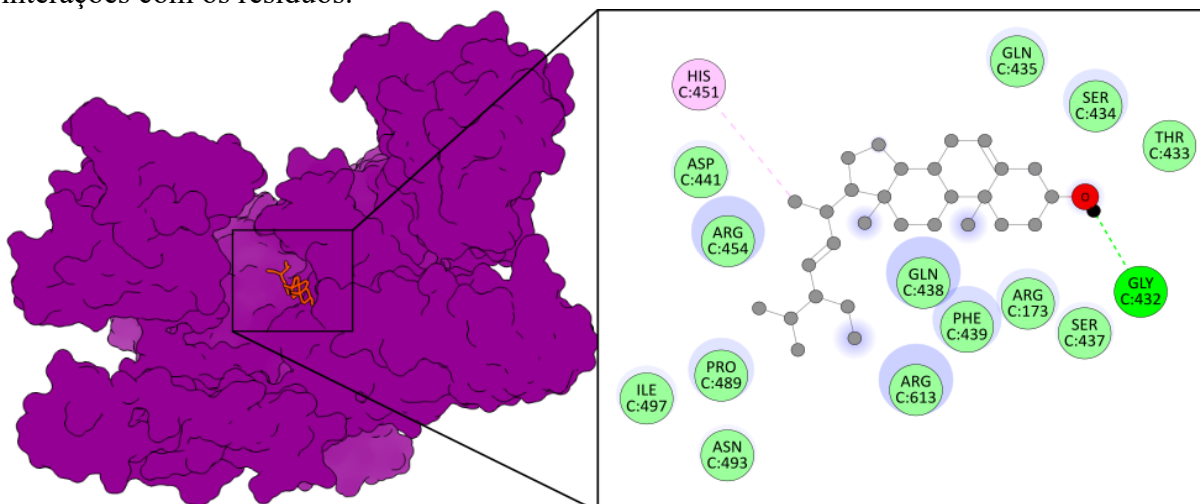
No mesmo complexo, é perceptível a presença de interações de van der Waals ao redor do ligante, sendo possível a partir das interações dos elétrons da nuvem eletrônica destes com os resíduos de aminoácidos, tornando-o mais estável dentro da cavidade do receptor. Outra característica importante do complexo é a conformação do ligante na cavidade. É notável que sua conformação consegue preencher consideravelmente o bolso de ligação, sendo uma variável considerável na energia de ligação do respectivo complexo (Santos; Ferreira; Caffarena, 2019).

Ao adentrar nos resultados da proteína rpoB, os resultados passam a ser diferentes e indicam características distintas dos resultados para inhA. O primeiro ponto a considerar sobre as energias de ligação é que todas as moléculas não obtiveram resultados satisfatórios para afinidade de ligação, o que, por sua vez, pode indicar que nenhuma das moléculas satisfaz uma boa interação com o sítio de ligação (Ferreira *et al.*, 2015). Anteriormente, moléculas da classificação dos esteróis obtiveram resultados expressivos no complexo inhA por apresentarem um sítio de ligação hidrofóbico. No complexo rpoB, os respectivos ligantes não apresentaram indicativos de interações promissoras na cavidade.

O Gráfico 1, indica Spinasterona (n. 32) como o mais bem pontuado para o complexo inhA. No entanto, Spinasterona obteve $-6,70 \text{ kcal mol}^{-1}$ no complexo com rpoB, um resultado abaixo do mínimo indicado por Sá *et al.*, 2021 para uma estabilidade significativa. Assim, os

mais bem pontuados no complexo com rpoB são o Estigmasterol (n. 29) e acetato (2E)-neral de 6-gingerdiol (n. 27), apresentando os mesmos resultados para afinidade de ligação ($-6,80 \text{ kcal mol}^{-1}$). O complexo da Figura 2 foi montado com o ligante de mesma classificação, Estigmasterol, assim como na Figura 1.

Figura 2 – Visualização do complexo rpoB com o ligante Estigmasterol e as principais interações com os resíduos.



FONTE – UCSF Chimera X, 2026; BIOVIA, 2026.

Ao analisar a superfície proteica, é notável que a cavidade alvo rpoB apresenta um espaço amplo para o encaixe do ligante. Diferentemente da Figura 1, onde a cavidade favorecia o acoplamento, o complexo rpoB detém um espaço muito amplo, não sendo favorável para o ligante. Além disso, o Apêndice C revela um espaço formado majoritariamente por resíduos hidrofílicos, desfavorecendo a presença de interações hidrofóbicas que estabilizam o ligante em questão (Malekzada *et al.*, 2024). A parte apolar da estrutura não apresenta uma porção considerável de interações hidrofóbicas com os resíduos do sítio de ligação (apenas uma: resíduo HIS C: 451). Essa falta de interações favoráveis foi responsável pela alta energia de ligação, que, somada com o sítio não favorável ao ligante, propuseram um resultado não favorável ao complexo.

Ainda na Figura 2, o ligante apresentou uma ligação de hidrogênio na única hidroxila da estrutura, indicando que a cavidade é favorável para interações aquosas, além do grande número de interações de van der Waals que possibilitam a estabilidade devido às interações com os elétrons da nuvem eletrônica dos resíduos no sítio catalítico (Santos; Ferreira; Caffarena, 2019).

Uma análise dos resultados extraídos da ancoragem molecular revela uma leitura específica relacionada ao perfil de preferência dos ligantes pelo sítio de ligação das proteínas. Utilizando os Apêndices A e B, é observado no sítio de ligação caracteres opostos quanto às características físico-químicas. A proteína inhA apresenta um sítio de ligação com uma porção

significativa de caráter hidrofóbico, sendo uma variável expressiva inerente à afinidade de ligação para os compostos mais bem pontuados, principalmente observados para os ligantes com grande presença de estrutura apolar (Rozwarski *et al.*, 1999).

Ligantes do tipo esterol apresentam partes apolares e grande afinidade por ambientes lipofílicos, observada em seu LogP. Tal característica corrobora sua grande afinidade de ligação observada no complexo inhA que, somada à conformação adequada para o preenchimento da cavidade, promove alta estabilidade para os ligantes de mesma classificação, como o Stigmasterol (-9,60 Kcal mol⁻¹), γ -Sitosterol (-10,00 Kcal mol⁻¹), Campesterol (-10,30 Kcal mol⁻¹) e Spinasterona (-11,10 Kcal mol⁻¹).

No entanto, o cenário se inverte para o gene rpoB. De acordo com a Apêndice C, o sítio catalítico da proteína é formado por uma porção expressiva de resíduos hidrofílicos e um sítio de ligação amplo. Essas características químicas da cavidade corroboraram a alta afinidade de ligação dos compostos do gengibre, nos quais esses dependem das ligações intermoleculares de caráter hidrofílico para a estabilidade, como as ligações de hidrogênio. Sendo assim, é importante que as moléculas ancoradas apresentem estrutura majoritariamente polar e com grupos aceptores ou doadores de hidrogênio para reduzir a instabilidade através das ligações intermoleculares nos resíduos formadores do sítio (Campbell *et al.*, 2001).

Assim, os resultados indicam que nenhuma das moléculas ancoradas satisfaz a similaridade com o bolso de ligação, obtendo resultados inferiores ao mínimo aceito para estabilidade energética. Compostos como acetato (2E)-neral de 6-gingerdiol (-6,80 Kcal mol⁻¹), Stigmasterol (-6,80 Kcal mol⁻¹) e Spinasterona (-6,70 Kcal mol⁻¹) são classificadas como as mais bem pontuadas para a proteína rpoB, mas com resultados inferiores para o mínimo de estabilidade conformacional e energética.

6.3 Validação do protocolo

Os resultados observados para o alvo inhA revelam alta afinidade pela cavidade determinada para o docking molecular. O gene rpoB difere quanto à afinidade, com algumas moléculas estando próximas da estabilidade. Embora os resultados determinem afinidades expressivas, é necessário que o ligante cristalográfico apresente a mesma conformação e posição, utilizando o protocolo indicado como base para a ancoragem dos ligantes do gengibre (Pevzner *et al.*, 2014). Dessa forma, a Tabela 4 agrupa os resultados de RMSD para os ligantes cristalográficos dos alvos indicados após o redocking molecular.

Tabela 4 – Desvio de RMSD para os ligantes cristalográficos.

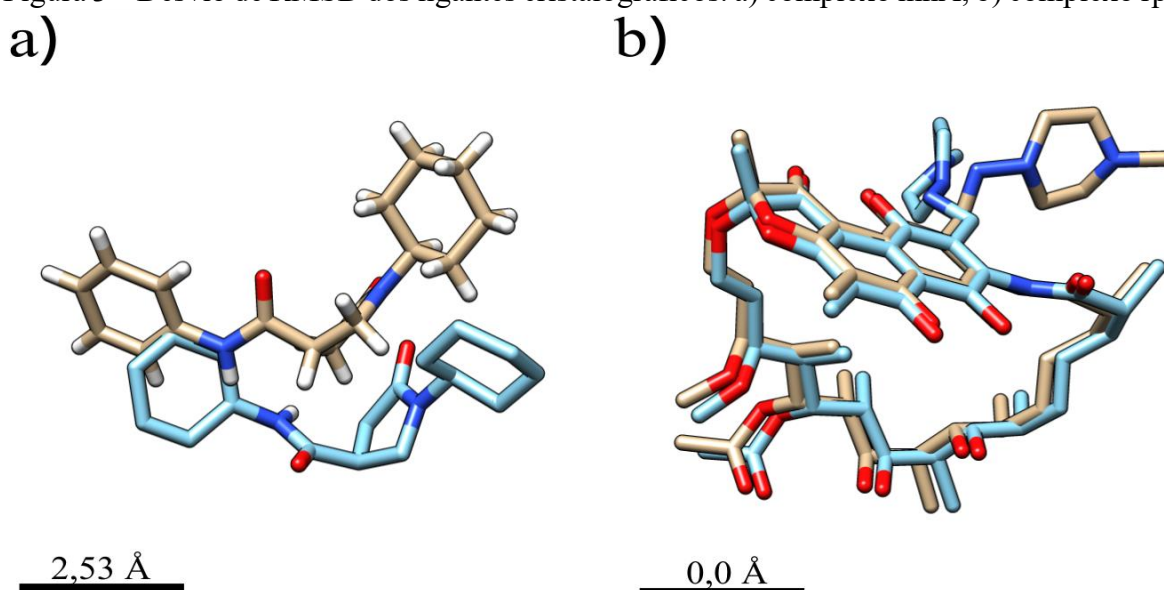
LIGANTE	inhA	rpoB
Cristalográfico	2,53Å	0,00Å

FONTE – VMD, 2026

O baixo valor para o RMSD, observado em ambos os ligantes cristalográficos para as respectivas proteínas, valida o protocolo utilizado, uma vez que o resultado extraído do cálculo indica a distância relativa da posição experimental e da posição ancorada do ligante cristalográfico. O ligante para o complexo inhA obteve um pequeno desvio de 2,53Å de sua posição experimental que, de acordo com Hsin e colaboradores (2008), representa a validação do protocolo utilizado, sendo que distâncias inferiores a 3,0Å caracterizam a validação do protocolo de ancoragem e distâncias ainda menores equivalem à semelhança com a conformação e posição experimental.

O complexo rpoB se sobressai em relação ao inhA, uma vez que o seu respectivo desvio se mostrou nulo, inexistente. Isso significa que a molécula rifampicina (o ligante cristalográfico complexado à proteína) obteve uma posição e conformação semelhantes às experimentais, indicando uma preferência pelo bolso de ligação (Hsin *et al.*, 2008). Uma leitura mais precisa do desvio pode ser observada na Figura 3, logo em seguida.

Figura 3 – Desvio de RMSD dos ligantes cristalográficos. a) complexo inhA, b) complexo rpoB.



FONTE – VMD, 2026; UCSF Chimera, 2026.

A Figura 3 determina as conformações utilizando o ligante cristalográfico, em azul claro para ambas as imagens (a e b), e os ligantes em marrom claro são aqueles ancorados utilizando o protocolo. Assim, observa-se que as conformações obtidas pelos ligantes ancorados apresentam uma semelhança relevante da posição experimental, principalmente a molécula rifampicina (b), que seu desvio nulo caracteriza uma posição semelhante de sua estrutura cristalográfica. Para o ligante da figura a, observa-se uma pequena semelhança conformacional

em relação a sua estrutura cristalográfica (azul claro), mas com desvio relativamente pequeno de sua posição originária.

CONCLUSÃO

Os resultados dos preditores ADMET revelam que alguns dos compostos apresentam alto potencial neurotóxico ((E)-Hexadecil-ferulato, Citral, N-metil-2-pirrolidona, β -feladreno, Zerumbona e Spinasterona). Outros, como Spinasterona, Campesterol, Estigmasterol, γ -Sitosterol, N-metil-2-pirrolidona, Zingibereno, β -Besabolenol e Vitamina B6, apresentam resultados relevantes para carcinogenicidade. E outros apresentam baixo potencial ou nenhum toxicológico (Ácido hexadecanoico, éster metílico, Etil tridecanoato, Metil linoleato, Metil vacenato, [2]-Gingerdiona e Paradol). Alguns dos resultados extraídos das plataformas não condizem com as evidências experimentais, como as moléculas Curcumina, Spinasterona, Zerumbona e Campesterol, no qual as respectivas moléculas são classificadas como alto potencial tóxico pelos preditores neurotoxicidade, genotoxicidade e carcinogenicidade, mas resultados experimentais sugerem o oposto.

As simulações computacionais evidenciam alta afinidade pelo alvo inhA por moléculas com alto caráter hidrofóbico, dentre as quais, Campesterol, γ -Sitosterol e Spinasterona apresentaram as melhores pontuações para Energia de Ligação. No entanto, todos os candidatos exibiram baixa afinidade pelo alvo rpoB em decorrência do seu sítio ativo altamente hidrofílico. Essa característica reforça sua seletividade estrutural por moléculas específicas, na qual os compostos do gengibre não obtiveram tal semelhança. Por fim, embora esta pesquisa tenha caráter computacional, validações experimentais confrontam os resultados das plataformas de predição, sendo necessário a condução de estudos experimentais (*in vitro* e *in vivo*) para comparar com os dados levantados.

DECLARAÇÃO DE USO DE IAs

Inteligências artificiais foram utilizadas para auxiliar na pesquisa de artigos, filtragem de artigos e nas correções gramaticais da escrita, sob supervisão e revisão do autor. As IAs empregadas foram ChatGPT (<https://chatgpt.com/>), Perplexity (<https://www.perplexity.ai/>) e Grammarly (<https://www.grammarly.com/grammar-check?authCompleted=true>).

AGRADECIMENTOS

O autor e orientador agradecem ao CNPq, por fomentar o projeto de pesquisa através de uma bolsa de iniciação científica, obtida através do Edital 11/2025 – PROPI/REI/IFPI – PIBIC CNPq – 2025, nº193616/2025 – 4.

REFERÊNCIAS

- ABDO, K.M.; RAO, G.; MONTGOMERY, C.A.; *et al.* **Thirteen-week toxicity study of d- α -tocopheryl acetate (vitamin E) in Fischer 344 rats.** Food and Chemical Toxicology, v. 24, n. 10–11, p. 1043–1050, 1986. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(86\)90287-5](https://doi.org/10.1016/0278-6915(86)90287-5). Acesso em: 21 July 2026.
- ABREU, Aline Daniele de Almeida; PEREIRA, Karoline Gandra; SANTOS, Letícia Silva Brandão dos; *et al.* **MENINGITE TUBERCULOSA: UMA REVISÃO DA LITERATURA.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 10, n. 7, p. 2800–2808, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v10i7.15000>. Acesso em: 11 fev. 2026.
- ABUZAHRRA, Hamad Mohammed; RAJENDRAN, Peramaiyan ; BANI ISMAIL, Mohammad. **Zerumbone Exhibit Protective Effect against Zearalenone Induced Toxicity via Ameliorating Inflammation and Oxidative Stress Induced Apoptosis.** Antioxidants, v. 10, n. 10, p. 1593–1593, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox10101593>. Acesso em: 21 July 2026.
- AHMAD , A. ; ASHIQ, K. ; SHAH, S. A. ; *et al.* **Investigating zingiber officinale rhizome's phytochemical make-up and bioactivity: a comparison of aqueous and ethanol extracts for antifungal, anti-inflammatory, and antibacterial properties.** The journal of animal and plant sciences, v. 36, n. 6, 2024. Disponível em: <https://www.thejaps.org.pk/Volume/2024/34-06/09.php>. Acesso em: 12 fev. 2026.
- AKASH, Sajidur Rahman; AL ARIAN, Tawsif; MIM, Sumaya Alam; *et al.* **GC–MS based tentative identification of γ -sitosterol from Brassica nigra seeds and evaluation of its anticancer potential: An integrated in vitro and in silico study.** PLOS One, v. 21, n. 6, p. e0351850, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0351850>. Acesso em: 21 July 2026.
- AKINNUWESI, Adetutu; EGIEYEH, Samuel; CLOETE, Ruben. **State-of-the-art strategies to prioritize Mycobacterium tuberculosis drug targets for drug discovery using a subtractive genomics approach.** Frontiers in Drug Discovery, v. 3, p. 01–08, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1254656>. Acesso em: 29 jun. 2026.
- AL-MOHAYA, Mazen ; MESUT, Burcu ; KURT, Asena; *et al.* **In silico approaches which are used in pharmacy.** Journal of applied pharmaceutical science, v. 14, n. 4, p. 225–239, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.154854>. Acesso em: 13 fev. 2026.
- ALSAYED, Shahinda S. R. ; GUNOSEWOYO, Hendra. **Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets.** International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 6, p. 5202, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10049048/>. Acesso em: 11 fev. 2026.
- AMELIMOJARAD, Mandana; AMELIMOJARAD, Melika ; POURMAHDIAN, Alireza. **The inhibitory role of stigmasterol on tumor growth by inducing apoptosis in Balb/c mouse with spontaneous breast tumor (SMMT).** BMC Pharmacology and Toxicology, v. 23, n. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00578-2>. Acesso em:

21 Jul 2026.

ARANGO, Juan Pablo Betancourt; RODRIGUEZ, Deisy Yuliana Montoya; CRUZ, Sebastián Lozano; *et al.* **In silico evaluation of pharmacokinetic properties and molecular docking for the identification of potential anticancer compounds.** Computational Biology and Chemistry, v. 120, p. 108626, 2026. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1476927125002877>. Acesso em: 22 Jul 2026.

ARANGO, Juan Pablo Betancourt; RODRIGUEZ, Deisy Yuliana Montoya; CRUZ, Sebastián Lozano; *et al.* **In silico evaluation of pharmacokinetic properties and molecular docking for the identification of potential anticancer compounds.** Computational Biology and Chemistry, v. 120, p. 01-13, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1476927125002877>. Acesso em: 29 jun. 2026.

BAE, Hyocheol; PARK, Sunwoo; YANG, Changwon; *et al.* **Disruption of Endoplasmic Reticulum and ROS Production in Human Ovarian Cancer by Campesterol.** Antioxidants, v. 10, n. 3, p. 379, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/3/379>. Acesso em: 21 Jul 2026.

BAKCHI, Bulti; KRISHNA, Ambati Dileep; SREECHARAN, Ekambarapu; *et al.* **An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer, antitubercular and antimicrobial agents: A medicinal chemist's perspective.** Journal of Molecular Structure, v. 1259, p. 01-32, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132712>. Acesso em: 29 jun. 2026.

BALLESTERO, Jaqueline Garcia de Almeida; MASINI GARCIA, Juliana; ROBERTO BOLLELA, Valdes; *et al.* **Management of multidrug-resistant tuberculosis: main recommendations of the Brazilian guidelines.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 46, n. 2, p. e20190290–e20190290, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/ypxShMpkKZMkGt4hkLL4XVM/?format=pdf&>. Acesso em: 12 fev. 2026.

BAPTISTA, Rafael; BHOWMICK, Sumana; SHEN, Jianying; *et al.* **Molecular Docking Suggests the Targets of Anti-Mycobacterial Natural Products.** Molecules, v. 26, n. 2, p. 475, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26020475>. Acesso em: 29 jun. 2026.

BERMAN, H. M. **The Protein Data Bank.** Nucleic Acids Research, v. 28, n. 1, p. 235–242, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>. Acesso em: 13 fev. 2026.

BHUMA, Dastagiri Reddy; MADDALA, Venkata Kanaka Srivani; RAGHUPATHI, Jayaprakash Kanijam; *et al.* **Acid Degradation Study of Dapagliflozin: Structural Characterization of Dapagliflozin and its Degradation Products Using Advanced Analytical Techniques and In Silico Toxicity Prediction.** SEPARATION SCIENCE PLUS, v. 8, n. 1, p. 01-12, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/sscp.202400275>. Acesso em: 29 jun. 2026.

BOURGIN, Melanie; KEPP, Oliver ; KROEMER, Guido. **Immunostimulatory effects of vitamin B5 improve anticancer immunotherapy.** *OncoImmunology*, v. 11, n. 1, p. e2031500, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2031500>. Acesso em: 22 Jul 2026.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico TUBERCULOSE.** Ministério da Saúde, Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Ministério da Saúde, 2025.

CAMPBELL, Elizabeth A.; KORZHEVA, Nataliya; MUSTAEV, Arkady; et al. **Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase.** *Cell*, v. 104, n. 6, p. 901–912, 2001. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(01\)00286-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867401002860%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(01)00286-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867401002860%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 7 Jul 2026.

CAPELA, Rita; FÉLIX, Rita; CLARIANO, Marta; *et al.* **Target Identification in Anti-Tuberculosis Drug Discovery.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 13, p. 01-27, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/13/10482>. Acesso em: 29 jun. 2026.

CHEN, Bangsheng; LI, Maomao; GU, Yi; *et al.* **Unraveling the Carcinogenic Mechanisms of Food Contaminants: An Integrated in Silico Framework Combining Network Toxicology, Machine Learning, and Molecular Docking.** *Journal of Food Science*, v. 90, n. 11, p. 01-22, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.70697>. Acesso em: 29 jun. 2026.

CHOI, Seong Woo; KIM, Kyung Su; SHIN, Dong Hoon; *et al.* **Class 3 inhibition of hERG K⁺ channel by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and curcumin.** *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, v. 465, n. 8, p. 1121–1134, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-013-1239-7>. Acesso em: 20 Jul 2026.

COSTA, Flávia Mayra de Barros; ARAÚJO, Marta Maria de Souza; OLIVEIRA, Bruna Cristina da Silva Mendonça de ; et al. **GENGIBRE: TRADIÇÃO, CIÊNCIA E POTENCIAL TERAPÊUTICO.** *REVISTA DIÁLOGOS EM SAÚDE*, v. 7, n. 1, p. 304–313, 2024. Disponível em: <https://www.bing.com/ck/a?!&&p=c66ca9548a139d7392ed39ca1c896e1a411aabe7ba5ee3bc5d2a27ffb8d15927JmltdHM9MTc3MDg1NDQwMA&ptn=3&ver=2&hsh=4&fclid=014ff049-0e17-6f57-0cef-e6af0fa66e87&psq=artigos+sobre+o+gengibre&u=a1aHR0cHM6Ly9wZXJpb2RpY29zLmllc3AuZWw1LmJyL2RpYWxvZ29zZW1zYXVkb29hcnRyY2xLL2Rvd25sb2FkLzcyNy80OTA>. Acesso em: 12 fev. 2026.

CUMAOĞLU, M. Oğuz ; CUMAOĞLU, B. ; TEKIN, Y. ; *et al.* **Therapeutic effect of 6-shogaol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice: an experimental study.** *European Review*, 2022. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/article/30006>. Acesso em: 19 Jul 2026.

DAINA, Antoine; MICHIELIN, Olivier ; ZOETE, Vincent. **SwissADME: a Free Web Tool to Evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules**. Scientific Reports, v. 7, n. 1, p. 1–13, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep42717>. Acesso em: 13 fev. 2026.

DAVIS, Angharad Grace; ROHLWINK, Ursula Karin; PROUST, Alizé; *et al.* **The Pathogenesis of Tuberculous Meningitis**. Journal of leukocyte biology, v. 105, n. 2, p. 267–280, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355360/>. Acesso em: 12 fev. 2026.

Dessalt Systèmes, *BIOVIA Discovery Studio*, Eds. San Diego, CA, USA: Dessalt Systèmes, 2026.

DHEDA, Keertan; MIRZAYEV, Fuad; CIRILLO, Daniela Maria; *et al.* **Multidrug-resistant tuberculosis**. Nature Reviews Disease Primers, v. 10, n. 1, p. 1–27, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-024-00504-2>. Acesso em: 12 fev. 2026.

EDO, Great Iruoghene; ONOHARIGHO, Favour Ogheneoruese ; JIKAH, Agatha Ngukuran ; *et al.* **Evaluation of the physicochemical, phytochemical and anti-bacterial potential of Zingiber officinale (ginger)**. Food Chemistry Advances, v. 4, p. 100625–100625, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.focha.2024.100625>. Acesso em: 12 fev. 2026.

EKINS, S; MESTRES, J ; TESTA, B. **In silicopharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling**. British Journal of Pharmacology, v. 152, n. 1, p. 9–20, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1978274/>. Acesso em: 13 fev. 2026.

CHIRINOS, Narda Estela Calsin ; MEIRELLES, Betina Hörner Schlindwein. **Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa**. Texto & Contexto - Enfermagem, v. 20, n. 3, p. 599–606, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/ZpYYRLqJWXDpWFNTSqcYZpf/?lang=pt>. Acesso em: 11 fev. 2026.

FERREIRA, Leonardo; DOS SANTOS, Ricardo; OLIVA, Glaucius; *et al.* **Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies**. Molecules, v. 20, n. 7, p. 13384–13421, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>. Acesso em: 29 jun. 2026.

FILIMONOV, D. A.; LAGUNIN, A. A.; GLORIOZOVA, T. A.; *et al.* **Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource**. Chemistry of Heterocyclic Compounds, v. 50, n. 3, p. 444–457, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10593-014-1496-1>. Acesso em: 13 fev. 2026.

FORLI, Stefano; HUEY, Ruth; PIQUE, Michael E; *et al.* **Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite**. Nature Protocols, v. 11, n. 5, p. 905–919, 2016.

FRIMAYANTI, Neni; MARISKA, Fira; WIJANTO, M. Wikan. **In silico approach to identify berberine-derived from Arcangelisia flava (L.) Merr as potential inhibitor for antimalarial**. In Silico Research in Biomedicine, v. 2, p. 100147, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.insr.2025.100147>. Acesso em: 13 fev. 2026.

FU, Li; SHI, Shaohua; YI, Jiakai; *et al.* **ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support.** *Nucleic acids research*, v. 52, n. W1, p. W422–W431, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae236>. Acesso em: 29 jun. 2026.

FURIN, Jennifer; COX, Helen; PAI, Madhukar. **Tuberculosis.** *The Lancet*, v. 393, n. 10181, p. 1642–1656, 2019. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30308-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30308-3/fulltext). Acesso em: 11 fev. 2026.

GOPALASWAMY, Radha; DUSTHACKEER, V. N. Azger; KANNAYAN, Silambuchelvi; *et al.* **Extrapulmonary Tuberculosis—An Update on the Diagnosis, Treatment and Drug Resistance.** *Journal of Respiration*, v. 1, n. 2, p. 141–164, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jor1020015>. Acesso em: 12 fev. 2026.

HAMID, Asmah; LEE, Liow Say; KARIM, Saiful Ridzuan; *et al.* **Hepatoprotective Effects of Zerumbone against Paracetamol-Induced Acute Hepatotoxicity in Rats.** *Malaysian Journal of Medical Sciences*, v. 25, n. 2, p. 64–71, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.2.7>. Acesso em: 21 July 2026.

HE, Xin; ALIAN, Akram; STROUD, Robert; *et al.* **Pyrrolidine Carboxamides as a Novel Class of Inhibitors of Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase from *Mycobacterium tuberculosis*.** *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 49, n. 21, p. 6308–6323, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2517584/>. Acesso em: 29 jun. 2026.

HSIN, Jen; ARKHIPOV, Anton; YIN, Ying; *et al.* **Using VMD: An Introductory Tutorial.** *Current Protocols in Bioinformatics*, v. 24, n. 1, 2008. Disponível em: *Using VMD: An Introductory Tutorial - Hsin - 2008 - Current Protocols in Bioinformatics - Wiley Online Library*; Acesso em: 15/07/2026

HUMPHREY, H., DALKE, A. SCHULTEN, K. **VMD - Visual Molecular Dynamics.** *Journal of Molecular Graphics*, v. 14, p. 33-38, 1996. Disponível em: <https://www.ks.uiuc.edu/Publications/HighlyCited/>. Acesso em: 06 jul. 2026.

IBRAHIM, Sulyman Olalekan; AYIPO, Yusuf Oloruntoyin; LUKMAN, Halimat Yusuf; *et al.* **De novo in silico screening of natural products for antidiabetic drug discovery: ADMET profiling, molecular docking, and molecular dynamics simulations.** *In Silico Pharmacology*, v. 13, n. 1, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40203-025-00320-w>. Acesso em: 13 fev. 2026.

JAMKHANDE, Prasad G.; PATHAN, Shahbaz K. ; WADHER, Shailesh J. **In silico PASS analysis and determination of antimycobacterial, antifungal, and antioxidant efficacies of maslinic acid in an extract rich in pentacyclic triterpenoids.** *International Journal of Mycobacteriology*, v. 5, n. 4, p. 417–425, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212553116300565>. Acesso em: 29 jun. 2026.

KARAKUŞ, Fuat ; KUZU, Burak . **An in silico analysis of dicofol-induced neurotoxicity mechanisms in humans**. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 109, p. 02-11, 2025. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0892036225000248?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 29 jun. 2026.

KHAN, Muhammad Umer; MUNIR, Maha; MANZOOR, Hina; et al. **Molecular docking and dynamics reveal novel CDK6 inhibitors for targeted glioblastoma therapy**. *Scientific Reports*, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-026-39629-7>. Acesso em: 13 fev. 2026.

KIM, Sunghwan; THIESSEN, Paul A.; BOLTON, Evan E.; et al. **PubChem Substance and Compound databases**. *Nucleic Acids Research*, v. 44, n. D1, p. D1202–D1213, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702940/>. Acesso em: 4 jul. 2024.

KINGDON, Alexander D. H. ; ALDERWICK, Luke J. **Structure-based in silico approaches for drug discovery against Mycobacterium tuberculosis**. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, v. 19, p. 3708–3719, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.06.034>. Acesso em: 29 jun. 2026.

KIRANA, Chandra; MCINTOSH, Graeme H.; RECORD, Ian R.; et al. **Antitumor Activity of Extract of Zingiber aromaticum and Its Bioactive Sesquiterpenoid Zerumbone**. *Nutrition and Cancer*, v. 45, n. 2, p. 218–225, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1207/S15327914NC4502_12. Acesso em: 22 July 2026.

KOPUSTINSKIENE, Dalia M.; JAKSTAS, Valdas; SAVICKAS, Arunas; et al. **Flavonoids as Anticancer Agents**. *Nutrients*, v. 12, n. 2, p. 2–25, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071196/>. Acesso em: 12 fev. 2026.

KROESEN, Vera M.; GRÖSCHEL, Matthias I.; MARTINSON, Neil; et al. **Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs As Host-Directed Therapy for Tuberculosis: A Systematic Review**. *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 01–09, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00772>. Acesso em: 29 jun. 2026.

LI, Lei; WU, Xiang-Hui; ZHAO, Xiao-Jing; et al. **Zerumbone ameliorates behavioral impairments and neuropathology in transgenic APP/PS1 mice by suppressing MAPK signaling**. *Journal of Neuroinflammation*, v. 17, n. 1, p. 61–61, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01744-1>. Acesso em: 22 July 2026.

LIMA, Isadora Paz; Silva; ARAUJO, Wergilla; et al. **Estudo in silico das atividades farmacológicas, toxicológicas dos compostos secundários do Zingiber officinale Roscoe e análise de suas possíveis interações com alvos do processo inflamatório**. *Health and Biosciences*, v. 5, n. 2, p. 5–30, 2024. Disponível em: https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences/pt_BR/article/view/44631. Acesso em: 22 July 2026.

LIN, Wei; MANDAL, Soma; DEGEN, David; *et al.* **Structural Basis of Mycobacterium tuberculosis Transcription and Transcription Inhibition.** *Molecular Cell*, v. 66, n. 2, p. 169-179.e8, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2017.03.001>. Acesso em: 29 jun. 2026.

LIPINSKI, Christopher A. **Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution.** *Drug Discovery Today: Technologies*, v. 1, n. 4, p. 337-341, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>. Acesso em: 13 fev. 2026.

LIU, Miaomaio; YANG, Yakun; ZHANG, Muqing; *et al.* **Inhibition of human ether-à-go-go-related gene K⁺ currents expressed in HEK293 cells by three gingerol components from ginger.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 74, n. 8, p. 1133-1139, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jpp/rgac029>. Acesso em: 20 July 2026.

LOHITHA, Narayanaswamy; KUMAR, Peruru Hemanth; SARVESWARI, Sundaramoorthy; *et al.* **Synthesis, Characterization, In Silico DFT, Molecular Docking, and Dynamics Simulation Studies of Phenylhydrazono Phenoxyquinolones for Their Hypoglycemic Efficacy.** *ACS Omega*, v. 9, n. 14, p. 16384-16399, 2024. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.4c00079>. Acesso em: 13 fev. 2026.

LOKESH, Dhanashree; PARKESH, Raman; KAMMARA, Rajagopal. **Bifidobacterium adolescentis is intrinsically resistant to antitubercular drugs.** *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, p. 01-15, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30429-2>. Acesso em: 29 jun. 2026.

LUCIO, Isadora Balsini; FREITAS, Renato João Sossela de; WASZCZYNSKYJ, Nina. **Composição físico-química e aceitação sensorial da inflorescência de gengibre orgânico (Zingiber officinale Roscoe).** *Food Science and Technology*, v. 30, n. 3, p. 652-656, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cta/a/KjCgHg6xZtm9JVLJL5yDtVk/>. Acesso em: 12 fev. 2026.

MAGALHÃES, Mauro Taveira; KOKETSU, Midori; GONÇALVES, Sueli Limp; *et al.* **Gengibre (zingiber officinale roscoe) brasileiro: aspectos gerais, óleo essencial e oleoresina. parte 2 - secagem, óleo essencial e oleoresina.** *Food Science and Technology*, v. 17, p. 132-136, 1997. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cta/a/VCNmRjPGJjFyrQQCJVwngJM/?lang=pt>. Acesso em: 18 out. 2025.

MALEKZADA, Mohammad Faisal; MOSAWI, Sayed Hussain; FANI, Najmeh; *et al.* **Integrating molecular docking and molecular dynamics simulation approaches for investigation of the affinity and interactions of the Curcumina with phosphatase and tensin homolog (PTEN) and mutated PTEN.** *Journal of molecular structure*, v. 1318, p. 139306-139306, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286024018222>. Acesso em: 29 jun. 2026.

MARMITT, Diorge Jônatas; REMPEL, Claudete; GOETTERT, Márcia Inês; *et al.* **ANÁLISE SISTEMÁTICA DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA DO ZINGIBER OFFICINALE**

ROSCOE APÓS A CRIAÇÃO DA RELAÇÃO NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Arquivos de Ciências da Saúde, v. 22, n. 4, p. 14, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.17696/2318-3691.22.4.2015.181>. Acesso em: 7 July 2026.

MEDEIROS, Herbert Igor Rodrigues de ; CAIANA , Rodrigo Ribeiro Alves ; FERNANDES , Natan Dias ; et al. **Planejamento racional de um candidato a fármaco: estudos in silico, síntese e elucidação estrutural.** Research, Society and Development, v. 9, n. 11, p. 1–27, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10605>. Acesso em: 13 fev. 2026.

MOCELLIN, Simone; BRIARAVA, Marta ; PILATI, Pierluigi. **Vitamin B6 and Cancer Risk: A Field Synopsis and Meta-Analysis.** JNCI: Journal of the National Cancer Institute, v. 109, n. 3, p. 01–09, 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnci/article/109/3/djw230/2572054>. Acesso em: 22 July 2026.

MUHAMMED, Muhammed Tilahun ; AKI-YALCIN, Esin. **Molecular docking: Principles, advances, and its applications in drug discovery.** Letters in Drug Design & Discovery, v. 19, p. 01-16, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/1570180819666220922103109>. Acesso em: 29 jun. 2026.

MUKHERJE, Swarupananda ; KARATI, Dipanjan. **A Mechanistic View on Phytochemistry, Pharmacognostic Properties, and Pharmacological Activities of Phytocompounds Present in Zingiber officinale: A Comprehensive Review.** Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine, v. 5, n. 100173, p. 1–7, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2022.100173>. Acesso em: 12 fev. 2026.

NAGAMANI, Selvaraman ; SASTRY, G. Narahari. **Mycobacterium tuberculosis Cell Wall Permeability Model Generation Using Chemoinformatics and Machine Learning Approaches.** ACS Omega, v. 6, n. 27, p. 17472–17482, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01865>. Acesso em: 29 jun. 2026.

NATAL, Sonia; VALENTE, Joaquim Gonçalves; SÁNCHEZ, Alexandra; et al. **Resistência a isoniazida e rifampicina e história de tratamento anterior para tuberculose.** Cadernos De Saude Publica, v. 19, n. 5, p. 1277–1281, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000500006>. Acesso em: 12 fev. 2026.

NGUYEN, Liem. **Antibiotic resistance mechanisms in M. tuberculosis: an update.** Archives of Toxicology, v. 90, n. 7, p. 1585–1604, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1727-6>. Acesso em: 12 fev. 2026.

NICÁCIO, G. L. S. et al., **Breve Revisão Sobre As Propriedades Fitoterápicas Do Zingiber Officinale Roscoe – O Gengibre.** Sinapse Múltipla, v. 7, n. 2, p. 74–80, dez. 2018. Disponível em: <https://www.bing.com/ck/a?!&p=326eeda6050a87039cc5e8c6ff5e67b46237f361194d898f572d6c9d3eb65f1eJmldtHM9MTc3MDg1NDQwMA&ptn=3&ver=2&hsh=4&fclid=014ff049-0e17-6f57-0cef-e6af0fa66e87&psq=BREVE+REVIS%3%83O+SOBRE+AS+PROPRIEDADES+FITOTER%3%81PICAS+DO+ZINGIBER+OFFICINALE+ROSCOE+%e2%80%93O+GENGIBRE&u=a1aHR0cHM6Ly9wZXJpb2RpbY29zLnB1Y21pbmFzLmJyL3NpbmFwc2VtdWx0aXBsY>

S9hcnRpY2xlL2Rvd25sb2FkLzE1NjEyLzEzOTg2Lw. Acesso em: 12 fev. 2026.

NUNES, Ceuci; CUNHA, Sérgio; GOMES, Nilton; et al. **Meningoencefalite tuberculosa: avaliação de 231 casos.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 31, n. 5, p. 441–447, 1998. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/XgJGsQGh7vzYRz6VyBXHSr/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 10 nov. 2022.

PETTERSEN, Eric F.; GODDARD, Thomas D.; HUANG, Conrad C.; et al. **UCSF Chimera-a visualization system for exploratory research and analysis.** Journal of Computational Chemistry, v. 25, n. 13, p. 1605–1612, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>. Acesso em: 13 fev. 2026.

PEVZNER, Yuri; FRUGIER, Emilie; SCHALK, Vinushka; et al. **Fragment-Based Docking: Development of the CHARMMing Web User Interface as a Platform for Computer-Aided Drug Design.** Journal of Chemical Information and Modeling, v. 54, n. 9, p. 2612, 2014. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmc4170817/?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 7 July 2026.

POGODIN, Pavel V.; LAGUNIN, Alexey A.; RUDIK, Anastasia V.; et al. **AntiBac-Pred: A Web Application for Predicting Antibacterial Activity of Chemical Compounds.** Journal of Chemical Information and Modeling, v. 59, n. 11, p. 4513–4518, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00436>. Acesso em: 29 jun. 2026.

RAUF, Abdur; KHAN, Haroon; KHAN, Momin; et al. **In Silico, SwissADME, and DFT Studies of Newly Synthesized Oxindole Derivatives Followed by Antioxidant Studies.** Journal of Chemistry, v. 2023, p. 01-16, 2023. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jchem/2023/5553913/>. Acesso em: 29 jun. 2026.

RAVIKOTI, Shyamala ; BHATIA, Vikas ; MOHANASUNDARI, Saykkulandai Kuppuswamy . **Recent advancements in tuberculosis (TB) treatment regimens.** Journal of Family Medicine and Primary Care, v. 14, n. 2, p. 521–525, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11922356/>. Acesso em: 11 fev. 2026.

RIBEIRO, Claudionor; COSTA, Neemias; SAMPAIO, Isabelle; et al. **Adesão e abandono ao tratamento da tuberculose: uma revisão de literatura.** Revista Uningá, v. 60, p. eUJ4495–eUJ4495, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.46311/2318-0579.60.eUJ4495>. Acesso em: 11 fev. 2026.

RIBEIRO, Helio; DUTRA, Alvim; NEVES, Denise; et al. **Resistência do Mycobacterium tuberculosis à isoniazida por mutações em duas regiões diferentes do gene katG.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 35, n. 8, p. 773–779, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000800009>. Acesso em: 12 fev. 2026.

RIVERO-PINO, Fernando; MILLAN-LINARES, Maria C. ; MONTSERRAT-DE-LA-PAZ, Sergio. **Strengths and limitations of in silico tools to assess physicochemical properties, bioactivity, and bioavailability of food-derived peptides.** Trends in Food Science & Technology, v. 138, p. 433–440, 2023. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224423001954>. Acesso em: 13 fev. 2026.

ROLO, M.; GONZÁLEZ-BLANCO, B.; REYES, C.A.; et al. **Epidemiology and Factors associated with Extra-pulmonary Tuberculosis in a Low-prevalence Area.** Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases, v. 32, p. 100377, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2023.100377>. Acesso em: 11 fev. 2026.

RONEY, Miah ; ALUWI, Mohd. **The importance of in-silico studies in drug discovery.** Intelligent Pharmacy, v. 2, n. 4, p. 578–579, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2024.01.010>. Acesso em: 13 fev. 2026.

ROZWARSKI, Denise A; CATHERINE VILCHÈZE; SUGANTINO, Michele; et al. **Crystal Structure of the Mycobacterium tuberculosis Enoyl-ACP Reductase, InhA, in Complex with NAD⁺ and a C16 Fatty Acyl Substrate.** Journal of Biological Chemistry, v. 274, n. 22, p. 15582–15589, 1999. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/s0021-9258\(19\)73063-4/fulltext](https://www.jbc.org/article/s0021-9258(19)73063-4/fulltext). Acesso em: 7 July 2026.

S.K.Lee, G.S.Chang, I.H.Lee, J.E.Chung, K.Y.Sung, K.T.No, **The PreADME: PC-BASED PROGRAM FOR BATCH PREDICTION OF ADME PROPERTIES**, EuroQSAR 2004, 2004, 9.5-10, Istanbul, Turkey.

DE SÁ, Ézio R. A. et al. **In silico study of the interactions of Pilocarpus microphyllus imidazolic alkaloids with the main protease (Mpro) of SARS-CoV-2.** Molecular Simulation, v. 47, n. 1, p. 74–87, 2 Jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7814572/>. Acesso em: 10/08/2026.

SA, Lucas dos Santos. **A IMPORTÂNCIA DAS ANÁLISES IN SILICO NO DESENVOLVIMENTO DE CANDIDATOS A FÁRMACOS, UMA REVISÃO NARRATIVA.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 12, n. 1, p. 1–10, 2026. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/24069>. Acesso em: 13 fev. 2026.

SĄCZEWSKI, Jarosław; POPENDA, Łukasz ; FEDOROWICZ, Joanna. **In Silico SwissADME Analysis of Antibacterial NHC–Silver Acetates and Halides Complexes.** Applied Sciences, v. 14, n. 19, p. 01-16, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/14/19/8865>. Acesso em: 29 jun. 2026.

SANTOS, Lucianna H. S.; FERREIRA, Rafaela S. ; CAFFARENA, Ernesto R. **Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations.** Methods in Molecular Biology, v. 2053, p. 13–34, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_2. Acesso em: 29 jun. 2026.

SHAH, Madhuri; SURAJ SINGH, P.; PRIYANKA, N.; et al. **Synthesis and characterization of hydrophobic and hydrophilic deep eutectic solvents: Spectroscopic, DFT, molecular docking analysis.** Journal of Molecular Liquids, v. 429, p. 127584, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2025.127584>. Acesso em: 29 jun. 2026.

SHAH, Rashmi G. ; NETRAWALI, Manohar S. **Evaluation of mutagenic activity of turmeric extract containing curcumin, before and after activation with mammalian**

cecal microbial extract of liver microsomal fraction, in the amesSalmonella test. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, v. 40, n. 3, p. 350–357, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF01689091>. Acesso em: 21 July 2026.

SHARMA, Khushbu; SAHAI, Mahendra; CORRESPONDENCE, Mahendra; et al. **Chemical constituents of Zingiber officinale rhizome.** Journal of Medicinal Plants Studies, v. 6, n. 1, p. 146–149, 2018. Disponível em: <https://www.plantsjournal.com/archives/2018/vol6issue1/PartC/6-1-11-887.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2026.

SINGH, Vinayak ; MIZRAHI, Valerie. **Identification and validation of novel drug targets in Mycobacterium tuberculosis.** Drug Discovery Today, v. 22, n. 3, p. 503–509, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.09.010>. Acesso em: 29 jun. 2026.

SITAREK , KRYSTYNA ; STETKIEWICZ, JAN . **ASSESSMENT OF REPRODUCTIVE TOXICITY AND GONADOTOXIC POTENTIAL OF N-METHYL-2-PYRROLIDONE IN MALE RATS.** International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health 2, v. 01, p. 73–80, 2008. Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscaador.html?task=detalhes&source=all&id=W1515000607>. Acesso em: 21 July 2026.

SNYDER, Henry David ; KUCUKKAL, Tugba G. **Computational Chemistry Activities with Avogadro and ORCA.** Journal of Chemical Education, v. 98, n. 4, p. 1335–1341, 2021. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jchemed.0c00959>. Acesso em: 29 jun. 2026.

SOSSEN, Bianca; KUBJANE, Mmamapudi ; MEINTJES, Graeme . **Tuberculosis and HIV coinfection: progress and challenges towards reducing incidence and mortality.** International Journal of Infectious Diseases, v. 155, p. 107876–107876, 2025. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(25\)00099-2/](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(25)00099-2/). Acesso em: 11 fev. 2026.

SOUZA, Victor Manoel Monteiro de; SILVA, Rodrigo Francisco dos Santos; ANDRADE, Vitória Ruth de Oliveira Ribeiro; et al. **Computational Study of Aloe vera Flavonoids: ADMET Analysis and Interaction with M. tuberculosis H37Rv Receptors.** Cuadernos de Educación y Desarrollo, v. 17, n. 10, p. e9720, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.55905/cuadv17n10-075>. Acesso em: 13 fev. 2026.

TELES, Amanda Mara; SANTOS, Bianca Araújo dos; FERREIRA, Cleidiane Gomes; et al. **Ginger (Zingiber officinale) Antimicrobial Potential: A Review.** Ginger Cultivation and Its Antimicrobial and Pharmacological Potentials, 2019. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/ginger-cultivation-and-its-antimicrobial-and-pharmacological-potentials/ginger-em-zingiber-officinale-em-antimicrobial-potential-a-review>. Acesso em: 12 fev. 2026.

TROTT, Oleg ; OLSON, Arthur J. **AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring function, Efficient optimization, and Multithreading.** Journal of Computational Chemistry, v. 31, n. 2, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>. Acesso em: 13 fev. 2026.

URS, Anirudh R.; GANESAN SELVI, Varshini; SREEKUMAR, Ananya; *et al.*

Benchmarking web-based in-silico toxicity prediction tools using gold-standard datasets across five key endpoints. Discover Applied Sciences, v. 8, n. 3, p. 01-20, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42452-026-08308-7>. Acesso em: 29 jun. 2026.

UZUNDURUKAN, Arife; NELSON, Mark; TESKE, Christopher; *et al.* **Meta-analysis and review of in silico methods in drug discovery - part 1: technological evolution and trends from big data to chemical space.** The pharmacogenomics journal, v. 25, n. 3, p. 1–13, 2025. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40204715/?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 13 fev. 2026.

VAKSER, Ilya A.; AFLALO, Claude. **Hydrophobic docking: A proposed enhancement to molecular recognition techniques.** Proteins: Structure, Function, and Genetics, v. 20, n. 4, p. 320–329, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/prot.340200405>. Acesso em: 29 jun. 2026.

VELLOSO, Marcia Helena Rodrigues. **A aplicação das ferramentas in silico no desenvolvimento de quimioterápicos.** RCMOS - Revista Científica Multidisciplinar O Saber, v. 1, n. 2, p. 1–5, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.51473/rcmos.v1i2.2024.692>. Acesso em: 13 fev. 2026.

WAHAN, Simranpreet K; BHARGAVA, Gaurav; CHAWLA, Viney; *et al.* **Unlocking InhA: Novel approaches to inhibit Mycobacterium tuberculosis.** Bioorganic chemistry, v. 146, p. 01-30, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107250>. Acesso em: 29 jun. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2024.** [s.l.] World Health Organization, 2024.

WULANDARI, Dika Apriliana; HARTATI, Yeni Wahyuni; IBRAHIM, Abdullahi Umar; *et al.* **Multidrug-Resistant tuberculosis.** Clinica chimica acta, v. 559, n. 119701, p. 1–18, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119701>. Acesso em: 12 fev. 2026.

XIAO, Tong; LIU, Ying; HU, Kaimiao; *et al.* **Drug-induced liver injury prediction based on graph convolutional networks and toxicogenomics.** PLOS Computational Biology, v. 21, n. 9, p. e1013423, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1013423>. Acesso em: 29 jun. 2026.

XIONG, Guoli; WU, Zhenxing; YI, Jiakai; *et al.* **ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties.** Nucleic Acids Research, v. 49, n. W1, p. W5–W14, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/49/W1/W5/6249611?login=true>. Acesso em: 13 fev. 2026.

YEH, Wei-Lan; HUANG, Bor-Ren; CHEN, Guan-Wei; *et al.* **Role of Zerumbone, a Phytochemical Sesquiterpenoid from Zingiber zerumbet Smith, in Maintaining Macrophage Polarization and Redox Homeostasis.** Nutrients, v. 14, n. 24, p. 5402–5402, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9783216/>. Acesso em:

22 July 2026.

YUAN, Tengfei ; LI, Pingyuan. **Spinasterol alleviates nerve injury and neurological deficits after ischemic stroke via regulating**. *Neurological Research*, p. 1–13, 2025.

Disponível em:

https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/01616412.2025.2582697?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 22 July 2026.

YUK, Jae-Min; KIM, Jin Kyung; KIM, In Soo; *et al.* **TNF in Human Tuberculosis: A Double-Edged Sword**. *Immune Network*, v. 24, n. 1, p. 01-19, 2024. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10917576/>. Acesso em: 29 jun. 2026.

ZADOROZHNI, Pavlo V.; KISELEV, Vadym V. ; KHARCHENKO, Iekhsandr V. **In silico toxicity aluation of Salubrinal and its analogues**. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 155, p. 01-16, 2020. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098720303262?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 29 jun. 2026.

ZHANG, Hai-Long ; LI, Yongxia. **Machine learning-based dual-target prediction models for EGFR/ROS1 and PDGFR/c-KIT inhibitors**. In *Silico Research in Biomedicine*, v. 2, p. 100158, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.insr.2025.100158>. Acesso em: 13 fev. 2026.

ZHANG, Yang; WU, Ruiying; SUN, Mingrui; *et al.* **Progress of anti-tuberculosis drug targets and novel therapeutic strategies**. *Frontiers in Microbiology*, v. 16, p. 01-18, 2025.

Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1637254>. Acesso em: 29 jun. 2026.

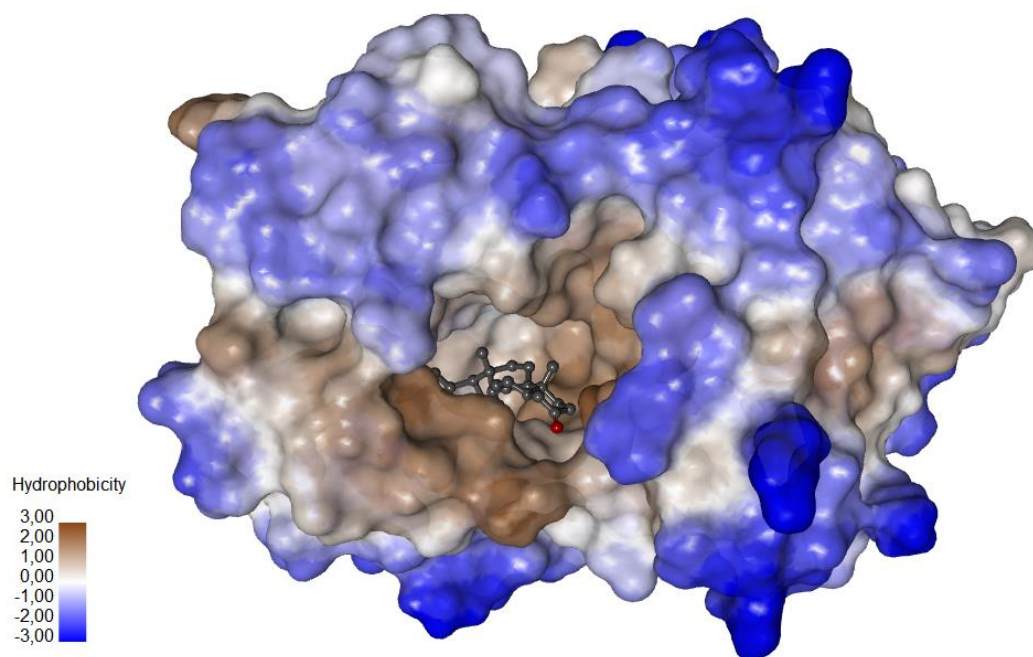
ZHAO, Chun-Yan; SONG, Chang; LU, Yi-Bo; *et al.* **A New Era in Tuberculosis Prevention and Treatment: Breakthroughs in Drug Development and Future Prospects**. *Infectious Diseases and Therapy*, v. 14, p. 2205–2219, 2025. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s40121-025-01221-3>. Acesso em: 29 jun. 2026.

ZUBAIR, Muhammad; SAIPUL MAULANA; AGUSTINUS WIDODO; *et al.* **GC-MS, LC-MS/MS, Docking and Molecular Dynamics Approaches to Identify Potential SARS-CoV-2 3-Chymotrypsin-Like Protease Inhibitors from Zingiber officinale Roscoe**. *Molecules*, v. 26, n. 17, p. 5230–5230, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/17/5230>. Acesso em: 10/08/2026

**APÊNDICE A - TABELA DE ENERGIAS DE LIGAÇÃO NOS ALVOS
MACROMOLECULARES PROPOSTOS**

COMPOSTO	Nº	inhA	rpoB
N-metil-2-pirrolidona	1	-4,0	-3,8
Vitamin B5	2	-5,6	-5,0
Etil tridecanoato	3	-5,8	-4,1
Ácido hexadecanoico, éster metílico	4	-6,0	-4,4
Citral	5	-6,1	-4,5
Metil vaccenato	6	-6,2	-4,1
Vitamina B6	7	-6,2	-4,9
Zingerona	8	-6,2	-5,3
β -feladreno	9	-6,5	-4,7
8-gingerol	10	-6,7	-5,0
Metil linoleato	11	-6,7	-3,8
[2]-Gingerdiona	12	-6,9	-5,8
(E)-Hexadecil-ferulato	13	-7,0	-4,8
Paradol	14	-7,0	-5,0
Zerumbona	15	-7,1	-4,9
Pipericina	16	-7,2	-4,2
β -Sesquifelandreno	17	-7,3	-5,2
(8)-Shogaol	18	-7,4	-5,3
Zingibereno	19	-7,4	-5,4
[6]-shogaol	20	-7,5	-5,5
β -Besabolenol	21	-7,5	-5,2
Nootkatone	22	-7,6	-5,4
Isociperol	23	-7,7	-5,0
tetrahidroCurcuminaa	24	-7,7	-6,5
hexahidroxiCurcuminaa	25	-8,4	-6,5
Vitamina E	26	-8,5	-5,1
Acetato (2E)-neral de 6-gingerdiol	27	-9,0	-6,8
Curcumina	28	-9,0	-6,4
Estigmasterol	29	-9,6	-6,8
γ -Sitosterol	30	-10,0	-6,4
Campesterol	31	-10,3	-6,6
Spinasterona	32	-11,1	-6,7

APÊNDICE A – HIDROFOBICIDADE ESTRUTURAL DA MACROMOLÉCULA**inhA**

APÊNDICE B – HIDROFOBICIDADE ESTRUTURAL DA MACROMOLÉCULA
rpoB

