

APRENDIZAGEM BASEADA EM PROJETO: APLICAÇÃO DA MODELAGEM MOLECULAR DE UM PROTÓTIPO ANÁLOGO DO CAPTOPRIL NA DISCIPLINA DE QUÍMICA FARMACÊUTICA

PROJECT-BASED LEARNING: APPLICATION OF MOLECULAR MODELING OF A CAPTOPRIL ANALOGUE PROTOTYPE IN THE DISCIPLINE OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

Maria Vitória Farias¹, Ana Paula Nascimento¹, Carine Santos Cidade¹, Laise Silva¹, Maiquele Dias¹, Milena Seles¹, Murillo Nascimento¹, Tayanne Cristal¹, Thais Nascimento¹, Victoria Goes¹, Lucilla Silva Oliveira^{2*}

¹ Discente do Curso de Farmácia da Faculdade Madre Thais/Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia, Brasil.

² Docente do Curso de Farmácia da Faculdade Madre Thais/Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia, Brasil. **E-mail para correspondência:** lucilla.s.oliveira@gmail.com

RESUMO

A aprendizagem baseada em projeto é um modelo de ensino que estimula nos alunos um pensamento crítico e reflexivo diante de situações e problemas reais, nas quais os alunos participam de uma realidade que podem vivenciar durante o cotidiano da profissão. A disciplina de química farmacêutica no curso de farmácia apresenta um caráter multidisciplinar, englobando o aprendizado de várias disciplinas ao longo do curso com o objetivo de planejar novos fármacos. Dessa forma, é uma disciplina que permite a utilização de metodologias ativas para direcionar o aluno, quanto ao seu papel no aprendizado e como utilizá-lo na profissão. Dessa forma, o objetivo do trabalho foi aplicar uma metodologia ativa, durante o desenvolvimento da disciplina no semestre. Após a realização de aulas teóricas e práticas, foi proposto aos alunos o planejamento racional de um novo fármaco derivado de um fármaco já disponível no mercado. Os alunos escolheram o fármaco captopril, realizaram o desenho molecular do fármaco assistido por computador, desenvolvendo um novo composto protótipo e posteriormente foi realizada a predição computacional, utilizando softwares abertos para estimar parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos. Ao final, foi possível observar que a nova molécula do composto protótipo derivado do captopril, construída pelos alunos, apresentou características adequadas para absorção oral e maior lipofilicidade, sugerindo maior tempo de ação. Através do projeto desenvolvido pelos alunos pode-se inferir que a metodologia empregada na disciplina auxiliou na melhor compreensão dos alunos quanto ao aprendizado ao longo da disciplina e ilustrou de forma prática e real a técnica de modelagem molecular.

Palavras-chave: Metodologia ativa; modelagem molecular; química farmacêutica; captopril.

Abstract: Project-based learning is a teaching model that encourages critical and reflective thinking in students when faced with real problem situations, in which students participate in a reality that they can experience during their daily work life. The pharmaceutical chemistry discipline in the pharmacy course has a multidisciplinary character, encompassing the learning of several disciplines throughout the course, with the objective of planning new drugs, thus, it is a discipline that allows the use of active methodologies to direct the student, regarding its role in your learning and how to use it in your profession. During the course,

after carrying out theoretical and practical classes, the students were asked to rationally plan a new drug derived from a drug already available on the market. The students chose the drug captopril, carried out computer-assisted molecular design of the drug, developing a new prototype compound and later computational prediction was carried out, using open software to estimate physicochemical and pharmacokinetic parameters. In the end, it was possible to observe that the new molecule of the prototype compound derived from captopril, built by the students, presented characteristics suitable for oral absorption and greater lipophilicity, suggesting a longer duration of action. Through the project developed by the students, it can be inferred that the methodology used in the discipline helped students better understand their learning throughout the course and illustrated the molecular modeling technique in a practical and real way.

Keywords: Active methodology; molecular modeling; pharmaceutical chemistry; captopril.

1 INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos a formação dos profissionais de saúde se estabeleceu através de um processo baseado em metodologias tradicionais com influência no modelo cartesiano, fragmentado e reducionista (Capra, 1982). Nessa perspectiva, o perfil do profissional da área da saúde é um tema de grande preocupação e por isso têm-se questionado a metodologia do ensino tradicional, visto que o aprendizado pode permanecer por um curto período, não despertando o pensamento crítico e reflexivo (Mitre et al., 2008).

A partir da década de 1980 percebeu-se o despreparo dos profissionais da área de saúde devido a discrepância entre a formação e a realidade da vida profissional, por isso buscou-se estratégias para implementar nestes cursos uma metodologia de ensino que estimulasse a capacidade crítica em prol de mudanças sociais (Almeida; Ferraz, 2008). Uma metodologia ativa que pode ser utilizada no processo de ensino-aprendizagem é a Aprendizagem Baseada em Projeto que tem o objetivo de estimular no aluno o pensamento crítico para resolver problemas reais na área objeto de estudo, através de realização de experimentos que contribuam no desenvolvimento de um produto (Masson et al, 2012).

A química farmacêutica é uma disciplina do curso de farmácia, essencial para o planejamento e desenvolvimento de fármacos, sendo uma disciplina importante para ampliação de raciocínio crítico e aplicação da teoria na prática (Lustoza, 2021). Para o desenvolvimento do trabalho, em busca do planejamento de um novo fármaco a partir das aulas de química farmacêutica, foi escolhido um fármaco amplamente conhecido, o captopril.

A história do captopril se iniciou através de pesquisas realizadas na década de 1950, onde o pesquisador brasileiro Sérgio Ferreira estava interessado em

estudar os efeitos do veneno da cobra jararaca (*Bothrops jararaca*) em mamíferos, e percebeu que uma substância presente no veneno causava diminuição da pressão arterial (Barreiro et al, 2001a; Rima et al 2018).

Durante suas pesquisas sobre a enzima conversora de angiotensina (ECA), Miguel Ondetti e David Cushman descobriram um composto que mostrou efeitos inibitórios sobre essa enzima. Esse composto, após refinamento e otimização, se tornou o captopril. Ele era diferente de outros medicamentos anti-hipertensivos disponíveis na época, pois agia diretamente inibindo ação da ECA (Rodríguez et al, 2016).

A enzima de conversão da angiotensina é encontrada em vários tecidos e há evidências crescentes de diferenças entre os inibidores da ECA na sua capacidade de inibir a ECA tecidual. A maioria dos inibidores da ECA são eliminados principalmente pelos rins e, em menor extensão, pelo fígado. Todos os inibidores da ECA partilham a mesma estrutura básica, no entanto, eles podem ser separados com base no seu grupo funcional (de ligação): carboxila, sulfidril ou fosfinila (Piepho et al, 2000).

Esses grupos funcionais são, em parte, responsáveis pelas diferenças nos perfis farmacocinéticos e de segurança desses agentes. O captopril, primeiro inibidor da ECA a ser comercializado, possui na sua estrutura química o grupo sulfidril (Oliveira, 2009).

Os inibidores da ECA desempenham um papel vital no sistema renina-angiotensina (SRA), regulando o potente vasoconstritor angiotensina II. A inibição da ECA impede tanto a conversão da Angiotensina I em Angiotensina II como a inativação da bradicinina, aumentando assim a atividade desta e a liberação de mediadores de óxido nítrico e prostaglandinas renais e endoteliais, os quais podem contribuir para os efeitos farmacológicos dos inibidores da ECA (Brown et al, 2017).

O peptídeo encontrado no veneno da *Bothrops jararaca* apresenta uma extensa cadeia carbônica trazendo características como uma alta lipofilicidade, o que seria um problema para o desenvolvimento de um novo fármaco para ser administrado por via oral (Barreiro, 2002).

Essa descoberta exemplifica como a pesquisa científica pode encontrar aplicações práticas em áreas inesperadas, como a farmacologia, e como a natureza pode oferecer inspiração para o desenvolvimento de novos medicamentos (Xiao et al, 2016).

Assim, o objetivo deste estudo foi aplicar uma metodologia ativa durante o desenvolvimento da disciplina do curso de farmácia, química farmacêutica, incentivando que os alunos realizassem uma mudança estrutural na molécula do captopril a fim de sugerir uma maior potência farmacológica, bem como avaliar as alterações nas características físico-química provenientes dessa alteração.

2 METODOLOGIA

Considerando a Metodologia de Aprendizagem Baseada em Projetos, foi proposto na disciplina de Química Farmacêutica, do curso de Farmácia da Faculdade Madre Thais/Faculdade de Ilhéus, no período letivo de 2023.2, a modelagem molecular de um fármaco e desenho de um novo protótipo análogo. Inicialmente, foi realizada a aula teórica e prática demonstrando os fundamentos da modelagem molecular, desenho de fármacos em computador e formas de predição molecular em softwares abertos. Durante o período proposto para o projeto, os alunos obtiveram suporte técnico e direcionamento na realização, ficando livres para a escolha do fármaco a ser modificado. Dessa forma, foi escolhido o fármaco captopril com fórmula molecular $C_9H_{15}NO_3S$.

Em um primeiro momento, foi utilizado o Programa Avogadro (disponível em: Avogadro - *Free cross-platform* molecular editor - Avogadro), para o desenho da molécula existente e otimizada, demonstrando a representação estrutural e visualização tridimensional. Após o desenho das moléculas, foi obtida a otimização da geometria molecular e conteúdo energético.

Para a predição computacional, foi realizada a identificação dos perfis individuais de cada molécula através da notação da estrutura química por caracteres normais, o código SMILES (do inglês *Simplified Molecular Input Line Entry System*), que significa Sistema Molecular Simplificado de Entrada em Linha. O código SMILE da molécula original foi conseguido na plataforma *PubChem do National Center for Biotechnology Information* (disponível em: PubChem -nih.gov). Enquanto o código SMILES da molécula otimizada foi conseguida na Plataforma SwissADME (disponível em: <http://www.swissadme.ch>).

Os parâmetros computacionais referentes a absorção, distribuição, metabolismo e excreção, bem como propriedades físico-químicas foram preditos utilizando as ferramentas SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) e ADMETLab (ADMETlab 2,0 (scbdd.com)). Tratam-se de plataformas online e gratuitas que são

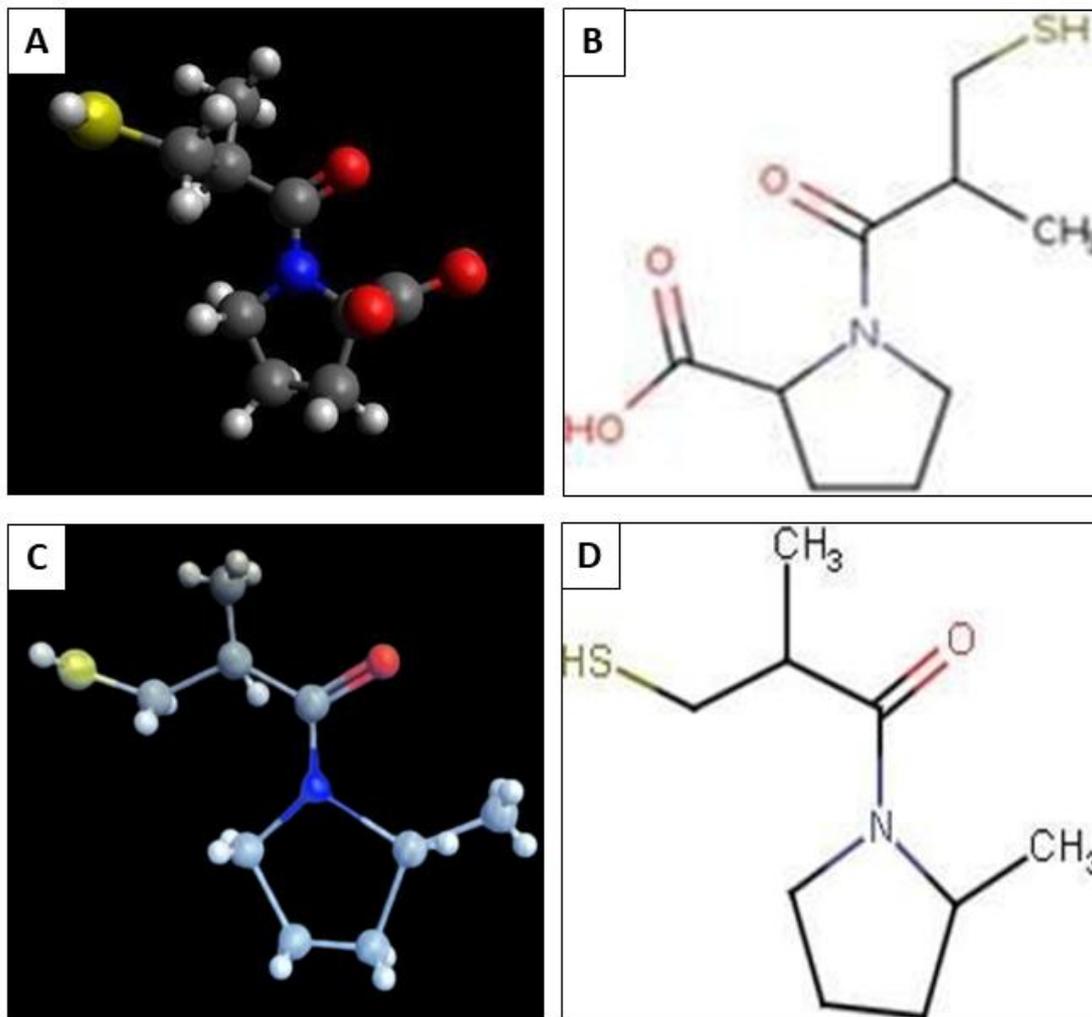
alimentadas por bancos de dados, e são capazes de estimar parâmetros farmacocinéticos de moléculas químicas.

2 RESULTADOS

A seleção de produtos farmacêuticos para síntese de novos fármacos pode ser realizado” através de predições computacionais ou métodos *in silico*. As plataformas SwissADME e ADMETlab são softwares abertos utilizados como alternativas para determinação de estudo computacional de fármacos, através da predição de parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos.

Para esse estudo, com foco na predição computacional na disciplina de Química Farmacêutica, foi proposto inicialmente a realização dos desenhos dos fármacos e a identificação da molécula mais estável, através da determinação da energia de ligação. A energia obtida para a molécula do captopril foi 32.8368 KJ/mol e a energia calculada da molécula protótipo modificada foi 8,066558 KJ/mol. Os desenhos das moléculas de captopril e composto protótipo modificado estão apresentados na figura 1.

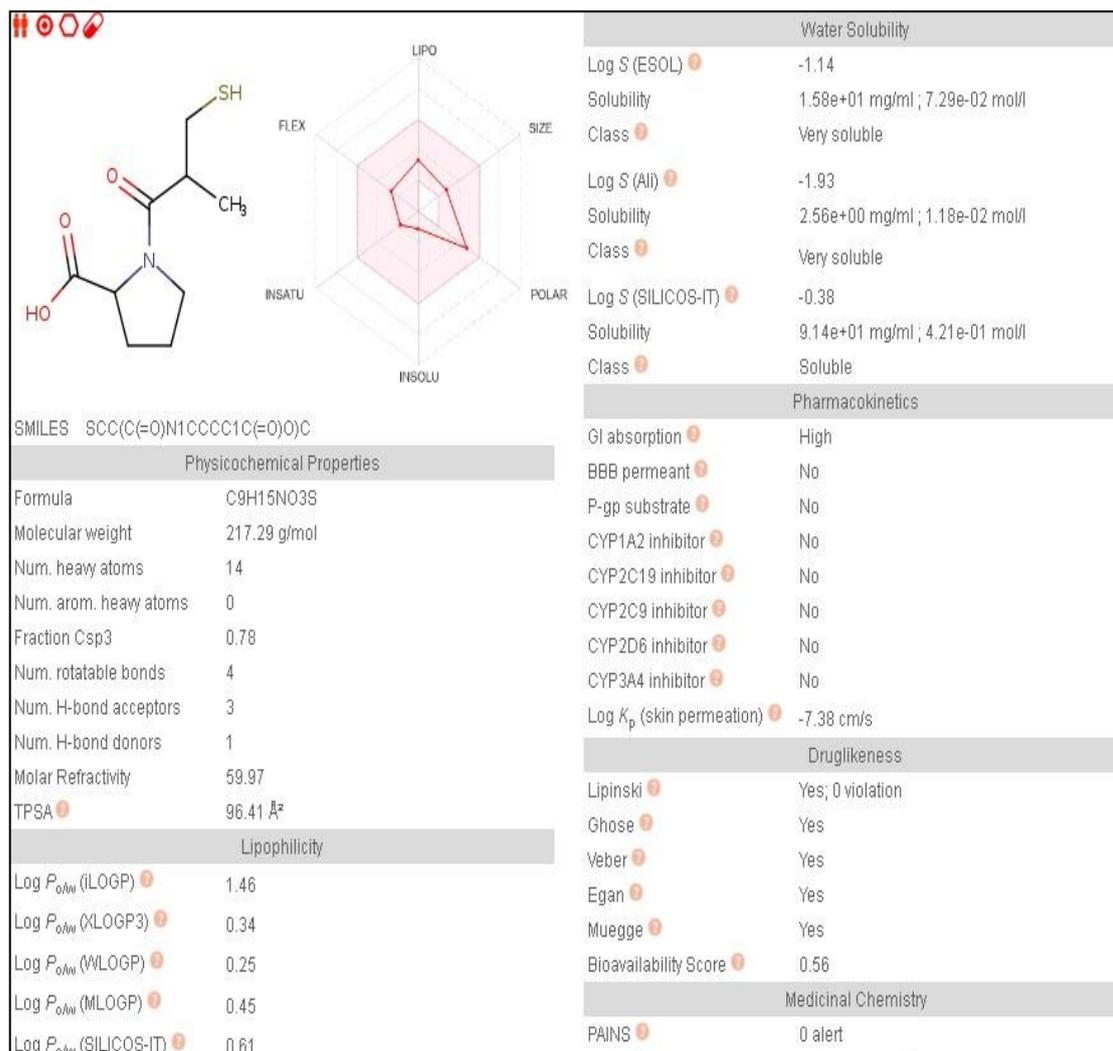
Figura 1: Estrutura molecular do captopril e composto protótipo modificado. A) Estrutura tridimensional do captopril desenhado no programa Avogadro. B) Estrutura molecular do captopril desenhado na plataforma SwissADME. C) Estrutura tridimensional do protótipo modificado do captopril, desenhado no programa Avogadro. D) Estrutura molecular do protótipo modificado do captopril desenhado na plataforma SwissADME.



Fonte: Programa Avogadro e Plataforma SwissADME.

Parâmetros farmacocinéticos computacionais determinados através da plataforma ADMETlab e Swiss ADME, demonstraram que o captopril apresenta uma alta absorção intestinal com probabilidade positiva de 62%, e meia vida de 2 horas. A biodisponibilidade oral é maior que 30%, e apresenta ligação a proteínas plasmáticas. Além disso apresenta depuração plasmática de 11,6 mL/min/kg e não atua como substrato da glicoproteína-P, indicando que não sofre transporte ativo através da barreira hematoencefálica. Os valores estão apresentados na figura 2, a demonstração da tela produzida pela plataforma SWissADME.

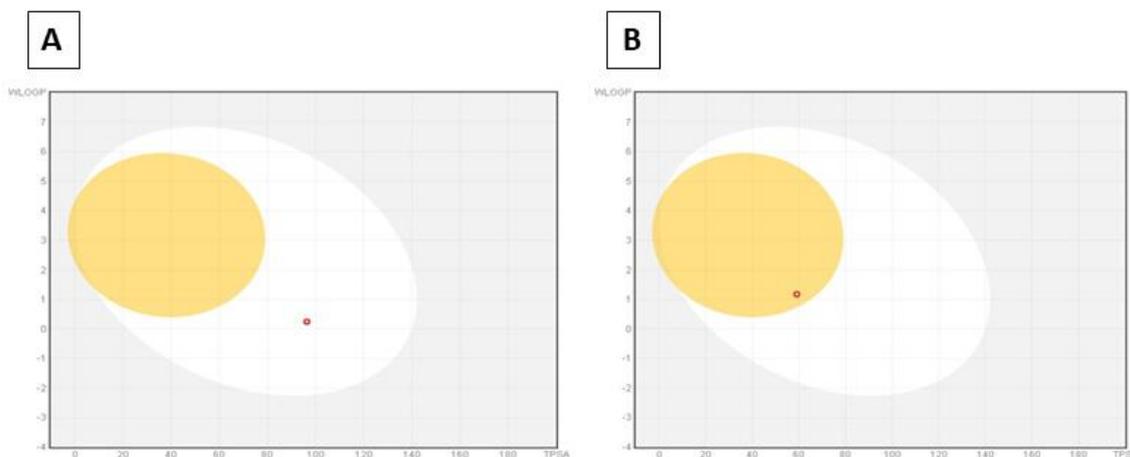
Figura 2: Parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos da molécula do captopril apresentada na tela da plataforma SwissADME, demonstrando o conjunto de propriedades favoráveis para biodisponibilidade.



Fonte: Plataforma SwissADME.

A plataforma SwissAdme também estima a biodisponibilidade oral através de uma representação gráfica denominada *BOILED-Egg*, que fornece dados referentes a absorção gastrointestinal passiva (HIA), representada pela “clara do ovo” (área correspondente a elipse de cor branca) e a permeabilidade da barreira hematoencefálica, representada pela gema do ovo (círculo amarelo). No nosso estudo, foi demonstrado que o captopril apresenta alta probabilidade de ser absorvido pelo intestino, por ocupar a região da clara do ovo (figura 3 A), inferindo assim que esse fármaco apresenta características hidrossolúveis.

Figura 3: Representação da absorção do captopril e composto protótipo através do gráfico BOILED-Egg. A) Representação da absorção do captopril, demonstrando hidrossolubilidade, por estar inserido na região da clara do ovo. B) Representação da absorção do composto protótipo modificado do captopril, demonstrando maior lipossolubilidade por estar inserido na região da gema do ovo (Ponto vermelho representa o fármaco).



Fonte: Plataforma SwissADME.

Na nova molécula modificada pelos alunos durante o projeto de desenhos de novos fármacos, o ácido carboxílico foi substituído pelo grupamento metil. Após a predição computacional, observou-se a permanência da capacidade de absorção pelo intestino. Entretanto, foi demonstrado a afinidade pela região da gema do ovo na representação do *BOILED-Egg* (figura 3 B), indicando um aumento na lipossolubilidade, ou seja, aumento do Log P, e apresentou-se como não substrato da glicoproteína P, sugerindo que não sofre transporte ativo por barreiras, podendo ser uma boa alternativa como composto protótipo para o tratamento da hipertensão, com maior tempo de meia vida que o fármaco de origem (captopril). Os valores farmacocinéticos estão representados na figura 4.

A tabela 1 apresenta a comparação das características do captopril e composto protótipo modificado.

Figura 4: Parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos da molécula do composto protótipo modificado do captopril apresentada na tela da plataforma SwissADME, demonstrando o conjunto de propriedades favoráveis para biodisponibilidade.



Fonte: Plataforma SwissADME.

Tabela 1: Características para comparação do captopril e composto protótipo modificado.

Características	Molécula convencional	Molécula otimizada
Energia calculada	32.8368 kJ/mol	8,06558 kJ/mol
Peso molecular	217.29 g/mol	187.30 g/mol
Densidade	1.052	0.978
Log P	1,46	2,18
Log S	-1,14	-1.71
Absorção	Alta absorção gastrointestinal, próximo à toxicidade	Boa absorção gastrointestinal
Metabolismo	Substrato CYP2C9	Substratos: CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6
Toxicidade	Hepatóxico, lesão hepática receptores de estrogênio, receptores andrógenos	Hepatóxico, carcinogenicidade moderada, sistema respiratório
Excreção	Boa excreção (clearance: 12.358)	Boa excreção (clearance: 13.061)

Fonte: Programa Avogadro e Plataforma SwissADME.

4 DISCUSSÃO

A química farmacêutica apresenta papel essencial no planejamento racional de fármacos e otimização de moléculas já existentes para o desenvolvimento de novos medicamentos com maiores potências, afinidade e seletividade pelo sítio ativo. Dessa forma são triados novos candidatos a alvos terapêuticos promissores. (Guido; Andricopulo, 2008)

Durante a realização desse estudo na disciplina de química farmacêutica foi realizada uma otimização de um fármaco alcançando boas características físico-químicas preditas pelos softwares empregados, demonstrando teoricamente que poderia ser um candidato análogo ao captopril.

O captopril é um antagonista oralmente ativo específico da peptidil-dipeptídeo carboxidrolase, enzima que converte angiotensina I em angiotensina II e que inativa a bradicinina. A bradicinina é um peptídeo encontrado no corpo que ajuda na vasodilatação dos vasos sanguíneos (Rosendorff, 1982).

A principal indicação do captopril, é no tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, nefropatia diabética, síndrome coronariana aguda e infarto do miocárdio. As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte, assim o tratamento farmacológico com o anti-hipertensivo é a melhor estratégia para redução da mortalidade e morbidade cardiovascular (Lourenção Marcolino-Junior; Fatibello-Filho, 2008).

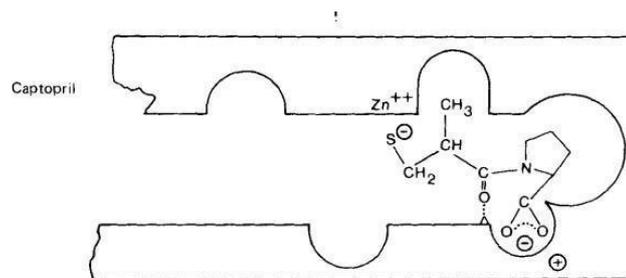
A identificação do Captopril como o primeiro fármaco anti-hipertensivo, um inibidor da enzima conversora de angiotensina, originou-se de pesquisas conduzidas por Sérgio Ferreira e Rocha e Silva em 1965, na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto. Esses estudos foram baseados nos efeitos do veneno da jararaca, especificamente da espécie *Bothrops jararaca*, que revelaram propriedades hipotensoras do veneno (Barreiro; Fraga et al., 2001b).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel crucial na regulação da pressão arterial e na homeostase eletrolítica. Por quase duas décadas, essas substâncias têm sido fundamentais no tratamento da hipertensão arterial e das doenças cardiovasculares. A classe de fármacos associada a esse sistema experimentou avanços significativos desde a introdução do primeiro composto, o captopril, em 1981, para uso clínico. Atualmente, cerca de 20 inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) estão disponíveis no mercado e são utilizados em diversos países (Piepho et al, 2000).

Os inibidores da ECA desempenham sua função ao impedir a conversão da angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstritor, reduzindo assim seus efeitos. Esses medicamentos representam a melhor opção de tratamento por via oral ou sublingual para crises hipertensivas, especialmente em situações em que o bloqueio do SRAA é indicado, como na insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral (AVC), hipertensão arterial maligna e infarto agudo do miocárdio (Martelli et al., 2008).

Baseado no princípio da importância dos grupamentos farmacofóricos presentes nas moléculas dos fármacos, para o captopril, observa-se que sua ação principal de ligação com o sítio endógeno está no grupamento funcional Sulfidril, que se liga ao Zinco presente no receptor da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), conforme demonstrado na figura 5 (Migdalof et al., 1984).

Figura 5: Ligação do captopril no sítio receptor.



Fonte: Migdalof et al., 1984

O Captopril é considerado bastante estável em solução aquosa (em pH ácido ou neutro) na ausência de íons metálicos. Contudo, em ensaios laboratoriais, o captopril pode se mostrar quimicamente instável no sangue ou plasma de ratos, cães, macacos e humanos, sendo rapidamente oxidado para seu dímero de dissulfeto e outros compostos polares. A degradação do captopril em fluidos biológicos é atribuída à reatividade do grupo sulfidril livre, processo que encurta consideravelmente seu tempo de meia vida nos organismos vivos (Migdalof et al., 1984).

De acordo com o estudo preliminar realizado por Heel et al., 1980, o Captopril causou uma redução rápida e significativa na pressão sanguínea em modelos animais de hipertensão considerados dependentes do sistema renina-angiotensina (hipertensão renal de dois rins e hipertensão secundária à estreitamento aórtico em ratos), sendo administrado isoladamente ou em combinação com hidroclorotiazida, prolongando o tempo de sobrevivência nesses animais. Em modelos animais de hipertensão que se acredita não dependerem do sistema renina-angiotensina

(hipertensão renal de um rim ou hipertensão esteroide/salina em ratos), o captopril causou uma redução menor e mais gradual na pressão sanguínea. Da mesma forma, em ratos com hipertensão genética (espontânea), considerada um modelo para hipertensão essencial em humanos, o captopril causou uma redução gradual e progressiva na pressão sanguínea ao longo de semanas a meses durante a administração contínua (a resposta aguda a uma única dose de captopril nesse modelo foi atenuada por nefrectomia bilateral prévia na maioria, mas não em todos, os estudos.) A administração profilática de captopril a ratos jovens geneticamente hipertensivos preveniu ou suprimiu parcialmente o desenvolvimento da hipertensão, dependendo das doses utilizadas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos, é possível inferir que a metodologia aplicada, de modelagem molecular é uma técnica utilizada para visualizar e estudar a estrutura e propriedades físico-químicas e estruturais das moléculas, como propriedades farmacocinéticas, geometria molecular e energia de ligação. Ela envolve a criação de modelos computacionais tridimensionais das moléculas, utilizando métodos de química quântica e algoritmos matemáticos. Sendo uma ferramenta importante no desenvolvimento de novos fármacos na visualização de interações proteína-ligante, no planejamento de sínteses orgânicas, entre outras aplicações na área da química farmacêutica.

A modelagem molecular do Captopril, no presente estudo, se deu através da adição de grupamento metil em substituição ao grupamento carboxílico na molécula. De acordo com as plataformas de predição, a nova molécula análoga demonstrou maior lipossolubilidade, o que pode influenciar na farmacocinética, em relação a absorção e distribuição, aumentando, portanto, a biodisponibilidade do fármaco.

Por fim, pode-se concluir que a metodologia ativa de aprendizagem baseada em projeto é importante para aumentar a compreensão dos alunos sobre conceitos que são melhores perceptíveis na prática, e dessa forma, contribui significativamente para o entendimento de modelagem molecular no desenho de novos fármacos e aprendizagem na disciplina de Química Farmacêutica.

REFERÊNCIAS

ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. Disponível em: <<https://admetmesh.scbdd.com/pub/>>

ALMEIDA, Luciana Pavanelli von Gal de; FERRAZ, Clarice Aparecida. Políticas de formação de recursos humanos em saúde e enfermagem. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 61, p. 31-35, 2008.

Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.XX. Disponível em: <http://avogadro.cc/>

BARREIRO, E. J.; Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioprotetor. *Química Nova*, v. 25, n. 6b, p. 1172– 1180, nov. 2002.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. Planejamento racional baseado no mecanismo de ação: fármacos inteligentes. *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. Porto Alegre: Artmed, 2001. p. 83-124. (a)

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. Porto Alegre: Artmed, 3 ed. 2001. p. 83-124. (b)

BROWN, Tereza et al., Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens*. V. 19, n° 12, p. 1377-1382. Greenwich, dezembro, 2017. Disponível em: <doi:10.1111/jch.13097>

CAPRA, Fritjof. O Ponto de mutação; a ciência, a sociedade e a cultura emergente. Tradução de Álvaro Cabral. 1982.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D. Modelagem Molecular de Fármacos. *Revista Processos Químicos*, v. 2, n. 4, p. 24-36, 1 jul. 2008.

HANWELL, Marcus D. et al., Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics* 2012.

HEEL, R. C. et al. Captopril: A Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs*, v. 20, n. 6, p. 409–452, dezembro, 1980.

LOURENÇÃO, Bruna Cláudia; MARCOLINO-JUNIOR, Luiz Humberto; FATIBELLO-FILHO, Orlando. Determinação condutométrica de captopril em formulações farmacêuticas utilizando sulfato de cobre(II) como titulante. *Química Nova*, v. 31, p. 349–352, 2008.

LUSTOZA, Fernanda Domingues. A importância da química farmacêutica medicinal na formação do farmacêutico clínico: um estudo sistemático utilizando medidas de aprendizagem. 2021. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2021.

MARTELLI, Anderson. et al., aspectos clínicos e mecanismo de ação das principais classes farmacológicas usadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, [S. l.], v. 30, p. 70/72, São Paulo, 2008. DOI: 10.7213/rev.v30i70/72.22820. Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/estudosdebiologia/article/view/22820>. Acesso em: 18 nov. 2023.>

MASSON, Terezinha Jocelen et al. Metodologia de ensino: aprendizagem baseada em projetos (pbl). In: *Anais do XL Congresso Brasileiro de Educação em Engenharia (COBENGE)*, Belém, PA, Brasil. sn, 2012. p. 13.

MIGDALOF, Bruce H. et al. Captopril: pharmacology, metabolism and disposition. *Drug metabolism reviews*, v. 15, n. 4, p. 841-869, 1984.

MITRE, Sandra Minardi et al. Metodologias ativas de ensino-aprendizagem na formação profissional em saúde: debates atuais. *Ciência & saúde coletiva*, v. 13, p. 2133-2144, 2008.

OLIVEIRA, Carolina Maria Xaubet. Estudo da utilização dos inibidores de enzima conversora de angiotensina, captopril e enalapril dispensados pelas farmácias de unidades públicas de saúde do distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP. Dissertação de mestrado. Faculdade de ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, p. 2 - 19. São Paulo, 2009.

PIEPHO, Robert W. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *American journal of health-system pharmacy*, v. 57, n. suppl_1, p. S3-S7, 2000.

RIMA, M. et al. Vipers of the Middle East: A Rich Source of Bioactive Molecules. *Molecules*, v. 23, n. 10, p. 2721, 22 out. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/molecules23102721>>.

RODRIGUEZ, J. B., Captopril, el potente agente antihipertensivo concebido y desarrollado por un investigador argentino: Miguel Angel Ondetti. *Rev. Ciencia e Investigación*, v. 66, n°1, Buenos Aires, 2016. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11336/31560>>

ROSENDORFF, C. Captopril--an overview. *South African Medical Journal = Suid- Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, v. 62, n. 17, p. 593-599, 1982.

XIAO, Z.; MORRIS-NATSCHKE, S. L.; LEE, K.-H. Strategies for the Optimization of Natural Leads to Anticancer Drugs or Drug Candidates. *Medicinal research reviews*, v. 36, n. 1, p. 32-91, 1 jan. 2016. Disponível em: < doi: 10.1002/med.21377. Epub 2015

Contribuições dos autores

MVF realizou o desenho da molécula e predição molecular. APN e VG construíram a introdução do estudo. LS descreveu os resultados. CSC, MS, MN e TN realizaram a discussão do artigo. MD e TN realizaram as considerações finais. LSO conduziu o estudo, realizou suporte técnico e escreveu o artigo. Todos participaram do projeto de desenho de fármacos no computador e predição molecular.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.