Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

Investigação *in silico* de potencial ação do óxido de rosa na discinesia tardia

In silico investigation of the potential action of rose oxide in tardive dyskinesia

Investigación in silico de la acción potencial del óxido de rosa en la discinesia tardía

Eduardo Batista Soares Neto[1,2], Clailson da Silva Pinheiro[1], Andréia Maria dos Santos Carvalho[2], Pedro Paulo Oliveira Araújo[2], Ingrid Ayremoraes Nascimento[1], Isabelli Ayremoraes Nascimento[1], Anderson Nogueira Mendes[1], Luciano da Silva Lopes[1].

RESUMO

Objetivo: Analisar *in silico* potenciais propriedades do monoterpeno óxido de rosa (OR) em alvos moleculares potencialmente relacionados à discinesia tardia (DT). **Métodos:** Foram realizados estudos de *docking* molecular abrangendo etapas de Identificação dos sítios de interação relativos a cinco proteínas distintas, associadas a potenciais mecanismos de ação e terapêutica da DT, a saber: receptores do transportador vesicular de monoaminas tipo-2 (VMAT2), dopaminérgico D2, gabaérgico-A (GABA-A), glutamatérgico NMDA e muscarínico M1; investigação das “poses” dos ligantes às proteínas receptoras; investigação da afinidade entre ligantes e alvos moleculares, medida pela energia de ligação, comparativamente. **Resultados:** *Docking* molecular indicou capacidade potencial de interação: OR com resíduos de aminoácidos existentes nos bolsos de ligação do VMAT2, e dos receptores GABA-A, dopaminérgico-D2 e colinérgico-M1. Resultados apontaram para potencial capacidade de interação com VMAT2 com perfil similar à afinidade de ligação da valbenazina. **Conclusão:** Os resultados *in silico* observados acerca da ação do OR em transportador vesicular apontam para um potencial recurso, a ser investigado, na farmacoterapia da DT.

Palavras-chave: Óxido de rosa, Docking molecular, Proteína de transporte vesicular VMAT2, Discinesia tardia.

ABSTRACT

Objective: To analyze in silico the potential properties of the monoterpene rose oxide (RO) on molecular targets potentially related to tardive dyskinesia (TD). **Methods:** Molecular docking studies were performed, encompassing steps of identifying interaction sites related to five distinct proteins associated with potential mechanisms of action and therapeutics for TD, namely: vesicular monoamine transporter type-2 (VMAT2), dopaminergic D2, GABAergic-A (GABA-A), glutamatergic NMDA, and muscarinic M1 receptors; investigation of ligand "poses" on receptor proteins; and investigation of the affinity between ligands and molecular targets, measured by binding energy, comparatively. **Results:** Molecular docking indicated potential interaction capacity: RO with amino acid residues present in the binding pockets of VMAT2, and of GABA-A, dopaminergic-D2, and cholinergic-M1 receptors. Results indicated a potential capacity for interaction with VMAT2, with a binding affinity profile similar to that of valbenazine. **Conclusion:** The in silico results observed

[1] Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI.
[2] Universidade Estadual do Piauí (UESPI), Teresina – PI.

SUBMETIDO EM: 1/2026 | **ACEITO EM: 2/2026** | **PUBLICADO EM: 2/2026**

regarding the action of OR on the vesicular transporter point to a potential resource, to be investigated, in the pharmacotherapy of DT.

Keywords: Rose oxide, Molecular docking, Vesicular transport protein VMAT2, Tardive dyskinesia.

RESUMEN

Objetivo: Analizar in silico las posibles propiedades del monoterpeno óxido de rosa (RO) sobre dianas moleculares potencialmente relacionadas con la discinesia tardía (DT). **Métodos:** Se realizaron estudios de acoplamiento molecular, que abarcaron la identificación de sitios de interacción relacionados con cinco proteínas distintas asociadas con posibles mecanismos de acción y terapias para la DT: el transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT2), los receptores dopaminérgicos-D2, GABAérgicos-A (GABA-A), glutamatérgicos NMDA y muscarínicos-M1; la investigación de las posiciones de los ligandos sobre las proteínas receptoras; y la investigación comparativa de la afinidad entre ligandos y dianas moleculares, medida mediante energía de enlace. **Resultados:** Acoplamiento molecular indicó la posible capacidad de interacción del RO con residuos de aminoácidos presentes en los bolsillos de enlace del VMAT2 y de los receptores GABA-A, dopaminérgicos-D2 y colinérgicos-M1. Los resultados se muestran para la capacidad potencial de interacción con VMAT2 con un perfil similar a la afinidad de ligadura de valbenazina. **Conclusión:** Los resultados in silico observados acerca de la acción del OR en transportador vesicular apontam para un recurso potencial, a ser investigado, na farmacoterapia da DT.

Palabras clave: Óxido de rosa, Acoplamiento molecular, Proteína de transporte vesicular VMAT2, Discinesia tardía.

INTRODUÇÃO

O tratamento das doenças mentais representa um dos grandes desafios da Medicina. Dentre estas a esquizofrenia e os quadros psicóticos de modo amplo, se destacam por seu impacto nas vidas humanas (SADOCK BJ, et al., 2017).

Destacadamente a partir do final da década de 1940 e os primeiros anos de 1950, após a descoberta da clorpromazina, o primeiro fármaco antipsicótico, várias drogas desta categoria foram descobertas e produzidas, e estas, como toda droga, possuem efeitos colaterais. Dentre os efeitos adversos derivados do uso de medicamentos antipsicóticos temos o grupo dos transtornos de movimentos secundários ao uso destes fármacos (APA, 2022).

Refletindo-se sobre as prevalências mundiais de transtornos mentais destacadamente os quadros psicóticos, como, *e.g.*, a esquizofrenia – envolvidos no uso de medicações associadas ao surgimento colateral de transtornos de movimentos –; o uso das medicações "antipsicóticas" no tratamento destas e de outras enfermidades; as automedicações; as prescrições inadequadas; os usos incorretos – doses, tempo,... –; o universo das interações medicamentosas; as consequências adversas do uso destes fármacos; o potencial danoso dos transtornos de movimento secundário ao uso de antipsicóticos, destacando-se a discinesia tardia (DT) –, sem deixar de levantar as questões associadas aos fatores genéticos, a variabilidade individual a efeitos colaterais de medicações, os aspectos como a idade do indivíduo e os achados relativos ao gênero, dentre outros (SADOCK BJ, et al., 2017); conclui-se acerca da necessidade de atenção aos transtornos de movimento associado ao uso de medicações concomitantemente ao necessário tratamento das graves doenças que ensejam o uso de tais fármacos.

No campo dos transtornos de movimentos, como potencial ocorrência colateral ao uso de medicamentos, se ressalta a DT induzida por neurolépticos (APA, 2022), transtorno que ainda se apresenta como pouco visibilizado na sociedade (SOARES NETO EB, et al., 2025), e se apresenta aos profissionais de saúde como um grande desafio terapêutico, estruturado no não-conhecimento pleno acerca de seus mecanismos

etiofisiopatológicos, com pesquisas historicamente apontando diversas hipóteses, envolvendo neurotransmissores e seus receptores – *e.g.*, dopamina (CASEY DE, 2000; CORNETT EM, et al., 2017; FACHINETTO R, et al., 2007; SHIRAKAWA O e TAMMINGA CA, 1994 ; TAKEUCHI H, et al., 2022; WARD KM e CITROME L, 2018) , glutamato (ANDREASSEN OA, et al., 2003; CASEY DE, 2000; TSAI G, et al., 1998), GABA (CASEY DE, 2000; CORNETT EM, et al., 2017; TAKEUCHI H, et al., 2022), acetilcolina (CORNETT EM, et al., 2017) –, plasticidade sináptica alterada, sinalização neuroadaptativa defeituosa, neurotoxicidade (CORNETT EM, et al., 2017), estresse oxidativo (ANDREASSEN OA, et al., 2003; CASEY DE, 2000; LOHR JB, et al., 2003; SONEGO AB, et al., 2018; TAKEUCHI H, et al., 2022), mecanismos neuroinflamatórios (KAJERO JA, et al., 2020; SONEGO AB, et al., 2018), neurotoxicidade (GALILI-MOSBERG R, et al., 2000), e aspectos genéticos (THELMA BK, et al., 2007), como base para hipóteses postuladas.

Não obstante, a DT expressa além de uma potencial permanência do quadro durante meses ou anos, apesar da suspensão do fármaco associado, a possibilidade de irreversibilidade (FACHINETTO R, et al., 2007).

Pautados neste contexto, objetivou-se realizar uma investigação *in silico* acerca do monoterpeno óxido de rosa (OR) como um potencial candidato à terapêutica da DT. Esta substância tem sido, além de alvo de interesse de estudos direcionados a fontes e métodos para sua obtenção, alvo em investigações de aprimoramentos de suas aplicações usuais e em potencias usos farmacêuticos. Tendo sido registrados, ao longo dos anos, ações anti-inflamatórias (NONATO FR, et al., 2012), vasodilatadoras (SILVA AAV, 2017), antidepressivas (MAIA WMN, et al., 2021) e um potencial efeito antinociceptivo (OHTSUBO S, et al., 2015) deste terpeno.

Nonato FR, et al. (2012) encontraram potencial ação anti-inflamatória do óxido de rosa em estudos experimentais com ratos e camundongos, sugerindo, com base em seus achados, que a sua atividade anti-inflamatória pode estar relacionada à sua capacidade de inibir a produção de IL-1β e a migração de leucócitos. Silva AAV (2017) em seu estudo comparativo das ações vasodilatadoras de (+)-óxido de rosa, β-citronelol e geraniol, em aorta de rato, sugere que a atividade desses monoterpenos envolve inibição de canais de cálcio operados por voltagem na seguinte ordem de potência farmacológica: citronelol>geraniol>óxido de rosa; concluindo também que tais efeitos relaxantes são dependentes da concentração dos terpenos e que seus efeitos vasodilatadores também possam envolver mecanismos intracelulares.

Maia WMN, et al. (2021) investigando atividade antidepressiva do óleo essencial de óxido de rosa, apresentam resultados de *docking* molecular apontando potencial deste terpeno para ligação a receptores serotoninérgicos, e resultados de testes comportamentais em roedores sugerindo ação antidepressiva, modulando, com base em investigação em receptores 5HT1A, a via serotoninérgica.

Ohtsubo S, et al. (2015) investigando inibição de amplitude de pico de potencial de ação composto em diferentes compostos de óleo aromático com várias estruturas químicas, utilizando nervo ciático de rãs, observaram com óxido de rosa uma redução, parcialmente reversível, na amplitude de pico destes potenciais de ação, sugerindo uma potencial atividade antinociceptiva.

Almejamos neste estudo investigar ligações do OR em alvos moleculares potencialmente relacionados a mecanismos de ação e terapêutica da DT, a saber: receptores do transportador vesicular de monoaminas tipo-2 (VMAT2), dopaminérgico D2, gabaérgico-A (GABA-A), glutamatérgico NMDA e muscarínico M1; investigando as “poses” dos ligantes às proteínas receptoras, e a afinidade entre ligantes e alvos moleculares, medida pela energia de ligação, comparativamente. E investigar a interação do OR com resíduos de aminoácidos existentes nos bolsos de ligação dos receptores avaliados.

MÉTODOS

Para este estudo *in silico*, a estrutura química do óxido de rosa (C10H18O) empregada nos procedimentos de *docking* foi desenhada no software ACD/Labs ChemSketch, versão 2021, salva no formato mol, e posteriormente otimizada utilizando o campo de força molecular da Merck (MMFF94s) por meio do software

Avogadro (HANWELL MD, et al., 2012), para a obtenção da conformação de menor energia. Utilizou-se o software *Marvin Sketch* v.23.11 (https://chemaxon.com/marvin) para a construção da representação bidimensional do óxido de rosa.

Norteados nas principais proteínas potencialmente implicadas no desenvolvimento de discinesia tardia, foram selecionados os alvos de interesse para utilização nas análises. Foram definidas as coordenadas do sítio ativo para o *docking* molecular do transportador vesicular de monoaminas VMAT (X = 127.862174, Y = 123.474000, Z = 104.224957), receptor de dopamina D_2 (X = 9.925033, Y = 5.845933, Z = -9.581867), GABA-A (X = 89.473050, Y = 125.991700, Z = 105.598150), NMDA (X = 124.190063, Y = 125.672188, Z = 78.605062) e receptor muscarínico M_1 (X = 22.014333, Y = 17.281857, Z = 4.116238). O tamanho da caixa foi definido por 60 x 60 x 60 para todos os alvos.

As proteínas selecionadas para os experimentos foram obtidas na plataforma *Protein Data Bank* (PDB), em formato pdb. Em sequência, preparou-se as estruturas proteicas utilizando o software *Biovia Discovery Studio* (https://www.3ds.com/), mediante remoção de águas, ligantes e cofatores presentes; obteve-se as coordenadas do sítio ativo, que foram definidas mediante coordenadas quando presentes nas proteínas, e quando de sua ausência, por meio de revisão de literatura.

O *docking* molecular foi realizado com auxílio do programa *AutoDock* v1.5.7 – https://autodock.scripps.edu/download-autodock4/ – (MORRIS GM, et al., 2009), tendo sido otimizadas as estruturas das proteínas e do ligante, adicionando-se os hidrogênios polares e computando as cargas de Gasteiger.

A execução do *docking* molecular do óxido de rosa e as proteínas alvo, após a preparação das proteínas e do ligante, foi feita utilizando o programa *AutoDock Vina* 1.2.3 (2021) (https://vina.scripps.edu/downloads/), obtendo-se os respectivos valores de energias livres de interação entre o ligante e os alvos, e as interações com os resíduos de aminoácidos (TROTT O e OLSON AJ, 2010).

Os resultados encontrados foram expressos, conforme adequado, em médias, erro padrão da média (EPM), utilizando o programa *GraphPad Prism* 8.0 (San Diego, Califórnia). Para análise estatística se utilizou o teste de “t” de *Student* não-pareado; considerando-se como significantes valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No intuito de investigar o perfil de interações intermoleculares do óxido de rosa (OR) com os resíduos nos sítios/bolsões de interação dos principais alvos moleculares potencialmente elencados como envolvidos nos mecanismos fisiopatológicos da DT, foram simulados *in silico* os alvos moleculares e preditas as suas interações.

A tarefa inicial no estudo de *docking* para o OR consistiu na identificação dos sítios de interação relativos a cinco proteínas distintas, associadas a potenciais mecanismos de ação e terapêutica da DT, como mencionado anteriormente, a saber: receptores VMAT2, dopaminérgico D2, GABA-A, NMDA e muscarínico M1.

Os conjuntos de resíduos de aminoácidos que formam os bolsões de ligação – sítios de ligação – foram definidos com base na ligação de cinco substâncias – valbenazina, risperidona, diazepam, escetamina e escopolamina – reconhecidas por sua ligação aos respectivos sítios. Após identificadas as cavidades ativas de ligação procedeu-se à simulação da ligação do OR às mesmas.

Em seguida procedeu-se às tarefas de identificação das “poses” dos ligantes às proteínas receptoras, e da identificação da afinidade entre ligantes e alvos moleculares, medida pela energia de ligação, comparativamente. Como um ligante pode potencialmente interagir com um receptor através de vários modos de ligação, assumindo inúmeras posições conformacionais espaciais no receptor (SALES MB, et al., 2023) a conformação expressa com menor energia livre de ligação representa aquela de maior estabilidade (BARBOSA BS, 2024).

Destacamos, com base na análise comparativa das médias de energias livres de ligação obtidas das nove poses mais promissoras para cada par ligante-receptor avaliados (**Tabela 1**) – ligantes OR/valbenazina, OR/risperidona, OR/diazepam, OR/escetamina e OR/escopolamina, e os seus respectivos alvos VMAT2, receptores D2, GABA-A, NMDA e colinérgico M1 –, que exceto para a comparação OR–VMAT2 e valbenazina–VMAT2 que não apresentou diferença estatística significativa (**Gráfico 1A**), nas demais avaliações os valores de energia livre de ligação, média, relativas às interações entre o OR e os demais alvos foi estatisticamente superior àqueles das interações dos ligantes de referência e os seus alvos associados (**Gráficos 1B, 1C, 1D e 1E**).

Tabela 1 – Médias, das nove poses mais promissoras, de valores de energia livre de ligação para cada ligante (substância) conforme o alvo (receptor) de interação.

Alvo	Substância	Energia livre (média) – Kcal/mol
VMAT	Valbenazina	-6,743
	Óxido de rosa	-6,125
Receptor dopaminérgico tipo 2 (D2)	Risperidona	-10,276
	Óxido de rosa	-5,630
GABA – A	Diazepam	-7,514
	Óxido de rosa	-6,158
NMDA	S-Cetamina	-6,781
	Óxido de rosa	-6,065
Escopolamina	Escopolamina	-8,095
	Óxido de rosa	-5,796

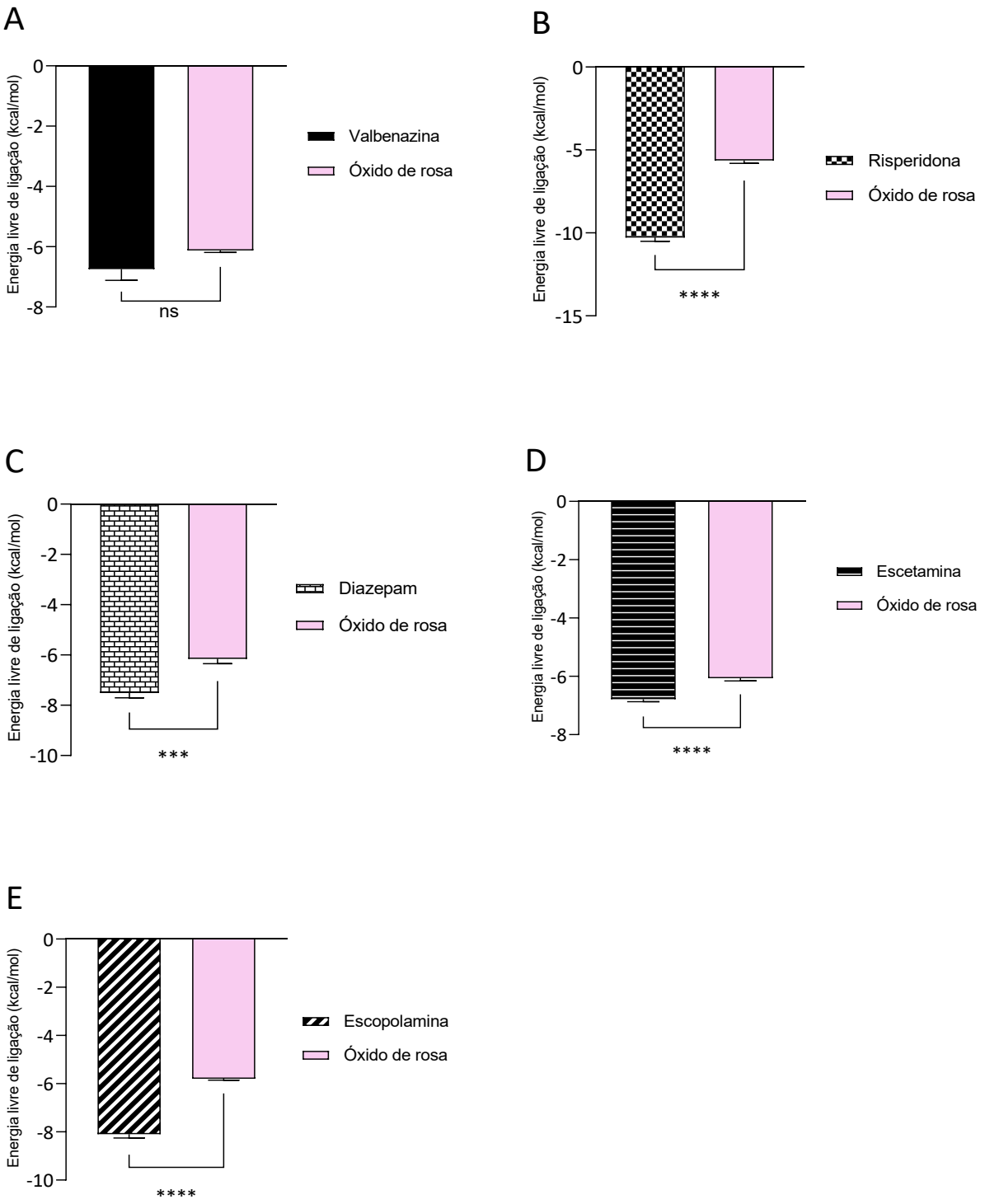
Nota: ferramenta AutoDock Vina (2021).

Fonte: Soares Neto EB, et al., 2026.

Sabendo-se que a energia livre de ligação e a afinidade de um complexo ligante-proteínas são inversamente proporcionais (BARBOSA BS, 2024), deduz-se, portanto, uma menor afinidade, uma menor estabilidade, do complexo OR–receptor relativamente aos demais complexos analisados.

No relativo à análise das médias das energias livres de ligação observadas nas interações do OR–VMAT2 e valbenazina–VMAT2 (**Gráfico 1A**), a ausência de diferença com significado estatístico na comparação entre ambos, conduz à inferência de uma afinidade potencial do complexo OR–VMAT2 com perfil similar à afinidade da valbenazina pelo VMAT2, o que aponta nesta análise de docking molecular para um potencial do OR para estudos investigatórios acerca da farmacoterapia da DT.

Gráfico 1 – Análises de energias livres de interação (médias) ligantes-proteína alvo. A) Ligantes: valbenazina e óxido de rosa – proteína alvo: receptor VMAT2. B) Ligantes: risperidona e óxido de rosa – proteína alvo: receptor dopaminérgico D_2. C) Ligantes: diazepam e óxido de rosa – proteína alvo: receptor GABA-A. D) Ligantes: escetamina e óxido de rosa – proteína alvo: receptor NMDA. E) Ligantes: escopolamina e óxido de rosa – proteína alvo: receptor muscarínico M_1.



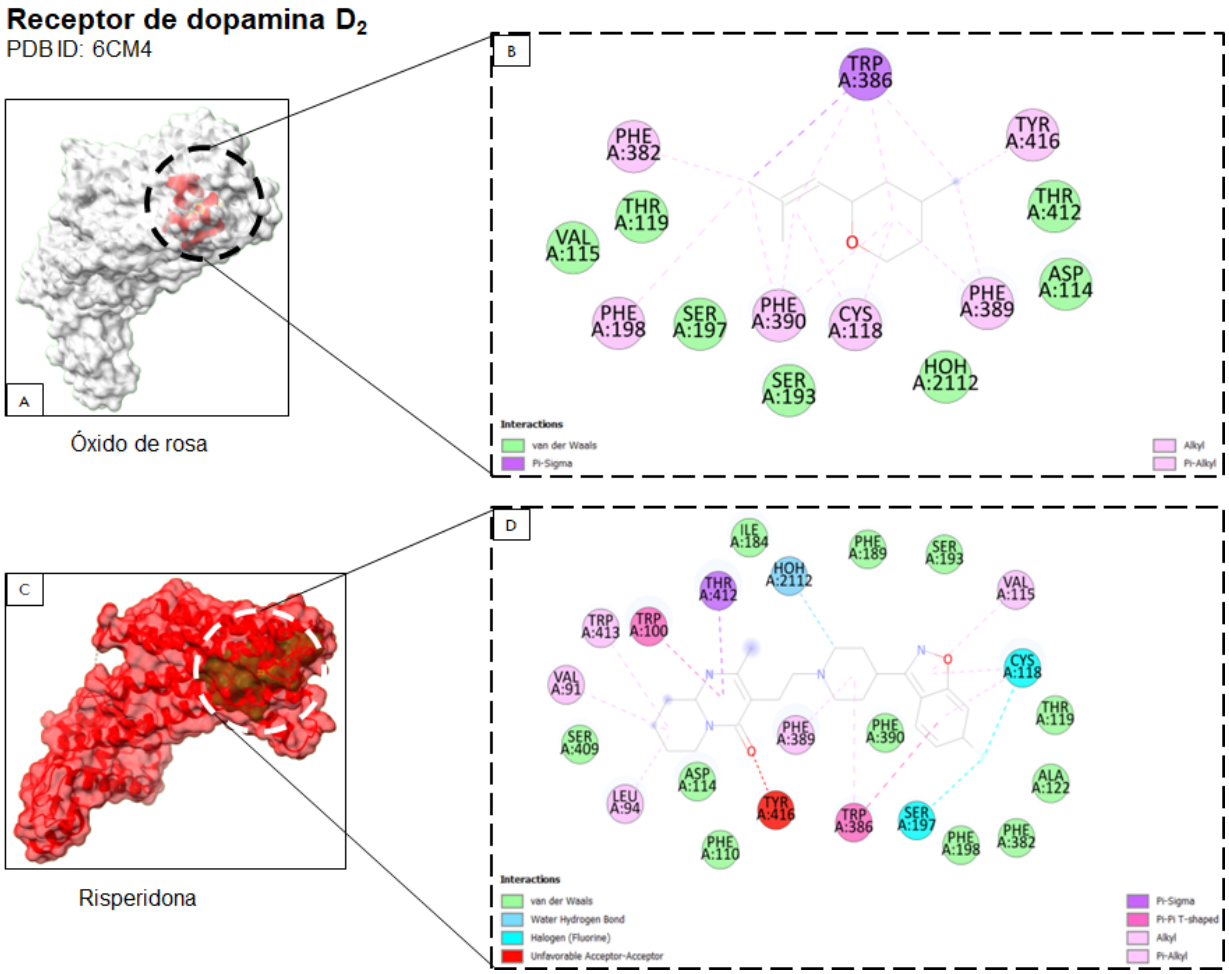
Nota: Instrumentos: *AutoDock Vina* (2021); *GraphPad Prism* (2018). "Teste t" não pareado.
Legenda: ns (não significativo; p=0,1226); *** (p=0,0001); **** (p<0,0001).
Fonte: Soares Neto EB, et al., 2026.

Assim sendo, elegemos para análise dos resultados das interações de ligação de todos os complexos investigados, aqui registrados, apenas os complexos OR–VMAT2 e inibidor de transportador valbenazina–VMAT2.

Destacamos, todavia, que, *in silico*, o OR se apresentou como capaz de interação com resíduos de aminoácidos, existentes nos bolsos de ligação de quatro dos cinco receptores avaliados, com os quais os ligantes de referência interagiram. A exceção ocorreu no relacionado ao alvo receptor NMDA, onde o OR não exibiu interação com nenhum dos resíduos com os quais a escetamina interagiu no sítio ativo deste receptor na nossa investigação

Citamos a interação do OR com resíduos de aminoácidos do sítio ativo do receptor dopaminérgico D2: Tyr416, Phe389, Cys118, Phe390, Phe189 e Phe382, através de ligações alquil e pi-alquil; Trp386, com ligação pi-sigma; e Thr412, Asp114, Hoh2112, Ser193, Ser197, Thr119 e Val115, via interações tipo van der Waals (**Figura 1**).

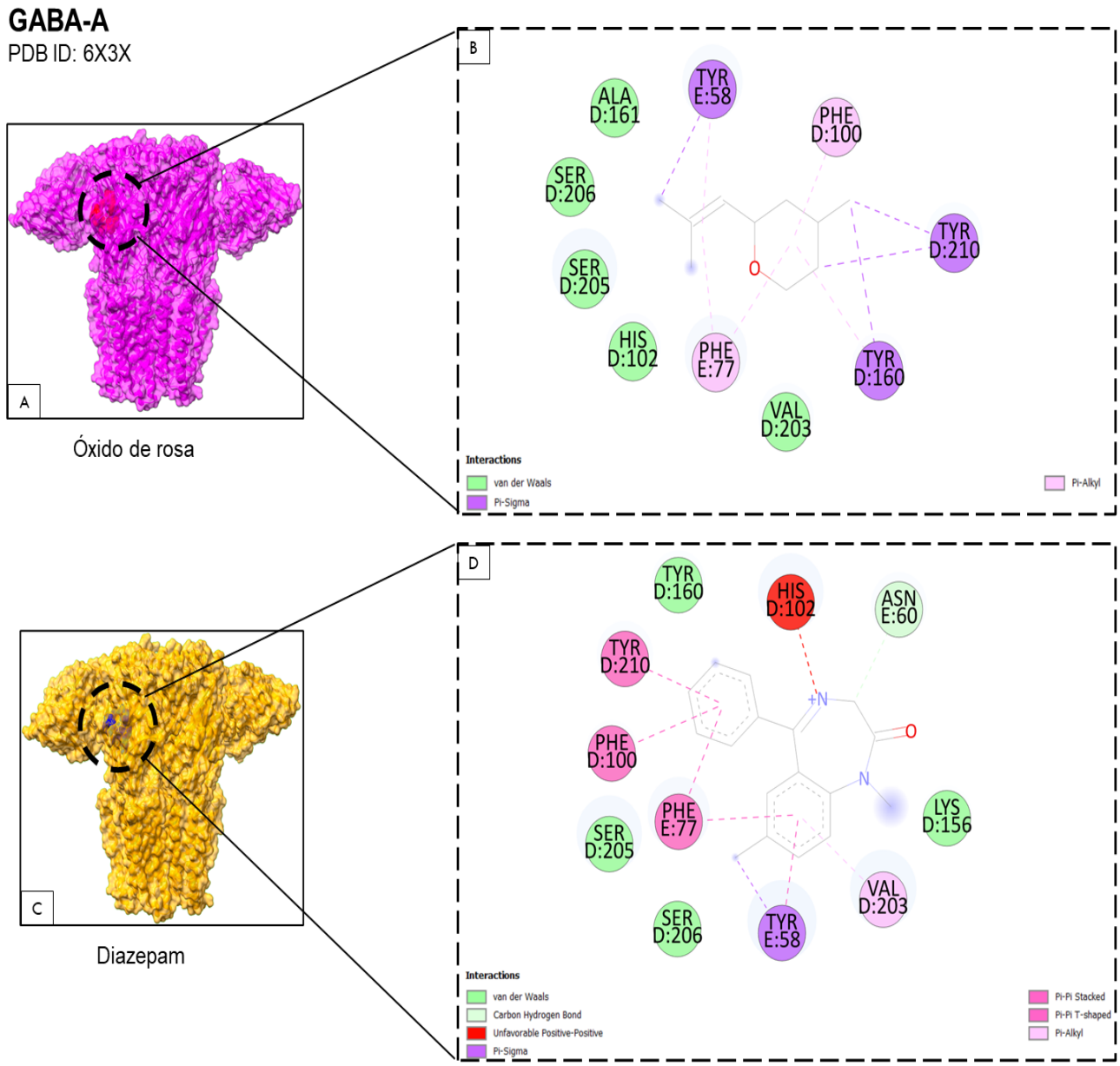
Figura 1 – Docking molecular do óxido de rosa - interação molecular com receptor de dopamina tipo 2 (D2); e risperidona – receptor D2.



Nota: Instrumento: *AutoDock Vina* (2021). **Fonte:** Soares Neto EB, et al., 2026.
Legenda:
A) Alinhamento do óxido de rosa com sítio de ligação do receptor dopaminérgico D2.
B) Interação molecular do óxido de rosa com fragmentos/resíduos ativos no receptor D2.
C) Alinhamento da risperidona com sítio de ligação do receptor D2.
D) Interação molecular da risperidona com fragmentos/resíduos ativos no receptor D2.

No acoplamento do OR ao sítio ativo do receptor GABA-A observamos interações com os resíduos Phe100 e Phe77, através de ligação pi-alquila; Tyr58, 210 e 160, via ligações pi-sigma; e Val203, His102, Ser205, Ser206 e Ala161, através de interações tipo van der Waals (**Figura 2**).

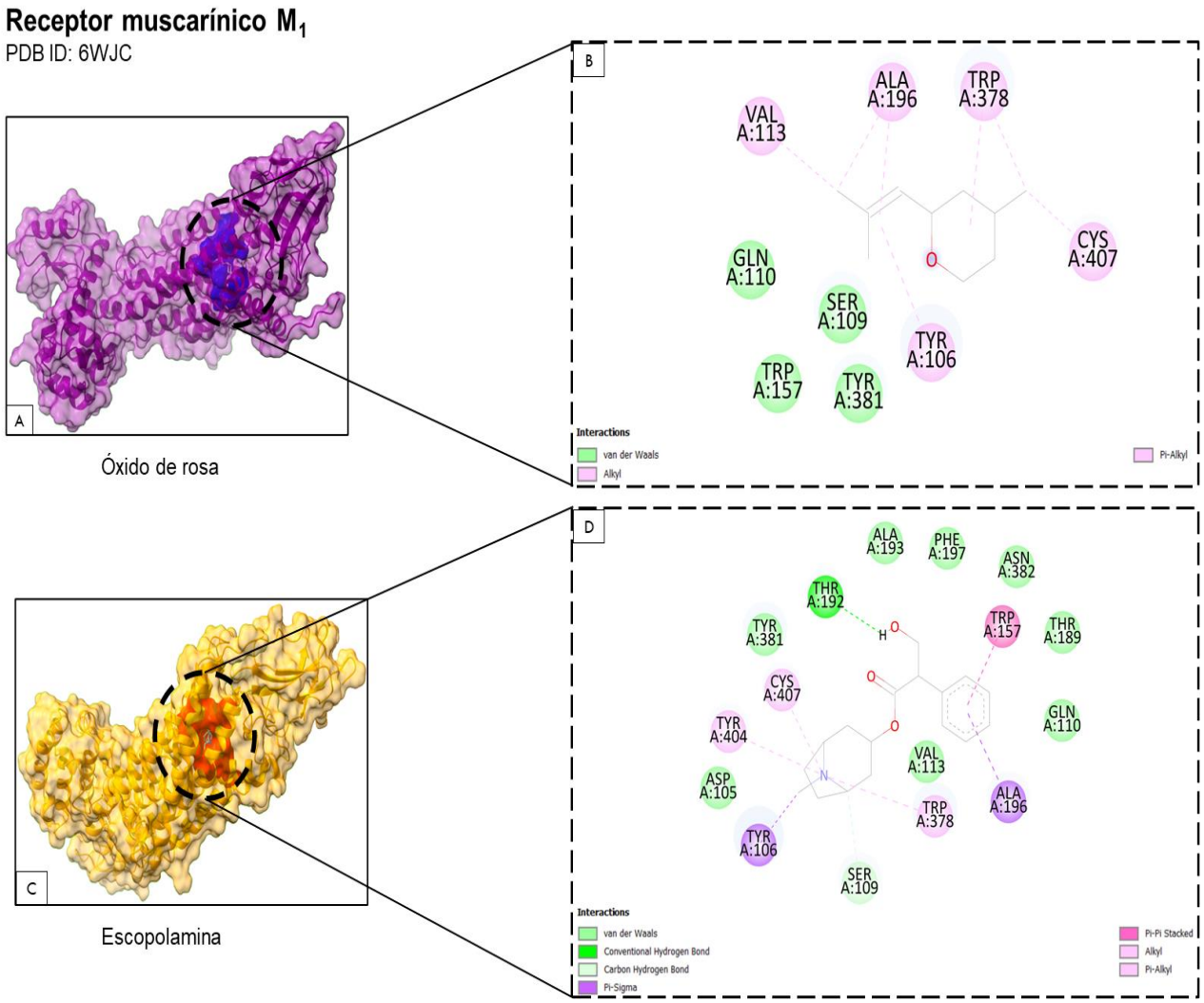
Figura 2 – Docking molecular do óxido de rosa - interação molecular com receptor de ácido gama-aminobutírico tipo A (GABA-A); e diazepam – receptor GABA-A.



Nota: Instrumento: *AutoDock Vina* (2021). **Fonte:** Soares Neto EB, et al., 2026.
Legenda:
A) Alinhamento do óxido de rosa com sítio de ligação do receptor GABA-A.
B) Interação molecular do óxido de rosa com fragmentos/resíduos ativos no receptor GABA-A.
C) Alinhamento do diazepam com sítio de ligação do receptor GABA-A.
D) Interação molecular do diazepam com fragmentos/resíduos ativos no receptor GABA-A.

E na ligação do OR com o sítio ativo do receptor M1 muscarínico verificamos interações tipo van de Waals com os resíduos Gln110, Ser109, Tyr381 e Trp157; e tipo alquil e pi-alquil, com os resíduos Val113, Ala196, Trp378, Cys407 e Tyr106 (**Figura 3**).

Figura 3 – Docking molecular do óxido de rosa - interação molecular com receptor muscarínico tipo 1 (M1); e escopolamina – receptor M1.



Nota: Instrumento: *AutoDock Vina* (2021). **Fonte:** Soares Neto EB, et al., 2026.

Legenda:

A) Alinhamento do óxido de rosa com sítio de ligação do receptor M1.

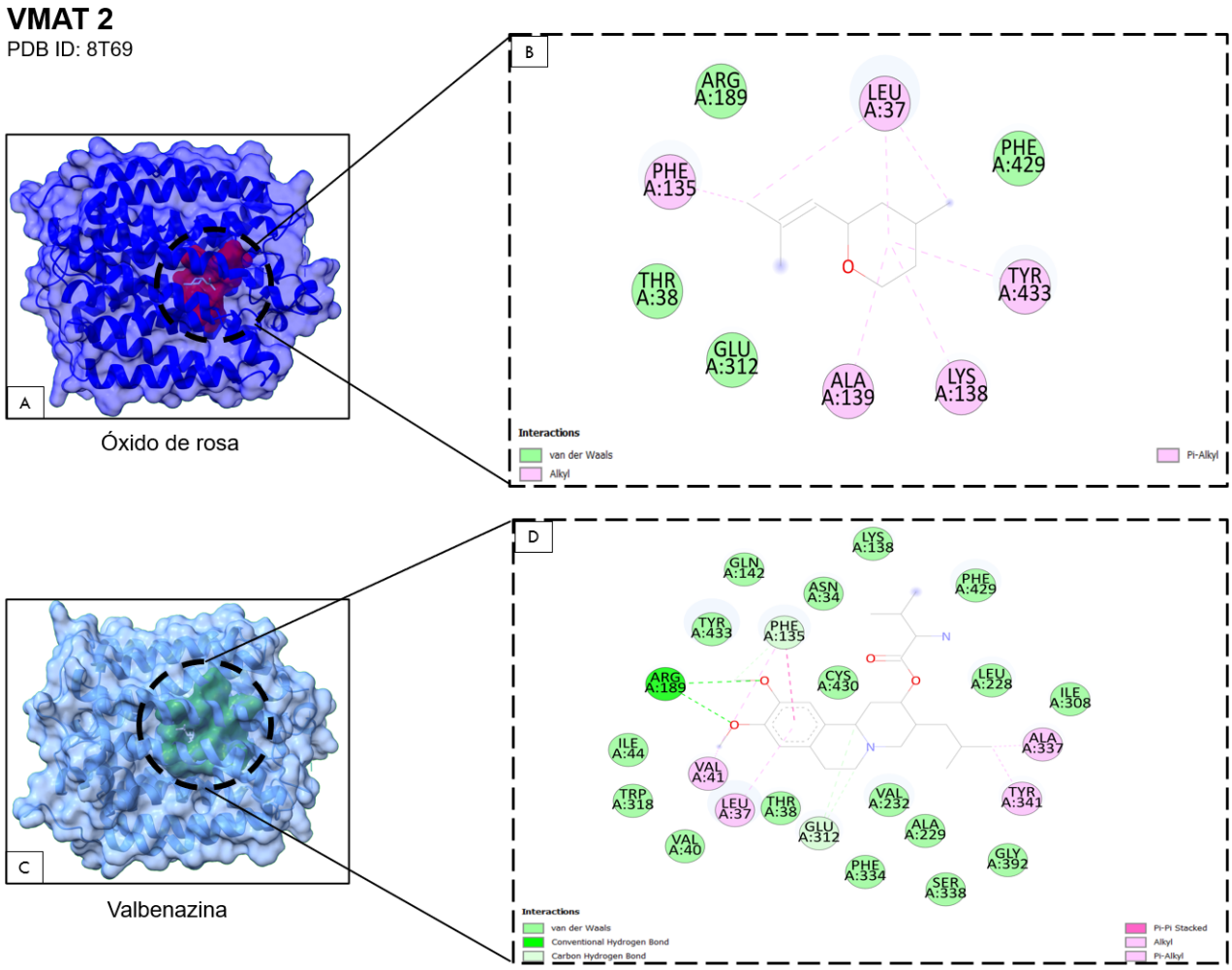
B) Interação molecular do óxido de rosa com fragmentos/resíduos ativos no receptor M1.

C) Alinhamento da escopolamina com sítio de ligação do receptor M1.

D) Interação molecular da escopolamina com fragmentos/resíduos ativos no receptor M1.

Com base no acoplamento da valbenazina ao VMAT2 e do OR à cavidade de ligação do VMAT2, observou-se interações com resíduos de aminoácidos comuns a ambos acoplamentos. Dos aminoácidos exibidos nestas predições *in silico*, apenas uma interação exibida entre o OR e o resíduo Ala139 no alvo VMAT2 não foi expressa na interação da valbenazina ao transportador vesicular (**Figura 4**).

Figura 4 – Docking molecular do óxido de rosa. Interações moleculares óxido de rosa – receptor do transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2); e valbenazina – VMAT2.



Nota: Instrumento: *AutoDock Vina* (2021). **Fonte:** Soares Neto EB, et al., 2026.
Legenda:
A) Alinhamento do óxido de rosa com sítio de ligação do receptor do VMAT2.
B) Interação molecular do óxido de rosa com fragmentos/resíduos ativos no receptor VMAT2.
C) Alinhamento da valbenazina com sítio do receptor do VMAT2.
D) Interação molecular da valbenazina com fragmentos/resíduos ativos no receptor VMAT2.

Destaca-se que na ligação do OR ao VMAT investigada são apontadas interações diretas tipo alquil e pi-alquil envolvendo os resíduos Leu37, Tyr433, Lys138, Phe135 e Ala139, e interações tipo de van de Waals, envolvendo os resíduos Phe429, Glu312, Thr38 e Arg189 (**Figura 4-B**).

Considerando-se a carência de estudos acerca das interações do OR com resíduos de aminoácidos do VMAT2, a ação de inibição do transportador VMAT2 exibida pela valbenazina e pela tetrabenazina, e a identificação efetivada por Wei F, et al. (2025) da ocorrência de sobreposição significativa dos sítios de ligação da tetrabenazina e da valbenazina aos da dopamina e serotonina, revelando uma sobreposição estérica característica dos dois inibidores, no VMAT2, utilizamos na avaliação dos resultados obtidos na investigação do OR registros na literatura das interações daqueles ligantes com aminoácidos do VMAT2.

Conforme Dalton MP, et al. (2024), em análise dos mecanismos estruturais na inibição do VMAT2 pela tetrabenazina – que assumiu pose na metade luminal do transportador –, são apontados como resíduos críticos do VMAT2: M204 (Met204), M403 (Met403), Y422 (Tyr422), M221 (Met221), Y418 (Tyr418) e R217

(Arg217), envolvidos no portão citosólico, e W318 (Trp318), F135 (Phe135), F334 (Phe334), Y341 (Tyr341), F429 (Phe429) e Y433 (Tyr433), associados ao portão luminal do transportador vesicular; Y341, F429 e Y433, compreendendo o portão interno do transportador. Destacam que os resíduos de aminoácidos, formadores do portão luminal, F135, F334 e W318 interagem entre si bloqueando o acesso ao sítio de interação.

Registram ainda que a interação ocorrida entre o VMAT2 e o inibidor por eles investigado, se expressa no fechamento tanto do portão luminal quanto do citosólico do transportador; e a manutenção do VMAT2 fechado no lado luminal do transportador pode decorrer do funcionamento de contatos extensos do inibidor tetrabenazina com o resíduo F135 (DALTON MP, et al., 2024).

Observamos na análise *in silico* que o OR interagiu de forma direta com os resíduos Tyr433 e Phe135, via interações alquil e pi-alquil, e através de interações tipo van der Waals com Phe429 (**Figura 4**-B), relacionados ao portão luminal do VMAT2; destacando-se Tyr433 e Phe429 no portão interno, apontando para posicionamentos da molécula nesta porção luminal do VMAT2. Tais interações, relacionando-se potencialmente, como depreendido das investigações da literatura, ao fechamento e manutenção fechado de portão do VMAT2.

Considerando-se a relevância de resíduos de aminoácidos, associados ao sítio ativo de uma proteína, no relativo à estabilidade e função desta, uma modulação da atividade da proteína se torna possível através da interação de ligantes no referido sítio ativo, como se infere a partir da teoria de Koshland (MENG XY, et al., 2011).

Os resíduos Glu312, Phe429, Thr38, Phe135, Arg189, Leu37 e Tyr433, preditos na investigação da interação, *in silico*, do OR no VMAT2 também foram observados por Im D, et al. (2024) e Wei F, et al. (2025) em avaliações de interação no VMAT2 pelo ligante tetrabenazina.

Nosso estudo com o OR detectou também resíduos comuns aos da interação do ligante valbenazina ao VMAT2 registrados por Wei F, et al. (2025); expressando-se nas interações com os resíduos E312 (Glu312), F429 (Phe429), Y433(Tyr433), L37 (leu37), T38 (Thr38) e R189 (Arg189).

Observamos que o OR interage, via forças de van der Waals, com o resíduo E312, ao qual é atribuído papel crítico na identificação/ligação do inibidor e no transporte de substrato (DALTON MP, et al., 2024; WEI F, et al., 2025).

Recordamos que o OR interage diretamente com o resíduo Lys138 com ligação tipo alquil, e com Arg189 com interação tipo van de Waals; sendo estes aminoácidos apontados como críticos no relativo ao transporte de substrato, e à ligação e inibição de um fármaco. Dalton MP, et al. (2024) sublinham o papel do resíduo K138 (Lys138), pautados na literatura, provavelmente relacionado ao transporte de serotonina, e indiretamente na ligação da tetrabenazina.

A estabilidade da ligação ao VMAT2, no exemplo da interação com a tetrabenazina, é afetada por diversos resíduos que, na proteína transportadora, revestem a cavidade central, como, por exemplo, os resíduos R189, E312 e K138 (DALTON MP, et al., 2024). Esses três resíduos exemplificados forma observados na interação predita do OR ao VMAT2.

No tocante à especificidade para o VMAT2 da tetrabenazina em relação ao VMAT1, Dalton MP, et al. (2024) apresentam a identificação de dois resíduos como contribuintes da: o V232 – sabido ser uma leucina no VMAT1 – e o L37. Relativamente a uma observação comparativa entre os sítios de ligação do VMAT2 e do VMAT1, descobriram que enquanto no primeiro se trata de uma Leucina – L37 –, no segundo é uma fenilalanina. Na presente investigação o OR não apresentou interação com o resíduo V232, mas o fez com L37, o que poderia indicar uma possível especificidade para o VMAT2.

Apontamos como potenciais limitações deste estudo o aspecto de nossas avaliações de *docking* terem sido realizadas via processo de investigação da interação entre a proteína e um ligante por vez, e, conforme ressalta Gomes O, et al. (2023), o *docking* baseado em um único ligante não expressa a realidade dos processos na vida real, onde o corriqueiro são as múltiplas interações simultâneas entre substâncias. Além

disso ressaltamos que múltiplas ferramentas de análise *in silico* encontram-se disponíveis na atualidade, com metodologias de investigações diversas, métodos de aprendizado de máquina utilizando bancos de dados com universos quantitativos variados. Assim, uma investigação utilizando múltiplas ferramentas, com ajustes para comparabilidades, analisando os possíveis resultados, poderiam fornecer resultados mais estreitos, além de apontar discrepâncias porventura encontradas.

CONCLUSÃO

A investigação *in silico* do óxido de rosa indicou uma capacidade potencial de interação desta molécula com resíduos de aminoácidos existentes nos bolsos de ligação do transportador vesicular de monoaminas tipo 2 – VMAT2 –, e dos receptores gabaérgico tipo A, dopaminérgico D2 e colinérgico M1. Uma análise das médias das energias livres de ligação, observadas nas interações investigadas, apontou que o óxido de rosa exibe uma potencial capacidade de interação com o transportador vesicular de monoaminas VMAT2 com perfil potencialmente similar à afinidade de ligação da valbenazina pelo VMAT2 – inferido pela ausência de diferença com significado estatístico na comparação entre ambas as complexações ligantes-receptor. Tais aspectos apontam para uma potencial atividade do óxido de rosa numa inibição do transportador vesicular, e por extensão como potencial recurso na farmacoterapia da discinesia tardia, carecendo de pertinentes aprofundamentos investigatórios.

REFERÊNCIAS

1. ANDREASSEN OA, et al. Oral dyskinesias and histopathological alterations in substancia nigra after long-term haloperidol treatment of old rats. Neuroscience, 2003; 122 (3): 7117-725.
2. APA – AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. ed., Texto revisado – DSM-5-TR. Washington: American Psychiatric Association, 2022; 1120p. ISBN 978-0-89042-576-3.
3. BARBOSA BS. Efeito protetor do α-pineno na mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil em camundongos. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Piauí – Teresina, 2024; 100f.
4. CASEY DE. Tardive dyskinesia: pathophysiology and animal models. The Journal of Clinical Psychiatry, 2000; 61, suppl 4: 5-9.
5. CORNETT EM, et al. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. The Ochsner Journal, 2017; 17 (2): 162–174.
6. DALTON MP, et al. Structural mechanisms for VMAT2 inhibition by tetrabenazine. eLife, 2024; 12, RP91973.
7. FACHINETTO R, et al. Diphenyl diselenide decreases the prevalence of vacuous chewing movements induced by fluphenazine in rats. Psychopharmacology, 2007; 194 (3): 423-432.
8. GALILI-MOSBERG R, et al. Haloperidol-induced neurotoxicity—possible implications for tardive dyskinesia. Journal of Neural Transmission, 2000; 107 (4): 479-490.
9. GOMES O, et al. Um estudo sobre termodinâmica no docking molecular. In: FONSECA, A. K. da; MARINHO, E. S.; SANTOS, J. C. dos (Org.). Uma breve introdução à simulação computacional aplicada à química. Fortaleza: EdUECE, 2023. cap. 8. ISBN 978-85-7286-874-9.
10. HANWELL MD, et al. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. Journal of Cheminformatics, 2012; 4 (1): 17.
11. IM D, et al. Neurotransmitter recognition by human vesicular monoamine transporter 2. Nature Communications, 2024; 15 (7661).
12. KAJERO JA, et al. Investigation of the effects of cannabidiol on vacuous chewing movements, locomotion, oxidative stress and blood glucose in rats treated with oral haloperidol. The World Journal of Biological Psychiatry, 2020; 21 (8): 612-626.

13. LOHR JB, et al. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. CNS Drugs, 2003; 17 (1): 47-62.
14. MAIA WMN, et al. Antidepressant activity of rose oxide essential oil: possible involvement of serotoninergic transmission. Heliyon, 2021; 7 (4): e06620.
15. MENG XY, et al. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. Current Computer-Aided Drug Design, 2011; 7 (2): 146-157.
16. MORRIS GM, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. Journal of Computational Chemistry, 2009; 30 (16): 2785–2791.
17. NONATO FR, et al. Anti-inflammatory properties of rose oxide. International Immunopharmacology, 2012; 14: 779-784.
18. OHTSUBO S, et al. Inhibition of the compound action potentials of frog sciatic nerves by aroma oil compounds having various chemical structures. Pharmacology Research & Perspectives, 2015; 3 (2): e00127.
19. SADOCK BJ, et al. Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica. Tradução: Marcelo de Abreu Almeida, et al. Revisão técnica: Gustavo Schestatsky, et al. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017; 1490p. ISBN 978-85-8271-379-2.
20. SALES MB, et al. Conceitos básicos sobre docking molecular. In: FONSECA AK, et al. (Org.). Uma breve introdução à simulação computacional aplicada à química. Fortaleza: EdUECE, 2023. cap. 2. ISBN 978-85-7286-874-9.
21. SHIRAKAWA O e TAMMINGA CA. Basal ganglia GABAA and dopamine D1 binding site correlates of haloperidol-induced oral dyskinesias in rat. Experimental Neurology, 1994; 127 (1): 62-29.
22. SILVA AAV. Estudo comparativo das ações vasodilatadoras de (+)-óxido de rosa, β-citronelol e geraniol em aorta de rato. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará - Fortaleza, 2017; 56f.
23. SOARES NETO EB, et al. Discinesia tardia: “agnosia” ou “alucinação negativa” no século XXI? Caderno Pedagógico, 2025; 22 (11): e19800.
24. SONEGO AB, et al. Cannabidiol prevents haloperidol-induced vacuos chewing movements and inflammatory changes in mice via PPARγ receptors. Brain, Behavior, and Immunity, 2018; 74: 241-251.
25. TAKEUCHI H, et al. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 2022; 12: eCollection.
26. THELMA BK, et al. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjetcs: role of oxidative stress pathway genes. Schizophrenia Research, 2007; 92 (1-3): 278-279.
27. TROTT O e OLSON AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. Journal of Computational Chemistry, 2010; 31 (2): 455–461.
28. TSAI G, et al. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. The American Journal of Psychiatry, 1998; 155 (9): 1207-1213.
29. WARD KM e CITROME L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia-key differences in pathophysiology and clinical management. Neurology and therapy, 2018; 7 (2): 233-248.
30. WEI F, et al. Drug inhibition and substrate transport mechanisms of human VMAT2. Nature Communications, 2025; 16 (323).