

Organizadores:
Saulo José Figueiredo Mendes
Samantha de Jesus Roland Pires
Lucas Raick Dutra Torres
Karinny Farias Silva
Lidio Gonçalves Lima Neto
Kawanny Kássia Silva Lima

Química Farmacêutica e Bioprospecção

Avaliação In Silico de Compostos Bioativos

2025


Pascal
Editora

SAULO JOSÉ FIGUEIREDO MENDES
SAMANDA DE JESUS ROLAND PIRES
LUCAS RAICK DUTRA TORRES
KARINNY FARIAS SILVA
LIDIO GONÇALVES LIMA NETO
KAWANNY KÁSSIA SILVA LIMA
(Organizadores)

**QUÍMICA FARMACÊUTICA E BIOPROSPECÇÃO:
AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE COMPOSTOS BIOATIVOS**
VOLUME 1

EDITORA PASCAL
2025

2025 - Copyright© da Editora Pascal

Editor Chefe: Prof. Dr. Patrício Moreira de Araújo Filho

Edição e Diagramação: Eduardo Mendonça Pinheiro

Edição de Arte: Marcos Clyver dos Santos Oliveira

Bibliotecária: Rayssa Cristhália Viana da Silva – CRB-13/904

Revisão: Autores

Conselho Editorial

Dr^a Ivete Furtado Ribeiro Caldas

Dr^a Luciara Bilhalva Corrêa

Dr. Aruanã Joaquim Matheus Costa Rodrigues Pinheiro

Dr^a Priscila Xavier de Araújo

Dr^a Luana Martins Cantanhede

Dr^a Sinara de Fátima Freire dos Santos

Dr^a Herlane de Olinda Vieira Barros

Dr^a Samantha Ariadne Alves de Freitas

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M538q

Coletânea Química Farmacêutica e Bioprospecção: Avaliação *In Silico* de Compostos Bioativos / Saulo José Figueiredo Mendes *et al.* (Orgs). São Luís - Editora Pascal, 2025.

117 f. : il.: (Química Farmacêutica e Bioprospecção; volume 1)

Formato: PDF

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN: 978-65-6068-216-0

D.O.I.: 10.29327/5741654

1. Química Farmacêutica. 2. Bioprospecção. 3. Silício. 4. Compostos bioativos. I. Mendes, Saulo José Figueiredo. II. Pires, Samanda de Jesus Roland. III. Torres, Lucas Raick Dutra. IV. Silva, Karinny Farias. V. Lima Neto, Lidio Gonçalves. VI. Lima, Kawanny Kássia Silva. VII. Título.

CDU: 615.11:541.18

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2025

www.editorapascal.com.br

PREFÁCIO

A busca por novos fármacos é um dos grandes desafios contemporâneos das Ciências da Saúde, especialmente diante do aumento de doenças crônicas, da resistência microbiana e da necessidade de terapias mais seguras e eficazes. Nesse contexto, a imensa biodiversidade vegetal desponta como fonte privilegiada de moléculas bioativas, muitas vezes já utilizadas pela medicina tradicional, mas ainda pouco exploradas em nível molecular. A convergência entre esse patrimônio natural e as ferramentas computacionais modernas tem transformado a forma de pesquisar, selecionar e aperfeiçoar compostos com potencial terapêutico.

As análises *in silico* ocupam hoje um lugar estratégico na descoberta de fármacos. Por meio de plataformas de predição ADMET, estudos de docking molecular, modelagem e outras abordagens computacionais, torna-se possível investigar, em ambiente virtual, propriedades farmacocinéticas, perfis de toxicidade e interações entre moléculas e seus alvos biológicos. Essa etapa de triagem racional permite priorizar, entre dezenas de compostos extraídos de plantas medicinais, aqueles com maior probabilidade de sucesso como candidatos a fármacos, economizando tempo, recursos e reduzindo o número de experimentos *in vitro* e *in vivo* necessários nas fases iniciais de pesquisa.

Este livro, “Química Farmacêutica e Bioprospecção: Avaliação *In Silico* de Compostos Bioativos”, reúne capítulos desenvolvidos por discentes da disciplina de Química Farmacêutica, que aplicaram ferramentas computacionais à investigação de compostos provenientes de diferentes espécies vegetais de interesse medicinal. Em cada trabalho, o leitor encontrará o esforço de conectar o conhecimento tradicional sobre plantas medicinais à avaliação científica de seus metabólitos, explorando aspectos como parâmetros físico-químicos, biodisponibilidade, interação com alvos moleculares e possíveis riscos toxicológicos.

Ao mesmo tempo, esta obra evidencia o papel central da Química Farmacêutica na formação do farmacêutico. Trata-se de uma disciplina que integra, de forma privilegiada, conteúdos de Química Orgânica, Físico-Química, Farmacologia, Toxicologia e, cada vez mais, de Química Computacional. Ao lidar com estruturas moleculares, relações estrutura-atividade, perfis ADMET e planejamento racional de fármacos, o estudante desenvolve não apenas habilidades técnicas, mas também pensamento crítico, capacidade de análise e visão interdisciplinar, competências indispensáveis ao profissional que atuará em pesquisa, indústria, assistência farmacêutica ou regulação sanitária.

Os capítulos aqui apresentados registram um processo formativo em que o aluno deixa de ser apenas leitor de artigos e passa a ser produtor de conhecimento, utilizando softwares, bancos de dados e metodologias *in silico* como ferramentas de trabalho. Nesse sentido, a disciplina de Química Farmacêutica se consolida como um importante instrumento pedagógico para agregar conhecimentos químicos, farmacológicos e computacionais, aproximando o graduando das fronteiras atuais da descoberta de fármacos.

Espera-se que esta coletânea inspire outros estudantes e docentes a incorporarem de maneira mais sistemática as abordagens computacionais ao estudo de produtos naturais, valorizando ao mesmo tempo a nossa biodiversidade e a formação de farmacêuticos capazes de dialogar com a inovação científica. Que este livro seja, portanto, não apenas um registro de experiências acadêmicas, mas também um convite à continuidade da bioprospecção aliada às tecnologias *in silico*, em benefício da ciência e da saúde.

ORGANIZADORES

Saulo José Figueiredo Mendes



Farmacêutico com Doutorado em Biodiversidade e Biotecnologia pela Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal (PPG-BIO-NORTE) e Mestre em Biologia Parasitária pela Universidade CEUMA, ambos com ênfase em Farmacologia. Durante o mestrado, realizou parte de sua pesquisa na Divisão Cardiovascular da Escola de Medicina do King's College London (Reino Unido), como bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA). Atualmente é docente e membro do Núcleo Docente Estruturante (NDE) do curso de Farmácia da Universidade CEUMA, além de professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Biociências Aplicadas à Saúde (PPGBAS). Coordena projetos de pesquisa voltados à descoberta de compostos bioativos por métodos computacionais, explorando abordagens como farmacologia de rede, predição de alvos moleculares, análise de propriedades farmacocinéticas e físico-químicas, docking molecular e integração de dados ômicos. Também atua com análises transcriptômicas (RNA-seq) para identificação de genes diferencialmente expressos e elucidação de alvos farmacológicos, conectando esses resultados a bancos públicos e plataformas de bioinformática para construção de redes de interação entre compostos, proteínas e vias biológicas.



Samanda de Jesus Roland Pires

Biomédica Patologista Clínica, Pós-graduada em Estética com Ênfase em Injetáveis e Pesquisadora do Programa de Biociências Aplicadas à Saúde (Universidade CEUMA). Atualmente atua no desenvolvimento de novos fármacos voltado ao tratamento de dermatite atópica a partir da formulação de um gel transdérmico incorporado com palmitoiletanolamida (PEA).



Lucas Raick Dutra Torres

Farmacêutico, Mestrando em Biociências aplicada a saúde, com ênfase em pesquisa na Neurociência. Atuação em Bioinformática, Microbiologia e Virologia.

ORGANIZADORES



Karinny Farias Silva

Biomédica é Mestre em Biociências Aplicadas à Saúde e doutoranda em Biodiversidade e Biotecnologia pela Rede BIONORTE. Atua no laboratório de Virologia da Universidade CEUMA-UNICEUMA, desenvolvendo pesquisas voltadas à descoberta e ao desenvolvimento de antivirais a partir de moléculas bioativas extraídas de plantas com potencial antiviral.



Lidio Gonçalves Lima Neto

Possui graduação em Farmácia-Bioquímica pela Universidade Federal do Maranhão (2004), mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de São Paulo (2005-2007) e doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de São Paulo (2008-2011). Foi aluno visitante da University of Illinois at Chicago, EUA em 2009. Atualmente é pesquisador permanente do programa de mestrado em biociências aplicada a saúde pela Universidade CEUMA e professor permanente do programa de doutorado da Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal (Rede Bionorte). Tem experiência em Biologia molecular aplicada a imunologia, e bacteriologia e virologia médica. Foi bolsista de Produtividade em Pesquisa da FAPEMA (2016 - 2018).



Kawanny Kássia Silva Lima

Farmacêutica e mestranda em Biociências Aplicadas à Saúde pela Universidade Ceuma. Atua na área de Neurociências no Laboratório de Virologia, com ênfase na identificação e avaliação de compostos bioativos com potencial neuroprotetor e modulador de processos neuroinflamatórios. Também integra projetos voltados ao desenvolvimento de formulações farmacêuticas a partir de insumos de origem vegetal aplicados a diferentes patologias.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	10
AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DE <i>Justicia secunda</i>: INTEGRAÇÃO DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE, INTERAÇÕES COM ALVOS MOLECULARES E PERFIS DE TOXICIDADE	
<i>Giulia Alves Castro</i>	
<i>Ana Jamilly Mendonça Silva</i>	
<i>Anne Karolyne Pereira da Silva</i>	
<i>Emilly Kawanne Silva da Hora</i>	
<i>Vyvia Sousa Matos</i>	
<i>Isa Mara Alves Câmara</i>	
<i>Ana Beatriz Sampaio da Silva</i>	
<i>Kerliane Conceição Pontes</i>	
<i>Saulo José Figueiredo Mendes</i>	
CAPÍTULO 2.....	24
UMA ABORDAGEM INTEGRADA PARA AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA <i>Vitex agnus-castus</i>: DA FARMACOGNOSIA À ANÁLISE <i>In Silico</i>	
<i>Lívia Mardulce Fonseca Carvalhal</i>	
<i>Álvaro André Gomes Batalha da Silva</i>	
<i>Elaine de Lima Pacheco</i>	
<i>Ghysela Samantha Campos Souza</i>	
<i>Kassia Hellen Costa Braga</i>	
<i>Larissa Emilly Martins Coelho</i>	
<i>Luana Andrade Maciel</i>	
<i>Luana Kedna Costa Mendes</i>	
<i>Nour Tlili Labidi</i>	
<i>Saulo José Figueiredo Mendes</i>	
CAPÍTULO 3.....	36
AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DE <i>Libidibia ferrea</i>: INTEGRAÇÃO DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE, INTERAÇÕES COM ALVOS MOLECULARES E PERFIS DE TOXICIDADE	
<i>Érica Mendes da Silva</i>	
<i>Mariana Oliveira Vitor</i>	
<i>Kamilly Sousa Nascimento Lemos</i>	
<i>Damaris Tainá Martins de Amorim Vieira</i>	
<i>Ana Clara Mourão Mesquita</i>	
<i>Bruna Thaís Gonçalves Ferreira</i>	
<i>Luna Maria Alcântara Arruda</i>	
<i>Andressa Luz Froés</i>	
<i>Kawanny Kássia Silva Lima</i>	
<i>Saulo José Figueiredo Mendes</i>	

CAPÍTULO 446
**PERFIL ADMET E TOXICIDADE PREDITIVA DE LUTEOLINA, TIMOL E RUTINA PROVE-
NIENTES DE *Plectranthus amboinicus***

Andressa Daynny Azevedo Souza
Ayla Fernanda Silva Araújo
Emanueli da Silva de Araújo
Hellen Beatriz Monteiro Costa
Isabela Mascarenhas Mendes
Maria Vitoria Pereira Melo
Sannyel Costa Silva
Lucas Raick Dutra Torres
Samanda de Jesus Roland Pires
Saulo José Figueiredo Mendes

CAPÍTULO 5.....59
**AValiação *In silico* DO POTENCIAL FARMACOLÓGICO DE METABÓLITOS MAJORITÁ-
RIOS DE *Persea americana* E OTIMIZAÇÃO POR BIOISOSTERISMO**

Mariane Costa Cutrim
Andressa Caroline Nunes Chagas
Débora Lia Fonseca Santos
Klebesson Victor Pacheco Gomes
Pamela Emilly de Carvalho Silva
Rayssa Cristina Oliveira Costa
Saulo José Figueiredo Mendes

CAPÍTULO 6.....73
**ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DAS SUBSTÂNCIAS MAJORITÁRIAS DO
Peumus boldus: BOLDINA, ASCARIDOL E 1,8-CINEOL**

Ana Victoria Ximendes Moura
Állex Queroz Silva
Kauã Victor Bizerra Silva
Felipe Araújo Costa Leite
Mateus Dutra Reis
Patrick Ferreira de Jesus
Sarah Cristina Ribeiro de Castro
Saulo José Figueiredo Mendes

CAPÍTULO 7.....82
ANÁLISE *In silico* DE COMPOSTOS MAJORITÁRIOS DA *Alternanthera brasiliana*

Mariléia Aguiar Pereira
Sarah Rodrigues do Santos
Eville Silva Mendonça
Thays Fernanda Melo Cutrim
Vanessa Ferreira Moraes

Maria Viviane Nolêto Santos
Maria Adryane Santos Silva
Julia Christine Santos dos Santos
Waléria Cutrim Machado
Saulo José Figueiredo Mendes

CAPÍTULO 893
PROSPECÇÃO *In silico* DE FLAVONOIDES MAJORITÁRIOS DE *Citrus aurantifolia* (LIMA)

Vanessa Ferreira Moraes
Maria Viviane Nolêto Santos
Wiracyara Gouveia Carrera
Maria Adryane Santos Silva
Safira de Sousa Vale
Julia Christine Santos dos Santos
Luna Maria Alcântara Arruda
Érica Mendes da Silva
Ana Clara Gaspar Carvalho Mendes
Saulo José Figueiredo Mendes

CAPÍTULO 9.....107
AVALIAÇÃO *In silico* DO POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA RUTINA, DA LUTEOLINA E DO TIMOL COMO LIGANTES DAS PROTEÍNAS NMUR2, AKR1B1 E TRPA1, POR DOCKING MOLECULAR

Sannyel Costa Silva
Andressa Daynny Azevedo Souza
Ayla Fernanda Silva Araújo
Emanuelli da Silva de Araújo
Hellen Beatriz Monteiro Costa
Isabela Mascarenhas Mendes
Maria Vitoria Pereira Melo
Lucas Raick Dutra Torres
Samanda de Jesus Roland Pires
Saulo José Figueiredo Mendes

1

AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DE *Justicia secunda*: INTEGRAÇÃO DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE, INTERAÇÕES COM ALVOS MOLECULARES E PERFIS DE TOXICIDADE

PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF THE BIOACTIVE COMPOUNDS
OF *Justicia secunda*: INTEGRATION OF BIOAVAILABILITY STUDIES,
INTERACTIONS WITH MOLECULAR TARGETS, AND TOXICITY
PROFILES

Giulia Alves Castro¹

Ana Jamilly Mendonça Silva¹

Anne Karolyne Pereira da Silva¹

Emilly Kawanne Silva da Hora¹

Vyvia Sousa Matos¹

Isa Mara Alves Câmara¹

Ana Beatriz Sampaio da Silva¹

Kerliane Conceição Pontes¹

Saulo José Figueiredo Mendes²

¹ Discente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís – MA

² Docente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís – MA

Resumo

A prospecção de novos agentes terapêuticos oriundos de fontes naturais, como os metabólitos isolados de *Justicia secunda*, impõe a necessidade de uma triagem rigorosa. Este estudo concentra-se na avaliação computacional dos compostos luteolina, lupeol e daucosterol visando validar seu potencial farmacológico preliminar. A meta central foi conduzir uma análise *in silico* detalhada das propriedades físico-químicas, do perfil de biodisponibilidade, das características de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME), e prever a toxicidade inerente aos fitoquímicos selecionados. A investigação empregou plataformas computacionais avançadas, notavelmente SwissADME e ADMETLab 3.0. Foram examinados parâmetros cruciais de química medicinal, incluindo a qualidade de fármaco (Drug-likeness - QED, SAsScore, FSP³, NPscore) e a aderência à Regra dos Cinco de Lipinski para absorção oral. Adicionalmente, o perfil toxicológico preditivo (incluindo mutagenicidade) e os principais sítios de interação molecular foram determinados. Os achados revelaram um panorama detalhado das propriedades físico-químicas e da biodisponibilidade prevista para os três constituintes. A modelagem preditiva elucidou os potenciais riscos toxicológicos e mapeou os alvos de ligação molecular, conforme ilustrado nas Figuras 1, 2 e 3, e detalhado nas Tabelas 2, 4 e 5. A análise sugere um perfil promissor, mas aponta áreas que requerem validação experimental subsequente. A triagem computacional demonstrou ser uma ferramenta valiosa e eficiente para a fase inicial de seleção de candidatos a fármacos derivados de *Justicia secunda*. Os dados compilados fornecem uma base científica sólida para priorizar a investigação experimental dos compostos luteolina, lupeol e daucosterol.

Palavras-chave: *Justicia secunda*; Luteolina; Lupeol; Daucosterol; ADME; Toxicidade; *In silico*.

Abstract

The search for new therapeutic agents from natural sources, such as metabolites isolated from *Justicia secunda*, necessitates rigorous screening. This study focuses on the computational evaluation of the compounds luteolin, lupeol, and daucosterol to validate their preliminary pharmacological potential. The central goal was to conduct a detailed *in silico* analysis of the physicochemical properties, bioavailability profile, Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME) characteristics, and to predict the inherent toxicity of the selected phytochemicals. The investigation employed advanced computational platforms, notably SwissADME and ADMETLab 3.0. Crucial parameters of medicinal chemistry were examined, including drug-likeness (QED, SAsScore, FSP³, NPscore) and adherence to Lipinski's Rule of Five for oral absorption. Additionally, the predictive toxicological profile (including mutagenicity) and the main sites of molecular interaction were determined. The findings revealed a detailed overview of the physicochemical properties and predicted bioavailability of the three constituents. Predictive modeling elucidated potential toxicological risks and mapped molecular binding targets, as illustrated in Figures 1, 2, and 3, and detailed in Tables 2, 4, and 5. The analysis suggests a promising profile but points to areas that require subsequent experimental validation. Computational screening proved to be a valuable and efficient tool for the initial phase of selecting drug candidates derived from *Justicia secunda*. The compiled data provide a solid scientific basis for prioritizing experimental investigation of the compounds luteolin, lupeol, and daucosterol.

Keywords: *Justicia secunda*; Luteolin; Lupeol; Daucosterol; ADME; Toxicity; *In silico*.

1. INTRODUÇÃO

Os produtos naturais, especialmente aqueles derivados de plantas, têm desempenhado papel essencial no desenvolvimento de novas terapias e na manutenção da saúde humana. A busca por substâncias de origem natural tem crescido em função da resistência microbiana, dos efeitos adversos de fármacos sintéticos e da crescente valorização de abordagens terapêuticas seguras e sustentáveis (Moghadamtousi *et al.*, 2014; Melo *et al.*, 2021).

Dentro desse contexto, a *Justicia secunda*, conhecida como “raiz de sangue”, pertencente à família Acanthaceae, é uma espécie conhecida pelo uso tradicional na medicina popular para o tratamento de inflamações, distúrbios hepáticos e infecções, sendo uma espécie rica em metabólitos secundários com alto potencial farmacológico, especialmente flavonóides, triterpenos e esteróides. Dentre eles, destacam-se a luteolina, o lupeol e o daucosterol, compostos presentes em diferentes espécies vegetais com elevado potencial farmacológico. A luteolina é um flavonoide com reconhecidas propriedades anti-inflamatórias e capacidade de neutralizar radicais livres; o lupeol é um triterpeno com atividades antioxidantes e hepatoprotetoras; e o daucosterol, um glicosídeo de colesterol, está associado a efeitos imunomoduladores e anti proliferativos (Soares *et al.*, 2023; Pontes *et al.*, 2018).



Figura 1. *Justicia secunda*

Fonte: BioDiversity4All (2019)

Apesar da ampla utilização de plantas medicinais e da comprovação experimental das ações biológicas desses compostos, ainda há lacunas quanto às suas propriedades farmacocinéticas, metabólicas e toxicológicas, o que limita seu aproveitamento no desenvolvimento de fármacos. Nesse cenário, as metodologias computacionais ou análises *in silico* surgem como alternativas eficazes para prever o comportamento das moléculas no organismo, permitindo estimar parâmetros como absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) (Piccirillo; Amaral 2018).

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas dos compostos luteolina, lupeol e daucosterol, utilizando ferramentas computacionais. Por meio dessa abordagem, busca-se compreender

o potencial farmacológico e as limitações estruturais de cada composto, fornecendo subsídios para estudos experimentais e otimização de suas aplicações terapêuticas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Seleção dos Compostos Bioativos

A seleção dos compostos bioativos foi realizada a partir de buscas bibliográficas nas bases Google Acadêmico, SIELO e Google, utilizando os descritores: “metabólitos secundários de *Justicia secunda*”, “compostos majoritários de *Justicia secunda*”. Foram incluídos artigos de identificação fitoquímica (HPLC-MS, LC-MS), revisões e bases de dados que relatassem a presença desses bioativos na espécie. Critérios de inclusão: (i) identificação do composto em *Justicia secunda* por métodos instrumentais; (ii) artigos em inglês, português ou espanhol; (iii) textos completos disponíveis. Critérios de exclusão: relatos sem identificação experimental, estudos duplicados e comunicações de congresso sem dados suficientes.

2.2 Obtenção das Estruturas Químicas e Identificadores

As estruturas químicas dos compostos foram obtidas na base de dados PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), a qual fornece informações sobre estrutura, propriedades físico-químicas e atividades biológicas de compostos químicos. Os identificadores estruturais foram registrados no formato Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES).

2.3 Avaliação de Propriedades Físico-Químicas e Predição de Biodisponibilidade

Utilizando a plataforma SwissADME (Daina *et al.*, 2017). Foram analisados parâmetros como peso molecular, logP (coeficiente de partição octanol/água), número de doadores e aceptores de hidrogênio, número de ligações rotacionáveis e a conformidade com as regras de Lipinski, Veber e Ghose, com o objetivo de verificar o potencial de cada composto como candidato a fármaco.

2.4 Predição de Propriedades Farmacocinéticas (ADME)

As propriedades farmacocinéticas — absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) — foram preditas utilizando a ferramenta ADMETLab 3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com/>). Essa análise permitiu estimar o comportamento dos compostos no organismo, abrangendo aspectos como permeabilidade intestinal, ligação a proteínas plasmáticas, metabolismo hepático e vias de excreção.

2.5 Análise de Toxicidade e Segurança

A toxicidade predita dos compostos foi avaliada também por meio da plataforma ADMETLab 3.0, com foco em parâmetros relacionados à toxicidade hepática, mutagenicidade, carcinogenicidade e efeitos sobre o sistema nervoso central. Essa etapa visou identificar

potenciais riscos associados ao uso dos compostos e estimar sua margem de segurança farmacológica.

2.6 Predição de Interações com Alvos Moleculares

Teve como objetivo identificar possíveis proteínas e enzimas biológicas capazes de interagir com os compostos analisados, sugerindo potenciais mecanismos de ação terapêutica. A análise considerou a similaridade estrutural e funcional com compostos bioativos previamente caracterizados nas bases de dados consultadas.

2.7 Organização e Tratamento dos Dados

Os resultados obtidos nas diferentes etapas foram organizados e tratados utilizando planilhas eletrônicas, permitindo comparações entre as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas dos compostos estudados. As informações foram apresentadas de forma sistematizada, visando a integração dos dados e a correlação entre as características moleculares e o potencial farmacológico observado.

3. RESULTADOS

Foram selecionados três compostos majoritários presentes na espécie vegetal, conhecida popularmente como “cura-tudo”: luteolina, lupeol e daucosterol. A escolha desses metabólitos foi baseada em informações da literatura, que os apontam como constituintes predominantes e potenciais responsáveis pelas atividades farmacológicas atribuídas à espécie.

A espécie vegetal *Justicia secunda* tem sido objeto de interesse na Química Farmacêutica e Medicinal devido à presença de compostos bioativos de relevância terapêutica. O presente estudo apresenta uma avaliação *in silico* dos principais compostos identificados nesta planta — luteolina, lupeol e daucosterol — com base em parâmetros de biodisponibilidade, química medicinal, perfis de interação molecular, toxicidade e propriedades farmacocinéticas. As análises foram conduzidas utilizando plataformas de predição computacional amplamente empregadas na triagem de candidatos a fármacos, possibilitando compreender o potencial terapêutico e as limitações de cada composto.

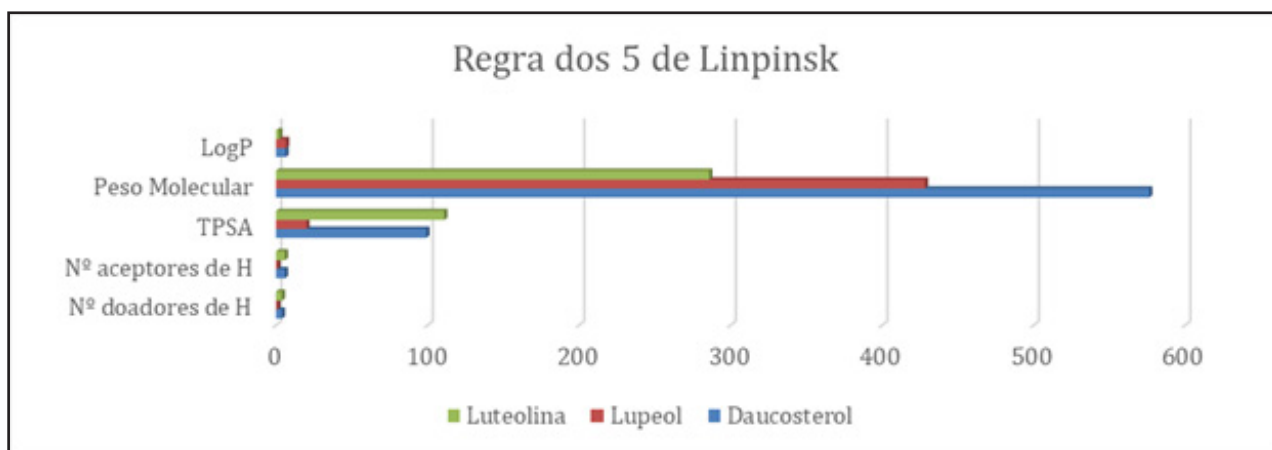


Gráfico 1. Compliance dos Metabólitos com a Regra dos Cinco de Lipinski

Fonte: Autor (2025)

O Gráfico 1 e a Tabela 1. mostra a estimativa da biodisponibilidade oral teórica (Regra dos 5 de Lipinski). A Regra dos 5 de Lipinski avalia a compatibilidade de compostos com a administração oral. A luteolina apresentou perfil ideal, com $\log P = 2.247$ e peso molecular dentro do limite de 500 g/mol. O lupeol e o daucosterol, embora dentro dos limites de peso molecular e TPSA, demonstraram maior lipofilicidade ($\log P > 6$), o que pode reduzir a solubilidade em água. Assim, a luteolina se destaca por seu equilíbrio entre solubilidade e permeabilidade, indicando melhor absorção oral teórica.

	Requisitos da Regra dos 5 de Lipinsk	Luteolina	Lupeol	Daucosterol	Valores de referência (Regra dos 5 de Lipinsk)	Interpretação
Biodisponibilidade oral teórica	LogP	2.247	6.729	6.386	≤ 5	Luteolina dentro do ideal; Lupeol e Daucosterol muito lipofílicos.
	Peso Molecular	286.05	428.39	576.44	<500 g/mol	Daucosterol excede o limite.
	TPSA	111.13	20.23	99.38	<140 Å ²	Todos aceitos.
	Nº aceptores de H	6.0	1.0	6.0	≤ 10	Adequados.
	Nº doadores de H	4.0	1.0	4.0	≤ 5	Adequados.

Tabela 1. Estimativa da biodisponibilidade oral teórica dos compostos identificados da planta *Justicia Secunda* compostos – Luteolina, Lupeol, Daucosterol

Fonte: elaborada pelos autores (2025)

Na tabela 2, a análise de química medicinal revelou que todos os compostos são de fácil síntese (SAscore “Easy”). A luteolina apresentou valor de QED = 0.51, indicando qualidade farmacológica moderada, enquanto lupeol (0.421) e daucosterol (0.257) demonstraram menor atratividade. O índice Fsp³ foi mais elevado em lupeol e daucosterol, refletindo maior complexidade tridimensional. Os valores de NPscore (entre 1.49 e 3.05) confirmam a origem natural das moléculas. Em termos de promiscuidade molecular, a luteolina exibiu maior número de possíveis interações biológicas, podendo atuar sobre múltiplos alvos.

Parâmetro	Luteolina	Lupeol	Daucosterol	Valores de referência	Interpretação
QED (Qualidade de Droga)	0.51	0.421	0.257	Atrativo: >0.67 Não atrativo: 0.49~0.67. Muito complexo: <0.34	Luteolina com maior potencial.
SAscore (Facilidade de Síntese)	Fácil	Fácil	Fácil	Pontuação SA ≥ 6 Difícil de sintetizar; Pontuação SA < 6, Fácil de Sintetizar	Todos de fácil síntese.
FSP³ (Complexidade 3D)	0.0	0.933	0.943	Fsp ³ ≥ 0,42	Lupeol e Daucosterol mais tridimensionais.
NPscore (Naturalidade)	1.499	3.054	2.689	Varia de -5 a 5 Quanto maior a pontuação, maior a probabilidade de a molécula ser NP	Alta probabilidade de origem natural.
Compostos Promiscuos	0.897	0.289	0.002	Categoria 0: Não promiscuo Categoria 1: compost promiscuo	Luteolina interage com mais alvos.

Tabela 2. Química Medicinal Diantera Secunda compostos - Luteolina, Lupeol, Daucosterol
 Fonte: elaborada pelos autores (2025)



Figura 1. Apresentação das porcentagens alvos de ligação composto majoritário da Luteolina.
 Fonte: Autores (2025).

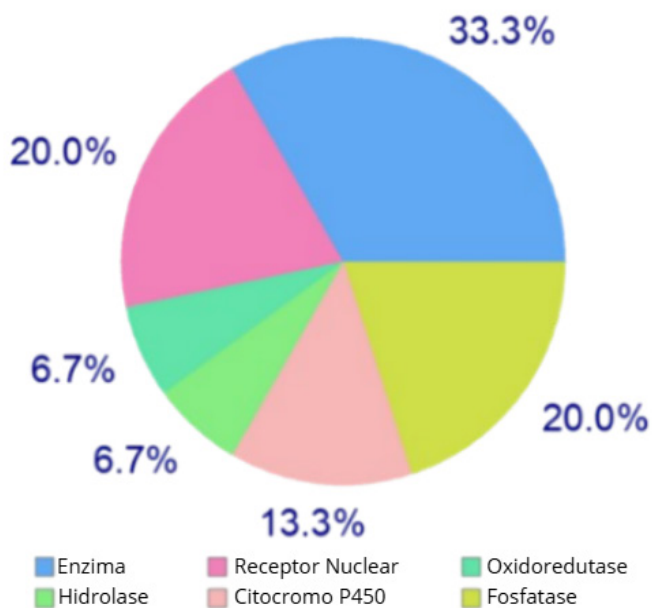


Figura 2. Apresentação das porcentagens alvos de ligação composto majoritário Lupeol
 Fonte: Autores (2025).

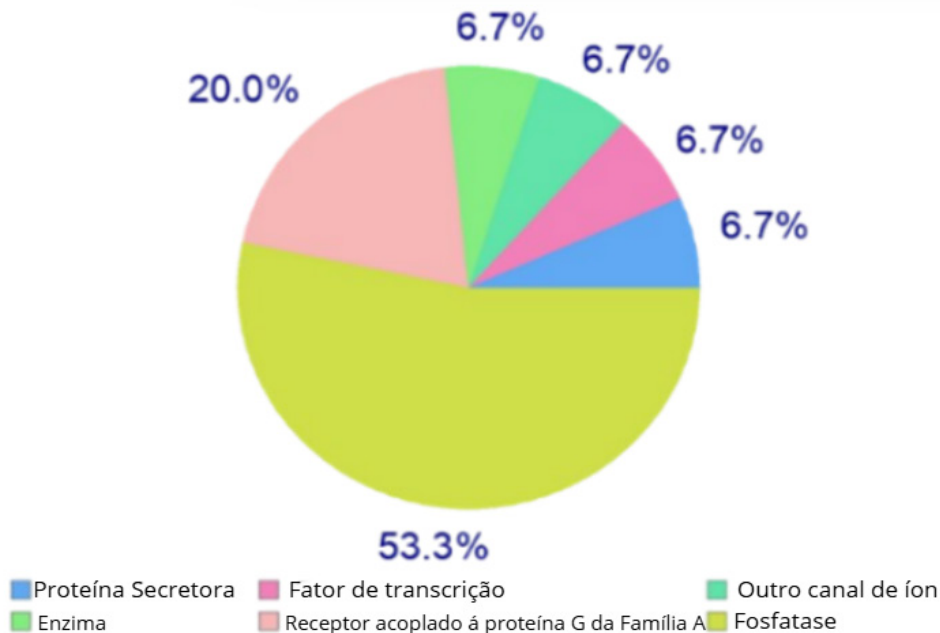


Figura 3. Apresentação das porcentagens alvos de ligação composto majoritário do Daucosterol.
 Fonte: Autores (2025).

A Tabela 3 e as Figuras 1, 2 e 3 apresentam a previsão de perfis de interação com alvos farmacológicos. A predição dos alvos moleculares indicou que a luteolina pode interagir com enzimas como NADPH oxidase 4, aldose redutase e CDK5, sugerindo atividade antioxidante e neuroprotetora. O lupeol apresentou afinidade por enzimas como 11 -hidroxisteroide desidrogenase e acetilcolinesterase, com potencial anti-inflamatório e ação sobre o sistema nervoso central. O daucosterol demonstrou interações com proteínas reguladoras de apoptose e transcrição, como IL-2 e STAT3, indicando possível efeito imunomodulador e antitumoral.

COMPOSTOS	ALVOS MOLECULAR	CLASSE ALVO	QUANTIDADE DE ALVO POR CLASSE	Interpretação
Composto Luteolina	NADPH oxidase 4	Enzimas		Antioxidante, neuroprotetora e antidiabética.
	Aldose redutase	Enzimas		
	Ativador 1 da quinase dependente de ciclina 5/CDK5	Quinases		
	Xantina desidrogenase	Oxidorrredutase		
Composto Lupeol	11-beta-hidroxisteroide desidrogenase 1	Enzimas		Anti-inflamatória, neuroprotetora.
	Proteína ativadora da 5-lipoxigenase	Outra proteína citosólica		
	Acetilcolinesterase	Hidrolase		
Composto Daucosterol	Interleucina-2	Proteína secreta		Imunomoduladora, apoptótica, antitumoral.
	Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3	Fator de transcrição		
	Regulador de apoptose Bcl-X	Outro canal iônico		
	Gama-secretase	Protease		

Tabela 3. Previsão de perfis de interação com alvos farmacológicos Justicia Secunda compostos - Luteolina, Lupeol, Daucosterol

Fonte: elaborada pelos autores (2025)

A avaliação de toxicidade sugeriu perfis moderadamente seguros. A luteolina e o daucosterol exibiram probabilidade média de toxicidade hepática (DILI), enquanto o lupeol demonstrou maior potencial carcinogênico (0.932). Todos apresentaram alta sensibilidade dérmica e ocular, característica comum em compostos naturais. Apesar desses fatores, nenhum composto apresentou índices alarmantes de toxicidade, reforçando sua viabilidade para estudos farmacológicos adicionais (Tabela 4).

	Descritor para avaliação da toxicidade	Luteolina	Lupeol	Daucosterol	Interpretação
Toxicidade	Toxicidade em Humanos (H-HT)	0.367	0.615	0.577	Moderada a alta
	AMES (Mutagenicidade)	0.65	0.383	0.623	Luteolina e Daucosterol com maior probabilidade.
	DILI (Toxicidade Hepática)	0.796	0.397	0.764	Luteolina e Daucosterol podem causar lesão hepática.
	Carcinogenicidade	0.689	0.932	0.333	Lupeol com maior risco.
	Sensibilização a pele	0.929	0.963	1.0	Alto risco para todos.
	Irritação aos Olhos	0.998	0.929	0.123	Daucosterol é o menos irritante.
	Toxicidade Respiratória	0.729	0.917	0.316	Lupeol tem maior risco.

Tabela 4. Previsão de toxicidade dos compostos identificados Justicia Secunda compostos - Luteolina, Lupeol, Daucosterol

Fonte: elaborada pelos autores (2025)

A Tabela 5 Apresenta a previsão de características farmacocinéticas (ADMET). A análise farmacocinética demonstrou alta ligação às proteínas plasmáticas para todos os compostos (>79%), o que contribui para maior tempo de permanência no organismo. O lupeol destacou-se pela capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, reforçando seu potencial neuroprotetor. O daucosterol apresentou maior fração livre plasmática (16,2%), o que aumenta sua biodisponibilidade. A luteolina exibiu metabolismo complexo, atuando como inibidora de diversas enzimas do citocromo P450, podendo interferir em outros fármacos. As meias-vidas variaram entre 0.25 e 1.37 horas, indicando eliminação moderada.

	Descritor para avaliação da absorção	Luteolina	Lupeol	Daucosterol	Valores de referência	Interpretação
Absorção	Inibidor da Pgp	---	---	---		
	Substrato da Pgp	--	---	---		
	Absorção intestinal Humana	----	---	---		
	Descritor para avaliação da Distribuição	Luteolina	Lupeol	Daucosterol	Valores de referência	Interpretação
Distribuição	Ligação a Proteínas Plasmáticas (LPP)	97,6%	97,6%	79,7%	Ótimo <90%	Alta ligação.
	Fração Livre (FL)	2,3%	3,0%	16,2%	Baixa: <5%; Média: 5-20%; Alta: >20%	Daucosterol mais biodisponível.
	Volume de Distribuição (VD)	0,243	1,435	0,337	0,04-20 L/kg	Lupeol se acumula mais nos tecidos.
	Penetração na BHE (Cérebro)	---	+++	---		Apenas Lupeol atravessa a BHE.
	Depuração (Clearance)	8,48	11,74	3,87		Eliminação moderada.
	Meia-vida (t½)	1,37	0,25	1,19		Luteolina e Daucosterol permanecem mais tempo.
	Descritor para avaliação do Metabolismo	Luteolina	Lupeol	Daucosterol	Valores de referência	Interpretação
Metabolismo	CYP1A2 inibidor	+++	---	---		
	CYP1A2 substrato	+	---	---		
	CYP2C19 inibidor	---	---	---		
	CYP2C19 inibidor	---	+++	+++		
	CYP2C9 inibido	---	-	---		
	CYP2C9 substrato	--	---	---		
	CYP2D6 inibido	+	---	---		
	CYP2D6 substrato	+++	--	---		
	CYP3A4 inibido	+++	---	---		
	CYP3A4 substrato	---	+	+++		
	Descritor para avaliação da Excreção	Luteolina	Lupeol	Daucosterol	Valores de referência	Interpretação
Excreção	Depuração	8.482	11.739	3.879	Alto: >15ml/min/kg; Moderado: 5-15ml/min/kg; Baixo: <5ml/min/kg	Luteolina e Lupeol eliminam moderadamente; Daucosterol elimina mais lentamente.
	Tempo de meia vida	1.373	0.248	1.191	Baixo: < 1 hora Moderado: 1 – 4 horas Alto: > 4 horas	Meia-vida curta para Lupeol; Luteolina e Daucosterol permanecem mais tempo no organismo.

Tabela 5. Previsão de características farmacocinéticas identificados Justicia Secunda compostos - Luteolina, Lupeol, Daucosterol

Fonte: elaborada pelos autores (2025)



4. DISCUSSÃO

A integração entre os parâmetros farmacognósticos clássicos de *Justicia secunda* e a caracterização farmacológica *in silico* dos metabólitos Luteolina, Lupeol e Daucosterol revela um panorama coerente e complementar acerca do potencial terapêutico da planta. O estudo farmacognóstico tradicional permitiu estabelecer critérios de identidade, qualidade e pureza da droga vegetal, enquanto a análise computacional realizada no presente trabalho fornece subsídios moleculares que explicam, em nível bioquímico, os efeitos farmacológicos historicamente atribuídos à espécie (Metcalf; Chalk, 1950; WHO, 1998).

Inicialmente, a avaliação farmacognóstica demonstrou que *Justicia secunda* possui elevado teor de extrativos aquosos, presença marcante de mucilagens, cristais de oxalato de cálcio, compostos fenólicos e óleos essenciais, além de valores de cinzas e umidade dentro de padrões aceitáveis (Umoh *et al.*, 2021). Esses aspectos indicam uma matriz vegetal rica em moléculas polares e bioativas. Essa composição é plenamente compatível com os resultados obtidos neste estudo, sobretudo no que tange à Luteolina e ao Daucosterol, cujos perfis físico-químicos como TPSA elevados e múltiplos grupos hidroxila favorecem a solubilidade em água e justificam a predominância desses compostos nos extratos aquosos observada nos métodos tradicionais.

A análise *in silico* também mostrou que a Luteolina é o composto que mais se aproxima das regras de Lipinski, sugerindo melhor biodisponibilidade oral dentre os três metabólitos avaliados. Essa característica é relevante, pois flavonoides altamente biodisponíveis costumam apresentar rápida absorção e ação sistêmica, o que reforça seu papel na atividade anti-inflamatória e antioxidante amplamente relatada para a planta (Moghadamtoussi *et al.*, 2014). Além disso, a Luteolina demonstrou interações com enzimas como NOX4 e xantina oxidase, o que fornece base molecular para sua ação citoprotetora e de redução de espécies reativas de oxigênio efeitos condizentes com achados farmacognósticos que sugerem atividade hematínica e cicatrizante (Daina *et al.*, 2017).

O Lupeol, por sua vez, apresentou forte lipofilicidade e violações aos preceitos de Lipinski, o que explica sua menor proporção em extratos aquosos e maior afinidade com solventes orgânicos observada na análise farmacognóstica. Os dados *in silico* indicaram ainda uma elevada penetração na barreira hematoencefálica e potencial interação com enzimas relacionadas à resposta inflamatória, como a 5-lipoxigenase. Esses achados dão suporte ao uso etnomedicinal de *Justicia secunda* para condições que envolvem inflamação crônica e distúrbios neuroinflamatórios, sugerindo que o Lupeol contribui de maneira importante para tais efeitos (Pontes *et al.*, 2018).

O Daucosterol destacou-se como o composto de maior relevância farmacológica dentre os avaliados. Embora apresente peso molecular superior ao recomendado pelos critérios de Lipinski, o que indica possível limitação na absorção oral, seu perfil de interação com IL-2, STAT3 e proteínas relacionadas à via apoptótica demonstra elevada seletividade para alvos imunológicos e regulatórios. Esses achados são consistentes com relatos tradicionais do uso da planta no tratamento de anemia e distúrbios inflamatórios, bem como com dados farmacognósticos que apontam atividade hematínica e anti-falcêmica em extratos da espécie (Soares *et al.*, 2023). A forte interação com vias associadas à proliferação celular e modulação imune posiciona o Daucosterol como candidato promissor para estudos futuros em terapias imunomoduladoras e antitumorais.

A análise comparativa dos três metabólitos indica que cada um contribui de maneira distinta para o perfil farmacológico global da planta. Enquanto a Luteolina se destaca pela biodisponibilidade e ação antioxidante sistêmica, o Lupeol apresenta contribuição relevante para efeitos lipofílicos de caráter protetor celular e possivelmente neuroativo. O

Daucosterol, por sua vez, exibe seletividade superior, particularmente para alvos relacionados à resposta imune, o que o coloca como o principal responsável pelas atividades hemáticas atribuídas à planta em uso tradicional e confirmadas por pesquisas experimentais (Carnaúba, 2019).

Do ponto de vista toxicológico, os resultados obtidos sugerem margens de segurança aceitáveis para todos os compostos, com risco moderado de sensibilização cutânea para o Lupeol e discreta probabilidade de hepatotoxicidade para a Luteolina, condizente com padrões metabólicos comuns a flavonoides. O Daucosterol apresentou o perfil toxicológico mais equilibrado, reforçando seu potencial terapêutico seguro.

Assim, a convergência entre o estudo farmacognóstico e a modelagem computacional demonstra que os compostos avaliados são coerentes com a fitoquímica da espécie e justificam, em nível molecular, suas aplicações etnomedicinais. A presença de flavonoides, triterpenos e esteróides bioativos agora caracterizados quanto aos aspectos farmacocinéticos, toxicológicos e de interação molecular fortalece a perspectiva de *Dianthera/Justicia secunda* como fonte promissora de agentes terapêuticos inovadores. A combinação de técnicas clássicas e modernas, como apresentado neste conjunto de análises, reforça a importância de abordagens integrativas no estudo de plantas medicinais, permitindo não apenas validar usos tradicionais, mas também direcionar pesquisas futuras para aplicações clínicas mais robustas.

5. CONCLUSÃO

A avaliação farmacológica dos compostos bioativos de *Justicia secunda* demonstra um potencial promissor para aplicações terapêuticas em diversas áreas da saúde. Estudos de biodisponibilidade revelaram que os compostos ativos são absorvidos de maneira eficaz, garantindo sua eficácia clínica. Análises de interações com alvos moleculares indicam que esses compostos podem modular importantes vias metabólicas e processos celulares, sugerindo sua utilidade no tratamento de condições específicas e abrindo novas possibilidades para o desenvolvimento de fármacos inovadores.

A interdisciplinaridade nas investigações, envolvendo farmacologia, toxicologia e fitoquímica, pode proporcionar uma compreensão mais abrangente do potencial terapêutico dessa planta. Este trabalho contribui para o conhecimento sobre *Justicia secunda* e enfatiza a importância de explorar a biodiversidade, buscando alternativas naturais que enriqueçam a farmacoterapia moderna.

REFERÊNCIAS

- CARNAUBA, R. A. (2019). Ação dos compostos bioativos dos alimentos no envelhecimento e longevidade. **Rev. Bras. Nutr. Func.**, 45(80), 8-13.
- MELO, J. G. DE, ET AL. (2021). Qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados no Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, 21, 27-36.
- PONTES, J. C., ET AL. (2018). Princípio ativo de plantas do Cerrado Brasileiro com potencial ação antimicrobiana. **Revista de Biotecnologia & Ciência**, 7(2), 1-13.
- SOARES, J. K. R., ET AL. (2023). Chá verde (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze): Um estudo de sua atividade antimicrobiana. **Revista Foco**, 16(10), e3262-e3262.
- PICCIRILLO, E.; AMARAL, A. T. (2018). Busca virtual de compostos bioativos: conceitos e aplicações. **Química Nova**, 41(6), 662-677.

DAINA, A., MICHELIN, O., & ZOETE, V. (2017). SwissADME: A free tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness. **Scientific Reports**, 7, 42717.

METCALFE, C. R., & CHALK, L. (1950). Anatomy of the Dicotyledons. **Oxford: Clarendon Press.**

MOGHADAMTOUSI, S. F. ET AL. (2014). Medicinal Plants with Anti-inflammatory Activities. **Journal of Ethnopharmacology**, 162, 1–40.

UMOH, R. A., JOHNNY, I. I., UMOH, O. T. ET AL. (2021). Pharmacognostic Evaluation of *Justicia secunda* Vahl. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.**

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). (1998). Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials. **Geneva: WHO.**

2

UMA ABORDAGEM INTEGRADA PARA AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *Vitex agnus-castus*: DA FARMACOGNOSIA À ANÁLISE *In Silico*

AN INTEGRATED APPROACH TO ASSESSING THE THERAPEUTIC
POTENTIAL OF *Vitex agnus-castus*: FROM PHARMACOGNOSY TO *In
Silico* ANALYSIS

Lívia Mardulce Fonseca Carvalhal¹
Álvaro André Gomes Batalha da Silva¹
Elaine de Lima Pacheco¹
Ghysela Samantha Campos Souza¹
Kassia Hellen Costa Braga¹
Larissa Emilly Martins Coelho¹
Luana Andrade Maciel¹
Luana Kedna Costa Mendes¹
Nour Tlili Labidi¹
Saulo José Figueiredo Mendes²

¹ Graduando(a) em Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís-Maranhão

² Docente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís – MA

Resumo

O *Vitex agnus-castus* é uma planta medicinal com vasta aplicação no manejo de distúrbios ginecológicos e hormonais. No entanto, seus mecanismos moleculares e a validação de seus constituintes em espécimes locais são frequentemente estudados de forma isolada. Este estudo objetivou integrar três abordagens: uma avaliação farmacognóstica experimental, uma análise computacional (*in silico*) e uma revisão da literatura para caracterizar o potencial terapêutico da *Vitex agnus-castus*. A metodologia experimental envolveu a coleta e a prospecção fitoquímica qualitativa de um extrato hidroalcoólico de folhas de *Vitex agnus-castus*. A metodologia *in silico* avaliou os perfis ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) e a predição de alvos para três compostos-chave (casticina, agnusídeo, 1,8-cineol). A triagem fitoquímica confirmou a presença marcante de fenóis, taninos, flavonoides e saponinas. A análise *in silico* identificou a casticina e o 1,8-cineol como compostos com alta biodisponibilidade oral, prevendo-se que o 1,8-cineol atravessasse a barreira hematoencefálica. A predição de alvos (ex: aromatase) foi consistente com os mecanismos de modulação hormonal relatados na literatura. Conclui-se que a integração das metodologias fornece uma forte validação, conectando a presença confirmada de classes de compostos (flavonoides) no extrato experimental com os mecanismos moleculares plausíveis (*in silico*) de seus constituintes.

Palavras-chave: *Vitex agnus-castus*, Análise *In Silico*, Farmacognosia, Triagem Fitoquímica, ADMET.

Abstract

V *vitex agnus-castus* is a medicinal plant widely used in managing gynecological and hormonal disorders. However, its molecular mechanisms and the validation of its constituents in local specimens are often studied in isolation. This study aimed to integrate three approaches: an experimental pharmacognostic evaluation, a computational (*in silico*) analysis, and a literature review to characterize the therapeutic potential of *Vitex agnus-castus*. The experimental methodology involved the collection and qualitative phytochemical screening of a hydroalcoholic extract of *Vitex agnus-castus* leaves. The *in silico* methodology evaluated the ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) profiles and target prediction for three key compounds (casticin, agnuside, 1,8-cineole). Phytochemical screening confirmed the significant presence of phenols, tanins, flavonoids, and saponins. The *in silico* analysis identified casticin and 1,8-cineole as compounds with high oral bioavailability, with 1,8-cineole predicted to cross the blood-brain barrier. Target prediction (e.g., aromatase) was consistent with hormone modulation mechanisms reported in the literature. In conclusion, the integration of methodologies provides a strong validation, connecting the confirmed presence of compound classes (flavonoids) in the experimental extract with the plausible molecular mechanisms (*in silico*) of their constituents.

Keywords: *Vitex agnus-castus*, *In Silico* Analysis, Pharmacognosy, Phytochemical Screening, ADMET.

1. INTRODUÇÃO

A *Vitex agnus-castus*, pertencente à família Lamiaceae, é uma planta medicinal amplamente reconhecida na farmacopeia global, com um histórico milenar de uso no tratamento de condições relacionadas à saúde da mulher (NARRATIVE REVIEW, 2020). Popularmente conhecida como agnocasto, seus extratos são extensivamente prescritos para o manejo de distúrbios do ciclo menstrual, irregularidades hormonais e sintomas associados a flutuações endócrinas (HÖLLER *et al.*, 2024). A eficácia clínica de preparações padronizadas de *Vitex agnus-castus* é sustentada por múltiplos ensaios clínicos e meta-análises, que demonstram sua capacidade de aliviar sintomas físicos e psicológicos, melhorando significativamente a qualidade de vida das pacientes (VERKAİK *et al.*, 2017; CSUPOR *et al.*, 2019b; LIU *et al.*, 2009; MA *et al.*, 2010).

Apesar da robusta evidência clínica, os mecanismos moleculares exatos pelos quais os constituintes bioativos da planta exercem seus efeitos terapêuticos permanecem parcialmente obscuros. Sabe-se que a *Vitex agnus-castus* possui um perfil fitoquímico complexo, rico em iridoides (como o agnusídeo), flavonoides (como a casticina) e terpenos (como o 1,8-cineol) (ZHANG *et al.*, 2018). A hipótese predominante sugere uma ação dopaminérgica central, inibindo a secreção de prolactina pela hipófise anterior, mas a farmacocinética detalhada (ADMET) e os alvos moleculares específicos desses compostos, além dos receptores de dopamina, são pouco compreendidos. Essa lacuna no conhecimento limita o desenvolvimento racional de fitofármacos mais eficazes e seguros.

Adicionalmente, a composição fitoquímica de plantas medicinais é intrinsecamente variável, sendo influenciada por fatores edafoclimáticos (solo, clima, altitude) e métodos de processamento (SEN; GULER; AKSOY, 2015). Portanto, a validação química de espécimes aclimatados em diferentes regiões é crucial para garantir que os compostos bioativos responsáveis pela ação terapêutica estejam presentes em concentrações adequadas.

Diante desse cenário, este estudo propõe uma abordagem integrada e translacional que combina três metodologias complementares para fornecer uma caracterização holística do potencial terapêutico da *Vitex agnus-castus*:

- 1) Análise Farmacognóstica (Experimental): Realizar uma prospecção fitoquímica qualitativa em um espécime de *Vitex agnus-castus* coletado em São Luís-MA, para confirmar a presença das principais classes de metabólitos;
- 2) Análise Computacional (*In Silico*): Caracterizar o perfil farmacocinético (ADMET) e os alvos moleculares de compostos-chave (casticina, agnusídeo e 1,8-cineol) relatados na literatura como constituintes desta planta;
- 3) Comparação e Revisão: Cruzar os dados experimentais e computacionais com achados da literatura para fornecer uma justificativa molecular robusta para o uso etnofarmacológico da planta (SYSTEMATIC REVIEW, 2017).

2. METODOLOGIA

2.1 Prospecção fitoquímica

Coleta e Processamento do Material Vegetal: as folhas de *Vitex agnus-castus* foram coletadas em 13 de março de 2025, por volta das 07:00 da manhã, no bairro Vila Luizão, em São Luís, Maranhão, Brasil. O material vegetal foi seco em estufa com circulação de ar



a 40°C por aproximadamente 4 dias, até atingir peso constante. Posteriormente, as folhas secas (48g) foram pulverizadas em moinho de facas. Preparação do Extrato e Prospecção Fitoquímica: o extrato hidroalcoólico (EHA) foi preparado por maceração estática, utilizando 38g do pó das folhas e 200 mL de álcool etílico a 70% (v/v) por 13 dias, protegido da luz. O EHA e o pó das folhas (10g restantes) foram submetidos a testes fitoquímicos qualitativos padronizados, conforme metodologia descrita por Matos (2009), para identificação das seguintes classes: Fenóis e Taninos (Reação com FeCl_3), Taninos Condensados (Reagente de vanilina clorídrica), Flavonoides (Reação de Shinoda e testes de pH), Saponinas (Teste de espuma), Alcaloides (Reagentes de Mayer e Dragendorff) e Antraquinonas (Reação de Bornträger).

2.2 Metodologia Computacional (*In Silico*)

Para a análise computacional, foram selecionados três compostos-chave reportados na literatura como constituintes majoritários da *Vitex agnus-castus* (HAMDOUCH *et al.*, 2021; SEN; GULER; AKSOY, 2015). A escolha justifica-se por representarem três classes químicas distintas e relevantes da planta: a casticina (um flavonoide), o agnusídeo (um iridoide) e o 1,8-cineol (um terpeno, componente de óleo essencial). Suas estruturas químicas bidimensionais (2D) (PubChem CID: 5320465, 5316911 e 2758, respectivamente) foram obtidas do banco de dados PubChem. Uma ampla gama de propriedades ADMET foram avaliadas usando a plataforma ADMETlab 3.0 (XIONG *et al.*, 2021). Para a identificação dos alvos moleculares, foi utilizado o servidor SwissTargetPrediction (DAINA *et al.*, 2019).

2.3 Análise da Literatura

Paralelamente, foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico (2015-2025). Esta revisão teve dois focos: (1) identificar os principais compostos bioativos e suas classes químicas e (2) compilar as principais atividades terapêuticas relatadas e a eficácia clínica da planta, cujos dados foram compilados e são apresentados graficamente na seção de Discussão (Figura 7) para contextualizar os achados experimentais e computacionais.

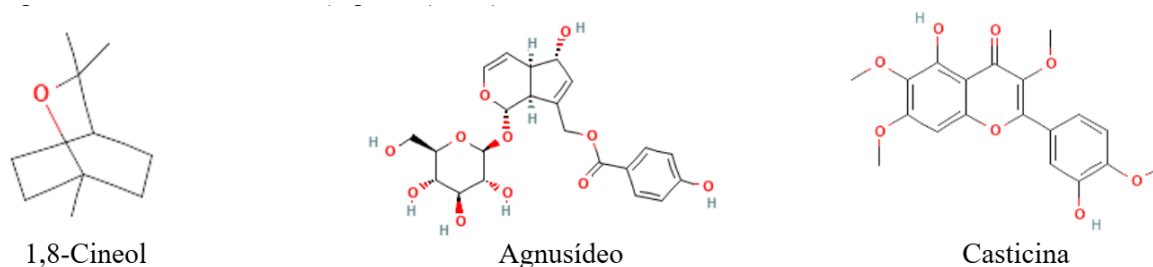


Figura 1. Estruturas químicas 2D da Casticina, Agnusídeo e 1,8-Cineol

Fonte: PubChem (2025)

3. RESULTADOS

3.1 Prospecção fitoquímica

A prospecção fitoquímica qualitativa do EHA e do pó das folhas de *Vitex agnus-castus*

confirmou a presença de diversas classes de metabólitos secundários, conforme sumariado na Tabela 1.

Classe de metabólito	Material testado / Reagente	Resultado
Fenóis	Extrato / FeCl ₂	+++
Taninos Condensados	Extrato / Vanilina Clorídrica	+++
Flavonóides	Extrato / Shinoda	+++
Flavonas/Xantonas	Extrato / NaOH (pH 11)	+
Flavononas	Extrato / NaOH (pH 11)	++
Saponinas	Pó / Teste de espuma	+++
Alcalóides	Pó / Dragendorff	+

Tabela 1. Resultados da Prospecção Fitoquímica Qualitativa de *Vitex agnus-castus*

Fonte: Autores (2025)

Os resultados foram fortemente positivos (+++) para Fenóis, Taninos Condensados, Flavonoides (Reação de Shinoda) e Saponinas. Testes de pH também indicaram a presença de diferentes subclasses de flavonoides (flavonas/xantonas e flavononas). O teste para Alcaloides apresentou resultado ambíguo (positivo com Dragendorff, negativo com Mayer), e o teste para Antraquinonas foi negativo. A Figura 2 ilustra algumas das etapas experimentais da triagem.



Figura 2. Etapas da prospecção fitoquímica no laboratório

Fonte: Autores (2025)

3.2 Resultados da Análise Computacional

A análise *in silico* dos três compostos bioativos selecionados (casticina, agnusídeo, 1,8-cineol) revelou seus perfis farmacocinéticos e alvos preditos. A avaliação pela Regra dos Cinco de Lipinski (Tabela 2) indicou que a casticina e o 1,8-cineol possuem perfis favoráveis de biodisponibilidade oral. O agnusídeo, por sua vez, apresentou duas violações (Peso Molecular > 500 Da e N° de aceptores de H > 10), sugerindo menor absorção oral.

Parâmetro	Casticina	Agnusídeo	1,8-cineol	Valor de Referência
LogP	2.259	0.011	2.168	≤5
Peso Molecular	374.1	466.15	154.14	<500 g/mol
TPSA	107.59	175.37	9.23	<140 Å ²
Nº de aceptores de H	8.0	11.0	1.0	≤10
Nº de doadores de H	2.0	6.0	0.0	≤5

Tabela 2. Análise dos parâmetros da Regra dos Cinco de Lipinski para os compostos

Fonte: ADMETlab 3.0 (2025)

Para aprofundar a análise de “drug-likeness” (semelhança com fármacos), parâmetros de química medicinal foram avaliados (Tabela 3). A casticina (QDE: 0.702) e o 1,8-cineol (QDE: 0.521) mostraram valores de Estimativa de Semelhança com Fármacos (QDE) adequados. O 1,8-cineol também se destacou pela alta fração de carbonos sp³ (Fsp³: 1.0), indicando alta saturação, uma característica desejável.

Parâmetro	Casticina	Agnusídeo	1,8-cineol	Valor de Referência
QDE	0.702	0.219	0.521	>0.67
Pontuação SA	Fácil	Fácil	Fácil	Fácil (<6)
Fsp ³	0.211	0.5	1.0	≤0.42
Pontuação NP	1.265	2.234	2.776	-5 a 5
Compostos Promíscuos	0.586	0.335	0.023	0 a 1

Tabela 3. Parâmetros de química medicinal e “drug-likeness” dos compostos

Fonte: Autores (2025)

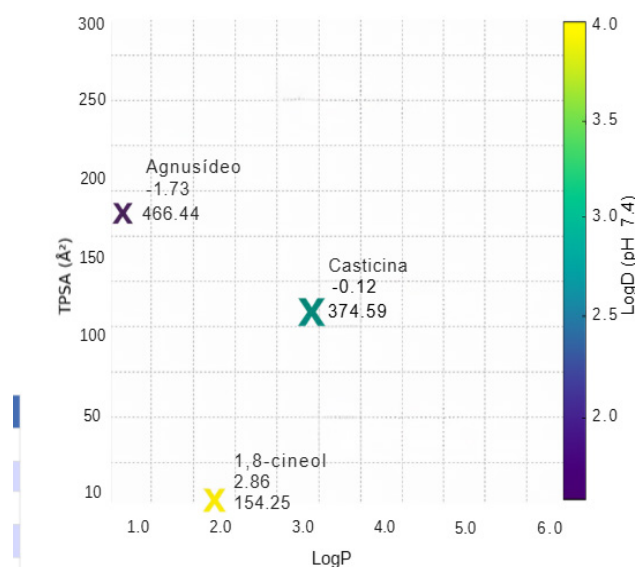


Figura 3. Relação entre LogP, TPSA e logD dos compostos

Fonte: Autores (2025)

A Figura 3 ilustra visualmente a relação entre lipofilicidade (LogP) e polaridade (TPSA), e a Figuras 4 mostra os perfis ADMET gerais de cada composto em gráficos “radar”.

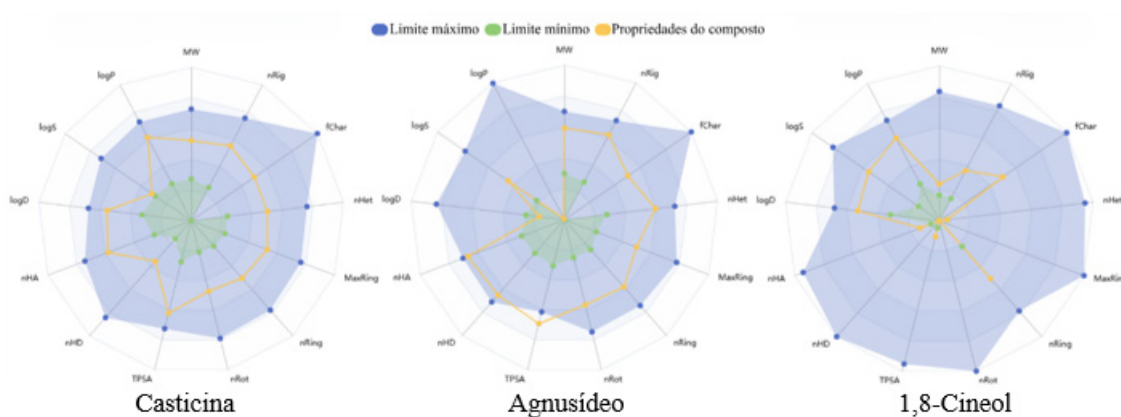


Figura 4. Gráfico de Radar ADMET de cada composto

Fonte: ADMETlab (2025)

3.3 Previsão de Alvos Moleculares

A predição de alvos (Tabela 4) revelou um mecanismo multi-alvo. Os alvos da casticina incluem enzimas (AKR1B1, NOX4) e proteases (PLG). O agnusídeo previu interação com proteases (MMP1, MMP13). O 1,8-cineol previu interação com enzimas do Citocromo P450 (CYP19A1, CYP51A1). A distribuição das classes de alvos para os compostos da *Vitex agnus-castus* está detalhada na figura 5.

Composto	Alvo Molecular	Classe Alvo
Casticina	AKR1B1	Enzima
	ABCG2	Transportador ativo primário
	NOX4	Enzima
	PLG	Protease
Agnusídeo	HSP90AA1	Outra Proteína citosólica
	SLC5A1	Transportador eletroquímico
	MMP13	Protease
	MMP1	Protease
1,8-cineol	CYP19A1	Citocromo P450
	SHH	Proteína não classificada
	CYP51A1	Citocromo P450
	ACHE	Hidrolase

Tabela 4. Previsão dos principais alvos moleculares e suas classes para cada composto

Fonte: SwissTargetPrediction (2025)

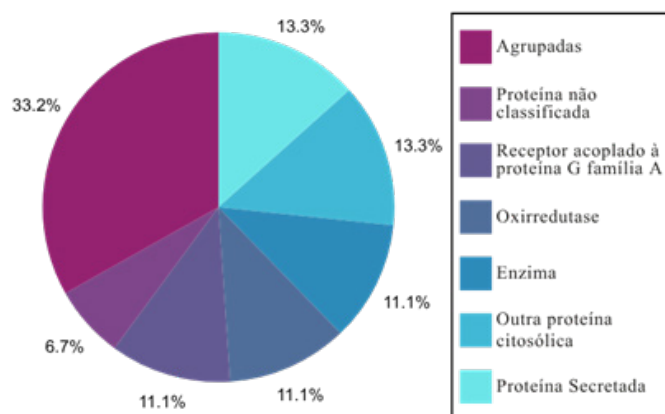


Figura 5. Previsão de classes de alvos moleculares dos compostos majoritários da Agnocasto

Fonte: Autores (2025)

3.4 Análise Farmacocinética (ADME) e Toxicidade

O perfil farmacocinético (Absorção, Distribuição e Excreção) está detalhado na Tabela 5. Na Distribuição, destaca-se a alta probabilidade (+++) do 1,8-cineol de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE).

Descritor	Casticina	Agnusídeo	1,8-cineol
Inibidor da Pgp	+++	---	+
Substrato de Pgp	--	-	---
HIA	--	--	--
PPB	96.7%	74.0%	92.7%
Fu	2.8%	28.0%	8.8%
VDss	0.249	0.461	2.77
BBB	---	---	+++
Depuração Clplasma	4.069	2.958	9.895
Tempo de Meia Vida	1.57	2.813	1.14

Tabela 5. Previsão de Características Farmacocinéticas

Fonte: ADMETlab 3.0 (2025)

O perfil de Metabolismo, focado na inibição das enzimas do Citocromo P450, é visualizado na Figura 6. A casticina demonstra potencial de inibição da CYP1A2, e o 1,8-cineol da CYP2C19, indicando potenciais interações medicamentosas.

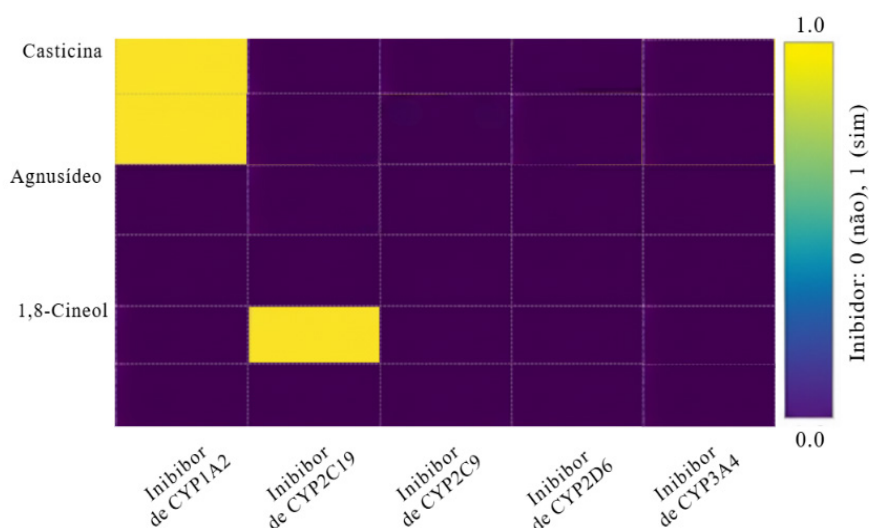


Figura 6. Mapa de calor da inibição das Isoenzimas CYP

Fonte: Autores (2025)

A análise de toxicidade (Tabela 6) apontou riscos preditivos variados. O agnusídeo apresentou alto potencial de toxicidade AMES (0.836) e sensibilização da pele (0.996). A casticina e o 1,8-cineol mostraram alta probabilidade de irritação ocular (0.973 e 0.992, respectivamente).

Descritor	Casticina	Agnusídeo	1,8-cineol
H-HT	0.44	0.146	0.425
AMES	0.446	0.836	0.499
DILI	0.694	0.877	0.351
Carcinogenicidade	0.756	0.479	0.693
Sensibilização na pele	0.652	0.996	0.895
Irritação nos olhos	0.973	0.234	0.992
Toxicidade respiratória	0.661	0.004	0.591

Tabela 6. Parâmetros de toxicidade previsto para os compostos

Fonte: ADMETlab 3.0 (2025)

3.3 Resultados da Análise da Literatura

A revisão sistemática da literatura dos últimos 10 anos permitiu compilar as principais atividades terapêuticas atribuídas à *Vitex agnus-castus*. Conforme demonstrado na Figura 7, há um consenso sobre as propriedades de regulação hormonal e atividade antioxidante da planta, que são as mais frequentemente citadas nos estudos selecionados. Ações anti-inflamatórias e neurológicas (como a modulação dopaminérgica) também são significativamente reportadas. Estes dados da literatura corroboram o perfil farmacológico observado em nossas análises experimentais e *in silico*, criando uma base sólida para a discussão dos mecanismos de ação.

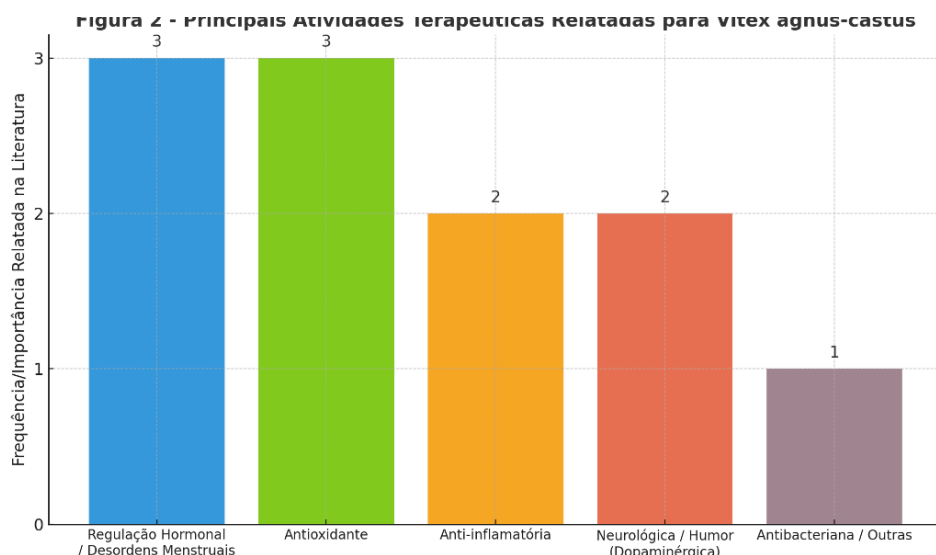


Figura 7. Principais atividades terapêuticas de *Vitex agnus-castus* relatadas na literatura

Fonte: Autores (2025)

4. DISCUSSÃO

A integração das abordagens farmacognóstica e computacional neste estudo permitiu não apenas confirmar a composição química da *Vitex agnus-castus* aclimatada, mas também propor mecanismos moleculares específicos que fundamentam sua eficácia clínica.

A análise experimental (Tabela 1) confirmou a presença marcante de flavonoides, fenóis e taninos no espécime coletado em São Luís-MA. Este perfil fitoquímico corrobora estudos internacionais, como os de Hamdouch *et al.* (2021) e Sen *et al.* (2015), demonstrando que a aclimação da planta no Nordeste brasileiro preservou as classes de metabólitos secundários essenciais para sua atividade terapêutica. A abundância de compostos fenólicos está diretamente ligada à potente atividade antioxidante descrita na literatura (Hassan *et al.*, 2024), sugerindo que o extrato local possui capacidade de combater o estresse oxidativo, um processo celular subjacente a diversas condições patológicas.

A análise *in silico* revelou uma dicotomia importante na biodisponibilidade dos compostos majoritários. Enquanto a literatura frequentemente cita o agnusídeo como um marcador químico padrão para o gênero *Vitex*, nossos resultados de ADME (Tabela 2) indicam que ele possui baixa biodisponibilidade oral (violações da Regra de Lipinski e alto peso molecular). Isso implica que a eficácia sistêmica da *Vitex agnus-castus* pode não ser dependente primariamente do agnusídeo inalterado, mas sim de seus metabólitos ou, mais provavelmente, da ação sinérgica de compostos mais biodisponíveis, como a casticina e o 1,8-cineol.

O 1,8-cineol emergiu como um componente de destaque devido à sua alta permeabilidade prevista através da barreira hematoencefálica (BHE) (Tabela 5). Esse dado sugere que o composto possui a capacidade de atingir o sistema nervoso central, o que corrobora seu potencial como agente neuroativo. A capacidade de atravessar a BHE é um requisito fundamental para substâncias com ação central, indicando que o 1,8-cineol pode ser um dos principais responsáveis pelas atividades neurológicas atribuídas à planta.

A predição de alvos moleculares (Tabela 4) forneceu *insights* cruciais sobre o mecanismo de ação, expandindo o entendimento sobre as vias biológicas moduladas pelos fitocompostos, como nota-se abaixo:

- a) Interação com o Citocromo P450: a identificação da Aromatase (CYP19A1) como um alvo provável para o 1,8-cineol é um achado de alto impacto. A aromatase é uma enzima chave na biossíntese de estrogênios, catalisando a conversão de andrógenos em estrógenos. A modulação dessa enzima sugere uma via direta pela qual a *Vitex agnus-castus* pode influenciar o equilíbrio hormonal endógeno, independentemente de receptores de membrana, propondo um mecanismo enzimático para suas propriedades reguladoras.
- b) Ação Anti-inflamatória: a afinidade prevista da casticina pela Aldo-Keto Redutase (AKR1B1) e do agnusídeo por metaloproteases (MMP1, MMP13) alinha-se com a atividade anti-inflamatória relatada na literatura (Figura 7). A inibição desses alvos enzimáticos pode explicar o potencial da planta em modular processos inflamatórios teciduais, reduzindo a produção de mediadores pró-inflamatórios e a degradação da matriz extracelular.

Por fim, a avaliação de segurança traz um alerta importante para a prática clínica. O potencial inibitório da casticina sobre a CYP1A2 e do 1,8-cineol sobre a CYP2C19 (Figura 6) sugere o risco de interações medicamentosas se a *Vitex agnus-castus* for administrada concomitantemente com fármacos metabolizados por essas vias (ex: alguns antidepressivos e anti-inflamatórios). Este dado *in silico* reforça a necessidade de cautela e orientação farmacêutica, um aspecto crucial muitas vezes negligenciado no uso de fitoterápicos.

Por fim, a avaliação de segurança traz um alerta importante para a prática clínica. O potencial inibitório da casticina sobre a CYP1A2 e do 1,8-cineol sobre a CYP2C19 (Figura 6) sugere o risco de interações medicamentosas se a *Vitex agnus-castus* for administrada concomitantemente com fármacos metabolizados por essas vias. Este dado *in silico* reforça a necessidade de cautela e monitoramento farmacoterapêutico, especialmente em regimes de polifarmácia.

5. CONCLUSÃO

Em suma, os resultados deste estudo preenchem uma lacuna importante ao conectar a composição química (farmacognosia) com mecanismos moleculares plausíveis (*in silico*). Demonstra-se que a eficácia potencial da *Vitex agnus-castus* é provavelmente fruto de uma ação multicomponente, onde terpenos como o 1,8-cineol possuem acesso ao sistema nervoso central e flavonoides como a casticina atuam em vias enzimáticas periféricas.

REFERÊNCIAS

- CSUPOR, D.; LANTOS, T.; HEGYI, P.; SZABÓ, I. *Vitex agnus-castus* for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 44, p. 203-210, 2019a.
- CSUPOR, D.; LANTOS, T.; HEGYI, P.; SZABÓ, I. *Vitex agnus-castus* in premenstrual syndrome: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 44, p. 211-217, 2019b.
- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. W1, p. W357–W364, 2019.
- HAMDOUCH, A. *et al.* Phytochemical screening, quantitative analysis and antioxidant activity of *Vitex agnus-castus* L. (Lamiaceae) from South-East of Morocco. **Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2021.
- HASSAN, S. A. *et al.* Comprehensive Phytochemical, Antioxidant, and Antibacterial Analysis of *Vitex agnus-castus* L. Essential Oil (VITEX AGNUS-CASTUSEO): Insights from ADMET and Molecular Docking Studies. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 17, n. 3, p. 396, 2024.

HÖLLER, M.; STEINDL, H.; ABRAMOV-SOMMARIVA, D.; NORQUIST, J. Use of *Vitex agnus-castus* in patients with menstrual cycle disorders: a single-center retrospective longitudinal cohort study. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 309, n. 5, p. 2089-2098, 2024.

LIU, J. *et al.* Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: a prospective, randomized, multi-center placebo-controlled study in China. **Journal of Women's Health**, v. 18, n. 3, p. 455-461, 2009.

MA, L. *et al.* Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus-castus* (BNO 1095) in Chinese women. **Gynecological Endocrinology**, v. 26, n. 9, p. 678-682, 2010.

MATOS, F. J. A. **Introdução à fitoquímica experimental**. 3. ed. Fortaleza: Edições UFC, 2009.

NARRATIVE review of *Vitex agnus-castus* in symptoms in gynecology. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 1, p. 67-72, 2020.

SEN, A.; GULER, B.; AKSOY, A. Phytochemical analysis and antioxidant activity of *Vitex agnus-castus* L. from Turkey. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 5, n. 10, p. 093-097, 2015.

SYSTEMATIC review of premenstrual, postmenstrual and infertility disorders of *Vitex agnus-castus*. **Journal of Evidence-Based Integrative Medicine**, v. 22, p. 1-9, 2017.

VERKAIK, S. *et al.* The treatment of premenstrual syndrome with preparations of *Vitex agnus-castus*: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 217, n. 2, p. 150-166, 2017.

XIONG, G. *et al.* ADMETlab 3.0: an AI-powered platform for ADMET properties prediction. **Journal of Cheminformatics**, v. 13, n. 1, p. 76, 2021.

ZHANG, H. *et al.* Casticin: a review of its traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 3270, 2018.

3

AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DE *Libidibia ferrea*: INTEGRAÇÃO DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE, INTERAÇÕES COM ALVOS MOLECULARES E PERFIS DE TOXICIDADE

PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF BIOACTIVE COMPOUNDS
FROM *Libidibia ferrea*: INTEGRATION OF BIOAVAILABILITY STUDIES,
INTERACTIONS WITH MOLECULAR TARGET AND TOXICITY
PROFILES

Érica Mendes da Silva¹

Mariana Oliveira Vitor¹

Kamilly Sousa Nascimento Lemos¹

Damaris Tainá Martins de Amorim Vieira¹

Ana Clara Mourão Mesquita¹

Bruna Thaís Gonçalves Ferreira¹

Luna Maria Alcântara Arruda¹

Andressa Luz Froés¹

Kawanny Kássia Silva Lima²

Saulo José Figueiredo Mendes³

¹ Graduando(a) em Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís - Maranhão

² Mestranda em Biociências Aplicadas à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís - Maranhão

³ Docente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís - Maranhão

Resumo

Os produtos naturais, especialmente os derivados de plantas, são fundamentais para a saúde e o desenvolvimento de novos tratamentos. A espécie *Libidibia férrea* (Jucá) destaca-se por seus compostos bioativos, como galato de metila e ácido elágico, reconhecidos por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas. Contudo, ainda existem lacunas na literatura quanto às suas características farmacológicas e toxicológicas, o que motivou o presente estudo. O objetivo foi avaliar as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas, metabólicas e de toxicidade desses compostos por meio de metodologias computacionais, utilizando as plataformas PubChem, SwissADME e ADMETLab 3.0. Os SMILES das moléculas foram inseridos para obtenção de dados sobre biodisponibilidade oral, perfis de toxicidade e parâmetros farmacocinéticos (absorção, distribuição e excreção). Os resultados indicaram alta biodisponibilidade teórica e interação eficaz com alvos farmacológicos, sugerindo potenciais aplicações terapêuticas. O galato de metila apresentou maior capacidade antioxidante, enquanto o ácido elágico demonstrou expressivo potencial anti-inflamatório e neutralizador de radicais livres. As análises de toxicidade revelaram limites seguros de uso, com risco moderado apenas em altas concentrações. Os dados, representados em tabelas e gráficos, reforçam a importância desses compostos para futuras aplicações farmacológicas. Assim, o estudo evidencia que os constituintes majoritários da *Libidibia férrea* apresentam biodisponibilidade, segurança e eficácia promissoras, justificando novas investigações experimentais e destacando o valor das ferramentas computacionais na triagem de moléculas bioativas.

Palavras-chave: Alvos Terapêuticos, Compostos Bioativos, Plantas Medicinais.

Abstract

Natural products, especially those derived from plants, are fundamental to health and the development of new treatments. The species *Libidibia férrea* (Jucá) stands out for its bioactive compounds, such as methyl gallate and ellagic acid, known for their antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties. However, there are still gaps in the literature regarding their pharmacological and toxicological characteristics, which motivated the present study. The objective was to evaluate the physicochemical, pharmacokinetic, metabolic, and toxicity properties of these compounds through computational methodologies using the PubChem, SwissADME, and ADMETLab 3.0 platforms. The SMILES of the molecules were entered to obtain data on oral bioavailability, toxicity profiles, and pharmacokinetic parameters (absorption, distribution, and excretion). The results indicated high theoretical bioavailability and effective interaction with pharmacological targets, suggesting potential therapeutic applications. Methyl gallate showed a greater antioxidant capacity, while ellagic acid demonstrated significant anti-inflammatory and free radical neutralizing potential. Toxicity analyses revealed safe usage limits, with moderate risk only at high concentrations. The data, presented in tables and graphs, reinforce the importance of these compounds for future pharmacological applications. Thus, the study highlights that the major constituents of *Libidibia férrea* exhibit promising bioavailability, safety, and efficacy, justifying further experimental investigations and emphasizing the value of computational tools in the screening of bioactive molecules.

Keywords: Therapeutic Targets, Bioactive Compounds, Medicinal Plants.

1. INTRODUÇÃO

Os produtos naturais, principalmente aqueles derivados de plantas, têm sido utilizados para auxiliar a humanidade na manutenção da saúde e na cura de doenças desde o início da medicina, afinal, muitas plantas possuem uma rica fonte de constituintes ativos que fornecem benefícios medicinais ou de prevenção contra diversas doenças e enfermidades (Oliveira *et al.*, 2022).

Os principais fatores que impulsionam a expansão da fitoterapia incluem a crescente preferência da população por terapias consideradas “naturais” e a progressiva validação científica das propriedades farmacológicas de inúmeras espécies vegetais. Soma-se a isso o desenvolvimento de métodos analíticos mais robustos para controle de qualidade, padronização e caracterização química dos insumos vegetais (Oliveira *et al.*, 2024). Além disso, o uso de plantas medicinais torna-se ainda mais relevante diante das limitações de fármacos sintéticos, como efeitos adversos indesejáveis e a utilização indiscriminada de antimicrobianos, que contribui para o aumento da resistência microbiana. Nesse cenário, os produtos de origem vegetal despontam como alternativas terapêuticas promissoras, uma vez que apresentam ampla diversidade de compostos bioativos com potencial ação farmacológica.

O uso de plantas medicinais se torna ainda mais atrativo levando-se em conta alguns problemas observados como os efeitos adversos de alguns fármacos atuais e a utilização desregulada de antimicrobianos, estes fatos tornam as plantas uma opção emergente e promissora para combater patógenos, uma vez que apresentam diversos compostos bioativos que podem ser explorados em diversos campos da pesquisa e medicina (Soares *et al.*, 2023). Em detrimento dos grandes benefícios proporcionados pelos compostos derivados de plantas, a flora brasileira representa uma fonte de inovação para pesquisas que avaliam o potencial antimicrobiano destes recursos (Pontes *et al.*, 2018). Uma alternativa terapêutica que cada vez mais vem ganhando destaque por conta de suas propriedades biológicas é a planta leguminosa *Libidibia ferrea*, também conhecida como Jucá ou pau ferro, amplamente distribuída no norte do Brasil.

A Química Combinatória gerou um vasto número de compostos com diversidade estrutural, possibilitando a seleção de ligantes que apresentassem um ótimo ajuste a um determinado alvo biológico, é consenso na literatura que estas técnicas não levaram necessariamente à descoberta de novos fármacos. Alertando-se, assim, para a necessidade de se considerarem, o mais cedo possível, outras características do ligante que o tornam um fármaco. Isto significa que, além do ótimo ajuste do ligante a um determinado alvo biológico, devem-se considerar também sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação e sua toxicidade, as chamadas propriedades ADME ou ADMET do ligante. Neste cenário, a inclusão de informações sobre as propriedades físico-químicas e estruturais dos ligantes e o progresso dos métodos quimiométricos desempenharam um papel fundamental (Piccirillo *et al.*, 2018).

Dentro dessa perspectiva, os compostos bioativos ou majoritários que possuem sítio de ligação com atividade farmacológica são compostos extras essenciais (como por exemplo, vitaminas e polifenóis) que ocorrem na natureza, são parte da cadeia alimentar e podem ter efeito na saúde humana. Os compostos bioativos variam extensamente em estrutura química e conseqüentemente, em função biológica. No entanto, os carotenoides, polifenóis e glicosinolatos desempenham algumas ações comuns, sobretudo as atividades anti-inflamatória e antioxidante (Carrazzoni, 2016). Com isso, a utilização desses

compostos tem sido muito estudada, pelos seus benefícios a saúde humana (Carnauba, 2019). Segundo Almeida *et al.* (2021) esses efeitos benéficos ocorrem já que os compostos podem atuar de forma simultânea em diferentes alvos celulares conferindo potenciais benefícios fisiológicos e promoção da saúde. Dentre os compostos bioativos encontrados em espécies vegetais, destacam-se o galato de metila e o ácido elágico, ambos pertencentes à classe dos polifenóis. Esses metabólitos têm sido associados a atividades farmacológicas relevantes, como ação antioxidante, antimicrobiana, antitumoral e anti-inflamatória (Carnauba, 2019). No entanto, embora amplamente mencionados em estudos de produtos naturais, ainda existem lacunas sobre suas propriedades farmacocinéticas, relações com alvos moleculares e potenciais riscos toxicológicos. A caracterização dessas características é essencial, uma vez que a eficácia terapêutica de um composto depende não apenas de sua atividade biológica, mas também de sua absorção, distribuição, metabolismo, excreção e segurança (Piccirillo *et al.*, 2018).

À luz dessas lacunas, torna-se fundamental utilizar ferramentas computacionais capazes de prever parâmetros farmacológicos e toxicológicos antes dos testes experimentais, reduzindo custos, tempo e direcionando estudos *in vitro* e *in vivo*. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo identificar e avaliar, por metodologias *in silico*, as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e perfis de toxicidade dos compostos majoritários da *Libidibia ferrea*, com foco no galato de metila e no ácido elágico.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Seleção dos Compostos Bioativos

A seleção dos compostos majoritários de *Libidibia ferrea* foi realizada por meio de levantamento bibliográfico nas bases PubMed, ScienceDirect e Google Acadêmico, utilizando os descritores: “*Libidibia ferrea*”, “*jucá*”, “*bioactive compounds*”. Foram considerados apenas estudos que abordavam constituintes químicos previamente identificados na espécie com potencial farmacológico. A partir dessa triagem, os compostos galato de metila e ácido elágico foram escolhidos por apresentarem maior recorrência na literatura e relevância biológica.

2.2 Obtenção das Estruturas Químicas e Identificadores

As estruturas químicas dos compostos foram obtidas na plataforma PubChem, a qual forneceu informações estruturais, peso molecular, número CAS e os identificadores SMILES utilizados nas análises subsequentes. O galato de metila foi identificado pelo SMILES “COC(=O)C1=CC(=C(C(=C1)O)O)O”, enquanto o ácido elágico foi representado pelo SMILES “C1=C2C3=C(C(=C1O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C43)OC2=O)O)O”. Esses identificadores permitiram a inserção das moléculas nas plataformas de predição farmacológica e toxicológica.

2.3 Avaliação de Propriedades Físico-Químicas e Predição de Biodisponibilidade Oral

As análises físico-químicas foram realizadas na plataforma SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Foram obtidos parâmetros como peso molecular, coeficiente de partição (LogP), número de aceptores e doadores de hidrogênio e superfície polar topológica

(TPSA). Os dados foram utilizados para verificação do cumprimento da Regra dos 5 de Lipinski, permitindo estimar a biodisponibilidade oral teórica de cada composto.

2.4 Predição de Propriedades Farmacocinéticas (ADME)

O perfil farmacocinético teórico foi avaliado no SwissADME, considerando absorção intestinal, permeabilidade através da barreira hematoencefálica, solubilidade, fracionamento plasmático e interação com a glicoproteína-P. Essas variáveis foram interpretadas para determinar o potencial de absorção, distribuição e manutenção sistêmica dos compostos.

2.5 Análise de Toxicidade e Segurança

A predição toxicológica foi conduzida na plataforma ADMETLab 3.0 (<https://admet-mesh.scbdd.com/>). Foram avaliados os riscos de toxicidade hepatocelular, mutagenicidade (AMES), carcinogenicidade, sensibilização cutânea, irritação ocular e toxicidade respiratória. Os resultados foram comparados entre os dois compostos, permitindo inferir limites de segurança e possíveis restrições de uso.

2.6 Predição de Interações com Alvos Moleculares

A identificação de possíveis alvos farmacológicos foi realizada no SwissTargetPrediction. As moléculas foram submetidas ao sistema de predição, gerando informações sobre a probabilidade de interação com diferentes classes de proteínas, como receptores acoplados à proteína G, enzimas, oxidoredutases, quinases e canais iônicos. Os alvos mais frequentes foram organizados em tabelas e gráficos para interpretação comparativa.

2.7 Organização e Tratamento dos Dados

Os dados obtidos nas plataformas foram organizados em planilhas eletrônicas e apresentados em tabelas e gráficos ilustrativos. A análise foi conduzida de forma descritiva, correlacionando as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas com o potencial terapêutico dos compostos investigados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos componentes majoritários Galato de metila e Ácido Elágico, abrange uma investigação detalhada sobre sua biodisponibilidade oral teórica, destacando a capacidade desses compostos de serem absorvidos e utilizados pelo organismo. Além disso, foram avaliadas as interações potenciais com alvos farmacológicos específicos, fornecendo insights sobre seus mecanismos de ação e possíveis aplicações terapêuticas. Também foram examinados os perfis de toxicidade, apontando os limites de segurança para uso, e as características farmacocinéticas, incluindo parâmetros como absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

A Tabela 1 apresenta as propriedades físico-químicas dos compostos galato de metila e ácido elágico, avaliadas segundo os critérios da Regra dos 5 de Lipinski. Ambos os compostos cumprem integralmente os parâmetros estabelecidos, não apresentando qualquer

violação quanto ao peso molecular, coeficiente de partição (LogP), número de aceptores e doadores de hidrogênio. O galato de metila apresenta peso molecular de 184,15 g/mol e TPSA de 86,99 Å², indicando bom potencial de permeabilidade e absorção oral. O ácido elágico, com peso molecular de 302,19 g/mol, LogP de 1,00 e TPSA de 141,3 Å², também atende a todos os critérios da regra, demonstrando perfil físico-químico compatível com boa biodisponibilidade teórica. De acordo com Lipinski *et al.* (1997), apenas quando uma molécula apresenta duas ou mais violações dos cinco parâmetros propostos é que se observa uma redução significativa da probabilidade de absorção oral. Assim, como nenhum dos compostos avaliados ultrapassou esses limites, ambos exibem características adequadas para potencial uso por via oral.

Biodisponibilidade oral teórica	Requisitos da Regra dos 5 de Linpinsk	Galato de metila	Ácido Elágico	Valores de referência (Regra dos 5 de Linpinsk) Va
	LogP	0,57	1,00	≤5
Peso Molecular	184,15	302,19	<500g/mol	
TPSA	86,99	141,3	<140 Å ²	
Nº aceptores de H	5	8	≤10	
Nº doadores de H	3	4	≤5	

Tabela 1. Identificação da Biodisponibilidade oral teórica planta Libidibia férrea compostos – Galato de metila e Ácido elágico

Fonte: Autores (2024)

A Tabela 2 mostra a predição das interações com alvos farmacológicos para os compostos estudados. O galato de metila demonstrou afinidade significativa por citocromos P450 (13,3%), anidrase carbônica XII (26,7%) e receptores de adenosina A1 (13,3%), indicando potencial para atuar em mecanismos enzimáticos e de sinalização celular. O ácido elágico, por sua vez, apresentou maior diversidade de alvos específicos, destacando-se a interação com receptores acoplados à proteína G (60%), quinases (20%) e aldose redutase (60%), sugerindo envolvimento em vias antioxidantes e anti-inflamatórias (Boonlai *et al.*, 2018). Esses resultados revelam que o galato de metila possui ação mais ampla e multifuncional, enquanto o ácido elágico se destaca por uma atividade mais seletiva e específica, especialmente em processos inflamatórios (Correa *et al.*, 2020).

COMPOSTOS	ALVOS MOLECULAR	CLASSE ALVO	QUANTIDADE DE ALVO POR CLASSE
Galato de metila	Cytochrome p450	Cytochrome p450	13,3
	Anidrase carbônica XII	Liase	26,7
	Adenosine a1 receptor	Family ag protein	13,3
Ácido elágico	G- protein	Fam. Ag protein	6,7
	c. rec.25	Carpled receptor	60
	Rec.Protein tirinase kinase	Kinase	20
	Aldose redutase	Enzyme	60
	Cyclen dependent	Kinase	

Tabela 2. Previsão de perfis de interação com alvos farmacológicos Libidibia férrea compostos - Galato de metila e Ácido elágico

Fonte: Autores (2024)

A Tabela 3 apresenta os resultados da previsão de toxicidade dos compostos galato de metila e ácido elálgico obtidos por meio do ADMETLab 3.0. Com base nos resultados, ambos os compostos apresentaram baixo potencial tóxico, com diferenças sutis em alguns parâmetros. O galato de metila exibiu menores valores de carcinogenicidade (0,772) e sensibilização cutânea (0,42), indicando menor risco de irritação e mutagenicidade. O ácido elálgico, entretanto, apresentou maiores índices de hepatotoxicidade (0,616) e sensibilização cutânea (0,897), sugerindo maior risco em concentrações elevadas. Dessa forma, o galato de metila se destaca por um perfil toxicológico mais seguro, sendo o composto mais adequado para formulações farmacológicas em estudos preliminares.

	Descritor para avaliação da toxicidade	Galato de metila	Ácido Elálgico
Toxicidade	H-HT	0,506	0,616
	AMES	0,57	0,67
	DILI	0,881	0,984
	Carcinogenicidade	0,772	0,86
	Sensibilização a pele	0,42	0,897
	Irritação aos Olhos	0,978	0,967
	Toxicidade Respiratória	0,657	0,277

Tabela 3. Previsão de Toxicidade dos compostos identificados Libidibia férrea compostos Galato de metila e Ácido elálgico

Fonte: Autores (2024)

As diferenças nas propriedades farmacocinéticas entre os compostos são evidentes. O galato de metila apresentou o perfil de absorção mais favorável, atuando como inibidor da P-glicoproteína (P-gp) — característica associada ao aumento da biodisponibilidade oral e ao potencial de modulação de fármacos coadministrados. Em relação à distribuição, o galato de metila exibiu alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (97,84%) e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, sugerindo estabilidade sistêmica e possível atividade em tecidos do sistema nervoso central.

O ácido elálgico, por sua vez, apresentou absorção intestinal limitada e ausência de penetração na barreira hematoencefálica, o que restringe sua biodisponibilidade e distribuição sistêmica. Quanto ao metabolismo, ambos os compostos atuaram como inibidores da enzima CYP1A2; entretanto, o galato de metila também demonstrou inibição sobre a CYP2C19, indicando maior potencial de interação metabólica com outros fármacos. Em conjunto, esses resultados evidenciam que o galato de metila apresenta farmacocinética mais favorável e versátil, enquanto o ácido elálgico exibe comportamento mais restrito quanto à absorção e distribuição.

	Descritor para avaliação da absorção	Galato de metila	Ácido Elágico	Valores de referência
Absorção	Inibidor da Pgp	++ +	----	
	Substrato da Pgp	-	---- +	
	Absorção intestinal Humana	- -	-	
	Descritor para avaliação da Distribuição	Galato de metila	Ácido gálico	Valores de referência
Distribuição	LPP	97,84	68,5	Ótimo <90% Baixa: <5%
	FL	1,3	24,2	Média: 5 - 20%; Alta: >20%
	VD	0,67	0,444	0,04-20 L/kg
	Penetração na BHE	+	---	
	Descritor para avaliação do Metabolismo	Galato de metila	Ácido gálico	Valores de referência
Metabolismo	CYP1 A2 inibitor	+++	+++	
	CYP1 A2 substrate	+	---	
	CYP2 C19 inibitor	+++	---	
	CYP2 C19 substrate	-	---	

Tabela 4. Previsão de características Farmacocinéticas dos compostos identificados planta *Libidibia férrea* compostos -Galato de metila e Ácido elágico

Fonte: Autores (2024)

As Figuras 1 e 2 apresentam o perfil físico-químico dos compostos galato de metila e ácido elágico, respectivamente, obtido a partir de análises in silico no SwissADME. O gráfico de radar do galato de metila (Figura 1) revela uma molécula de moderada lipossolubilidade, com boa polaridade e baixo grau de insolubilidade, características que favorecem a absorção e a interação com sistemas biológicos. O composto também apresentou menor flexibilidade molecular e tamanho reduzido, indicando uma estrutura compacta, estável e potencialmente permeável por difusão passiva.

O ácido elágico (Figura 2), por outro lado, apresentou maior polaridade e menor lipossolubilidade, o que sugere solubilidade predominantemente aquosa e potencial limitação para atravessar membranas lipídicas. A molécula apresentou baixo grau de flexibilidade, reflexo de sua estrutura policíclica rígida, e maior nível de insaturação, o que está relacionado à presença de múltiplos anéis aromáticos conjugados. Esses parâmetros indicam que o ácido elágico tende a ter difusão mais restrita em meios lipofílicos, contrastando com o comportamento mais equilibrado do galato de metila.

De modo geral, os perfis apresentados demonstram que o galato de metila possui características físico-químicas mais favoráveis à absorção e biodisponibilidade, enquanto o ácido elágico apresenta maior polaridade e rigidez estrutural, compatíveis com compostos de absorção mais limitada por via oral.

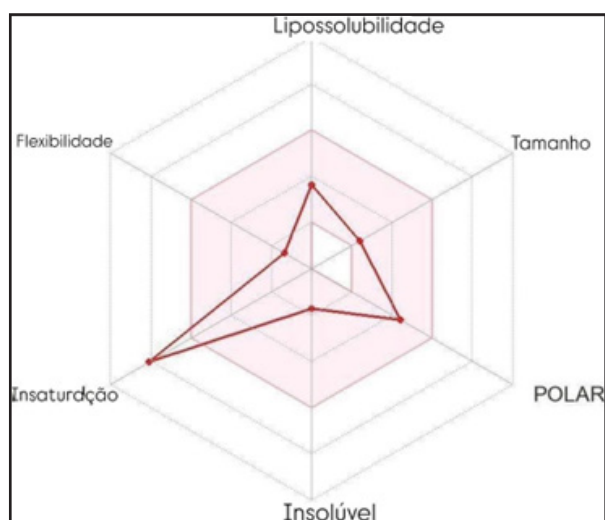


Figura 1. Radar das propriedades físico-químicas do galato de metila

Fonte: Autores (2024)

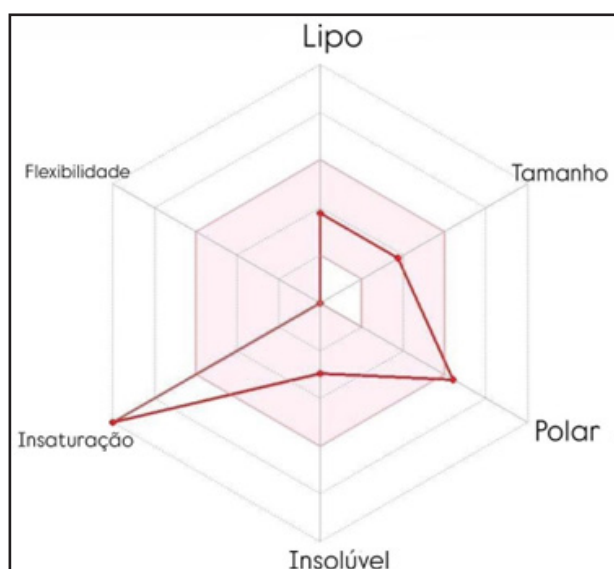


Figura 2. Radar das propriedades físico-químicas do ácido elágico

Fonte: Autores (2024)

Os compostos galato de metila e ácido elágico, provenientes da planta *Libidibia ferrea*, apresentaram perfis distintos em relação à biodisponibilidade, toxicidade e farmacocinética. Ambos cumprem a Regra dos 5 de Lipinski, indicando boa absorção oral, embora o ácido elágico tenha polaridade maior, o que pode limitar sua permeabilidade.

Quanto à toxicidade, o galato de metila demonstrou menor risco geral, enquanto o ácido elágico apresentou maior potencial carcinogênico e de sensibilização cutânea. Na farmacocinética, o galato de metila se destacou como inibidor da P-glicoproteína, potencialmente favorecendo a biodisponibilidade de outros compostos.

Os alvos moleculares indicam amplo espectro de ação, com destaque para oxidoreduções e enzimas. O galato de metila surge como um composto promissor, enquanto o ácido elágico requer estudos para melhorar sua eficácia e segurança. Estudos adicionais são necessários para validar essas aplicações terapêuticas.

4. CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que os compostos Galato de metila e Ácido Elágico, possuem propriedades físico-químicas e metabólicas que podem ser favoráveis para o desenvolvimento de medicamentos à base da planta *Libidibia ferrea*. O seu baixo potencial tóxico, revela que os compostos estudados são promissores, para o desenvolvimento de medicamentos. Estudos adicionais, incluindo ensaios *in vitro* e *in vivo*, são necessários para confirmar os resultados preditivos e validar seu uso clínico.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, N. C. *et al.* Ação anti-inflamatória da *Libidibia ferrea* (jucá): Uma revisão sistemática de estudos *in vivo* e *in vitro*. **PLoS UM** 16(11): e0259545, 2021.
- BOONLAI, W. *et al.* Thermosensitive Poloxamer 407/Poly(Acrylic Acid) Hydrogels with Potential Application as Injectable Drug Delivery System. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 5, p. 2103–2117, jul. 2018.
- CARNAUBA, R. A. Ação dos compostos bioativos dos alimentos no envelhecimento e longevidade. **Revista Brasileira de Nutrição Funcional**, v. 45, n. 80, p. 8-13, 2019.
- CARRAZZONI, A. S. H. S. G. G. Avaliação do potencial anti-inflamatório e antinociceptivo de *Miconia minutiflora* (Bonpl.) DC. (Melastomataceae). 2016. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Recife, 2016.
- CORREA, L. B. *et al.* Methyl gallate attenuates inflammation induced by Toll-like receptor ligands by inhibiting MAPK and NF- κ B signaling pathways. **Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society** ... [et Al.], v. 69, n. 12, p. 1257–1270, 1 dez. 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33037469/>>
- CORREA, L. B. *et al.* Efeito anti-inflamatório do galato de metila na artrite experimental: elucidação do mecanismo de ação. 2019. Tese (Doutorado).
- GRUNDHOFER, P.; NIEMETZ, R.; SCHILLING, G.; GROSS, G. G. Biosynthesis and subcellular distribution of hydrolysable tannins. **Phytochemistry**, v. 57, p. 915-927, 2001.
- DE ARAÚJO, F. F. *et al.* Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. **Food Chemistry**, v. 338, p. 127535, 15 fev. 2020
- MANACH, C.; WILLIAMSON, G.; MORAND, C.; SCALBERT, A.; RÉMÉSY, C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans: I - A review of 97 bioavailability studies. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, p. 230S–242S, 2005.
- MELO, J. G. de *et al.* Qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados no Brasil: Castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum*), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiatica* (L.) Urban). **Acta Botanica Brasilica**, v. 21, p. 27–36, 2007.
- MOGHADTOUSI, S. Z. *et al.* *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 7, p. 15625–15658, 2015.
- OLIVEIRA, L. S. *et al.* Avaliação da atividade medicinal da *libidibia ferrea* – uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.5, n.2, p.5242-5251, mar./apr., 2022.
- OLIVEIRA, F. G. *et al.* Reavaliação da taxonomia do complexo *Libidibia ferrea*, a icônica árvore brasileira “pau-ferro”, utilizando morfometria e modelagem de nicho ecológico. **Revista Brasileira de Botânica**, v.47, p.1203–1219, (2024).
- PICCIRILLO, E.; AMARAL, A. T. do. Busca virtual de compostos bioativos: conceitos e aplicações. **Química Nova**, v. 41, n. 6, p. 662–677, 2018.
- PONTES, J. C. *et al.* Princípio ativo de plantas do Cerrado Brasileiro com potencial ação antimicrobiana em *Helicobacter pylori* e atividade gastroprotetora. **Revista de Biotecnologia & Ciência**, v. 7, n. 2, p. 1–13, 2018.
- SOARES, J. K. R. *et al.* Chá verde (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze): um estudo de sua atividade contra *Staphylococcus aureus* em um contexto de resistência bacteriana. **Revista Foco**, v. 16, n. 10, p. e3262–e3262, 2023.

4

PERFIL ADMET E TOXICIDADE PREDITIVA DE LUTEOLINA, TIMOL E RUTINA PROVENIENTES DE *Plectranthus amboinicus*

ADMET PROFILE AND PREDICTIVE TOXICITY OF LUTEOLIN,
THYMOL AND RUTIN FROM *Plectranthus amboinicus*

Andressa Daynny Azevedo Souza¹

Ayla Fernanda Silva Araújo¹

Emanueli da Silva de Araújo¹

Hellen Beatriz Monteiro Costa¹

Isabela Mascarenhas Mendes¹

Maria Vitoria Pereira Melo¹

Sannyel Costa Silva

Lucas Raick Dutra Torres²

Samanda de Jesus Roland Pires²

Saulo José Figueiredo Mendes³

¹ Discente do Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão

² Discente do Programa de Pós-Graduação de Biociências Aplicadas à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão

³ Docente do Programa de Pós-Graduação de Biociências Aplicadas à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão

Resumo

O presente trabalho aborda uma investigação *in silico* dos compostos bioativos luteolina, timol e rutina, presentes na *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng, uma planta amplamente utilizada na medicina tradicional por apresentar propriedades terapêuticas. Com a escolha dos compostos e da obtenção de seus códigos SMILE, foram realizadas predições farmacocinéticas, avaliações toxicológicas e análises de química medicinal com a utilização de plataformas computacionais, como ADMETlab 3,0 e SwissTargetPrediction. As verificações permitiram examinar parâmetros essenciais como biodisponibilidade oral, absorção, distribuição, metabolização e excreção, além da identificação dos possíveis riscos toxicológicos. Os resultados mostraram as diferenças significativas entre os compostos, revelando limitações estruturais, altas interações metabólicas e diversos perfis de segurança. Em geral, luteolina e timol demonstraram características mais favoráveis para desenvolvimento de fármacos, enquanto a rutina mostrou restrições importantes com relação à biodisponibilidade e toxicidade. Com isso, esse estudo fornece uma contribuição relevante para etapas iniciais de pesquisa de fármacos e leva a futuras investigações experimentais.

Palavras-chave: Hortelã Grosso, Farmacocinética, Toxicidade.

Abstract

This work addresses an *in silico* investigation of the bioactive compounds luteolin, thymol, and rutin, present in *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng, a plant widely used in traditional medicine for its therapeutic properties. After selecting the compounds and obtaining their SMILE codes, pharmacokinetic predictions, toxicological evaluations, and medicinal chemistry analyses were performed using computational platforms such as ADMETlab 3.0 and SwissTargetPrediction. These analyses allowed for the examination of essential parameters such as oral bioavailability, absorption, distribution, metabolism, and excretion, as well as the identification of potential toxicological risks. The results showed significant differences between the compounds, revealing structural limitations, high metabolic interactions, and diverse safety profiles. In general, luteolin and thymol demonstrated more favorable characteristics for drug development, while rutin showed significant limitations regarding bioavailability and toxicity. Therefore, this study provides a relevant contribution to the initial stages of drug research and leads to future experimental investigations.

Keywords: Spearmint, Pharmacokinetics, Toxicology.

1. INTRODUÇÃO

O *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng é uma planta herbácea que pertence à família *Lamiaceae*, popularmente conhecida como hortelã da folha grossa ou hortelã grosso. Sua ocorrência natural abrange as zonas tropicais e quentes da África, Ásia e Austrália. Ela é encontrada no Brasil principalmente nas regiões com clima quente como o Nordeste e partes do Sudeste e Norte, sendo também amplamente cultivada em todo o país.

Esta espécie é notável pelas suas qualidades terapêuticas e nutricionais, que derivam de seus compostos fitoquímicos naturais. Tais compostos, como a Luteolina, Timol e Rutina, são de grande interesse para a indústria farmacêutica. Adicionalmente, ela apresenta características hortícolas devido ao seu caráter aromático e a sua capacidade de produção de óleos essenciais (ARUMUGAM; SWAMY; SINNI AH, 2016). Essa planta é amplamente utilizada na medicina tradicional de diversos países para tratar várias doenças. Na Índia, é usado contra problemas respiratórios como tosse, asma e bronquite. No Brasil e em outras regiões da América do Sul e do Caribe, é aplicado para distúrbios digestivos e doenças de pele, incluindo leishmaniose cutânea e feridas difíceis de cicatrizar (FILIPE *et al.*, 2025).

O termo *in silico* refere-se a descobertas científicas por meio de simulações computacionais em referência a problemas e/ou experimentos biológicos, assim, com o aumento da tecnologia e da capacidade de processamento nos últimos tempos, a escala de aplicação de projetos como esse cresceu. A análise *in silico* foi um avanço em estudos de toxicologia onde se tangiam a predição de avaliação de riscos e é baseada em um conjunto de abordagens metodológicas como bioinformática, modelagem molecular, dockings, modelos preditivos, avaliação de propriedades ADMET, entre outros.

Assim, métodos computacionais têm sido empregados para auxiliar nesses processos como na otimização de compostos e avaliação *in silico* da toxicidade potencial, sendo um processo que otimiza e aumenta as taxas de sucesso na descoberta de novos compostos descartando aqueles pouco eficientes ou com alta toxicidade.

2. METODOLOGIA

Identificação dos compostos majoritários da *Plectranthus amboinicus*

O método utilizado para realizar a seleção dos compostos consiste em uma revisão bibliográfica, que considerou 2 estudos com resultados relevantes, com recorte temporal de 2022 a 2024, tendo como base dados o PubMed. Desta forma, 3 compostos bioativos da *P. amboinicus* foram selecionados, sendo eles: Luteolina, Timol e Rutina.

Predição farmacocinética dos compostos bioativos da *A. chica* e seus alvos

Com a seleção dos compostos, foi possível realizar a coleta dos códigos smile de cada um no banco de dados do PubChem (KIM, 2019), e a partir disso realizou-se a predição farmacocinética de cada composto na plataforma online ADMETLab 3.0 (FU *et al.*, 2024). Ainda com os códigos smile foi feita a predição de alvos de cada composto no site Swiss-TargetPrediction (ZOETE *et al.*, 2019).



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A predição farmacocinética dos compostos bioativos da *P. amboinicus* consistiu em analisar a sua Biodisponibilidade Oral Teórica, seguindo os parâmetros da regra dos 5 de Linpinski, a Química Medicinal, Toxicidade e características farmacocinéticas que contemplam a Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção de cada composto.

A primeira tabela apresenta dados registrados sobre a biodisponibilidade oral teórica dos compostos Luteolina, Timol e Rutina, utilizando dos requisitos da Regra dos 5 de Linpinski, sendo eles o LogP, Peso Molecular, TPSA, Número de aceptores de Hidrogênio e Número de doadores de Hidrogênio, que são um conjunto de diretrizes usados na descoberta de fármacos, de modo que uma molécula é considerada um potencial candidato para ser fármaco oral, podendo não ser considerado um bom candidato caso ela viole duas ou mais destas regras.

A Luteolina apresentou LogP: 2.247, estando dentro do limite de ≤ 5 ; Peso Molecular: 286.05, dentro do limite de < 500 ; TPSA: 111.13, dentro do limite de < 140 ; Número de aceptores de H: 6, dentro do limite de ≤ 10 ; e Número de doadores de H: 4, dentro do limite de ≤ 5 . A Luteolina então, não viola nenhum dos 5 critérios, possuindo uma alta probabilidade teórica de ter boa biodisponibilidade oral.

O Timol apresentou LogP: 3.161, estando dentro do limite de ≤ 5 ; Peso Molecular: 150.1, dentro do limite de < 500 ; TPSA: 20.23 dentro do limite de < 140 ; Número de aceptores de H: 1.0, dentro do limite de ≤ 10 ; e Número de doadores de H: 1.0, dentro do limite de ≤ 5 . O Timol, assim como a Luteolina, não viola nenhum dos 5 critérios, sendo considerado um excelente candidato teórico para absorção oral.

A Rutina apresentou LogP: 0.966, estando dentro do limite de ≤ 5 ; Peso Molecular: 610.15, excedendo o limite de < 500 ; TPSA: 269.43, excedendo o limite de < 140 ; Número de aceptores de H: 16, excedendo o limite de ≤ 10 ; e Número de doadores de H: 10, excedendo o limite de ≤ 5 . A Rutina viola 4 das 5 regras, sendo classificada como um mau candidato para um fármaco de uso oral. Sua absorção pelo intestino provavelmente será muito baixa.

	Requisitos da Regra dos 5 de Linpinski	Luteolina	Timol	Rutina	Valores de Referência (Regra dos 5 de Linpinski)
Biodisponibilidade Oral Teórica	LogP	2.247	3.161	0.966	≤ 5
	Peso Molecular	286.05	150.1	610.15	< 500 g/mol
	TPSA	111.13	20.23	269.43	< 140 Å ²
	Nº de aceptores de H	6	1.0	16	≤ 10
	Nº de doadores de H	4	1.0	10	≤ 5

Tabela 1. Biodisponibilidade Oral Teórica dos Compostos

Fonte: Autores (2025)

A segunda tabela apresenta dados registrados sobre a Química Medicinal, que avalia os compostos com base em cinco parâmetros computacionais: QED, SAScore, Fsp³, NPscore e Composto Promíscuo. Seu objetivo é prever se essas moléculas têm boas propriedades para se tornarem medicamentos.

O primeiro parâmetro, Quantitative Estimate of Drug-likeness (QED), estima o potencial de ser um fármaco com base em várias propriedades físico-químicas. Casos os resultados sejam acima de 0,67, é considerado atraente (bom); entre 0,49 e 0,67, é considerado não atraente (médio); e abaixo ou igual a 0,34, é considerado muito complexo (ruim). Logo,

a Luteolina (0,511), se encontra na faixa não atraente, o Timol (0,652), também se encontra na faixa não atraente, apesar de estar muito próximo do limiar atraente, sendo o melhor dos três neste quesito e a Rutina (0,14), possui uma pontuação muito baixa, indicando que é muito complexo e, provavelmente, inadequado como fármaco com base neste critério.

O segundo parâmetro, Synthetic Accessibility Score (SAscore), prevê a facilidade de sintetizar o composto. Caso os resultados sejam maiores ou iguais a 6, o composto é classificado como difícil de sintetizar, e caso os resultados sejam menores que 6, o composto é classificado como fácil de sintetizar. Sendo assim, todos os três compostos são considerados fáceis de sintetizar (possuindo pontuações numéricas abaixo de 6, sendo esse um ponto positivo para todos eles).

O terceiro parâmetro, Fração de carbonos F_{sp^3} (F_{sp^3}), é responsável pela medição da tridimensionalidade ou saturação da molécula, onde moléculas mais planas (de baixa F_{sp^3}) tendem a ser menos solúveis e mais promíscuas, se ligando a mais alvos. O seu valor de referência ideal é maior ou igual a 0,42. A Luteolina (0,0), possui uma pontuação muito baixa, indicando ser uma molécula muito plana, sendo essa uma característica desfavorável. O Timol (0,4), se encontra um pouco abaixo do limite ideal de 0,42. Já a Rutina (0,444), atende ao critério, indicando uma boa complexidade estrutural 3D, sendo esse um aspecto positivo.

O quarto parâmetro, Natural Product-likeness Score (NPscore), é responsável por medir a quão parecida a molécula é com produtos naturais conhecidos. O seu valor de referência esperado é de -5 a 5. Todos os três compostos, Luteolina (1.499), Timol (0.35) e Rutina (2.015), se encontram dentro da faixa esperada. Entretanto, Rutina e Luteolina têm pontuações mais altas, sugerindo que suas estruturas são mais semelhantes a produtos naturais do que o Timol.

O quinto e último parâmetro, Composto Promíscuo, avalia a probabilidade de o composto se ligar a múltiplos alvos, como proteínas e receptores, em vez de um alvo específico. A promiscuidade é indesejável, pois geralmente causa mais efeitos colaterais. Seus valores de referência se dividem em categoria 0, definida como “Não promíscuo” e categoria 1, definida como “Promíscuo”. Dentre os valores observados, a Luteolina (0.897) possui a pontuação muito alta, possuindo alta probabilidade de ser um composto promíscuo, sendo isso um sinal de alerta significativo. O Timol (0.274) demonstra a pontuação mais baixa, sendo provavelmente um composto não promíscuo. Já a Rutina (0.582) apresentou uma pontuação intermediária, mas, consideravelmente próxima do valor de 1, sugerindo assim um risco de promiscuidade.

	Parâmetro	Luteolina	Timol	Rutina	Valores de Referência
Química Medicinal	QED	0,511	0,652	0,14	Atraente: > 0,67; Não atraente: 0,49 – 0,67; Muito complexo: < 0,34
	SAscore	Fácil	Fácil	Fácil	≥ 6 síntese difícil; < 6 síntese fácil
	FSP ³	0.0	0.4	0.444	≥ 0,42
	NPscore	1.499	0.35	2.015	-5 a 5
	Composto Promíscuos	0.897	0.274	0.582	Categoria 0: não promíscuos; Categoria 1: promíscuos.

Tabela 2. Análise da Química Medicinal dos Compostos

Fonte: Autores (2025)

A terceira tabela apresenta dados registrados sobre a toxicidade dos compostos, estimando sua probabilidade de causar diferentes tipos de problemas tóxicos. Os descritores utilizados para avaliação toxicológica são: Hepatotoxicidade (H-HT), AMES, DILI, Carcinogenicidade, Sensibilização à pele, Irritação aos Olhos e Toxicidade Respiratória. Os resultados obtidos são separados em Categoria 1, onde valores entre 1 a 0,5 apresentam altos riscos de serem tóxicos, e Categoria 2, onde valores entre 0,5 a 0 apresentam altas probabilidades de serem seguros.

A Luteolina, com base nos resultados observados, possui predição de alto risco para a maioria dos descritores, com risco especialmente elevado de causar irritação aos olhos (0,998). O único valor de baixo risco previsto foi o H-HT (0,367).

O Timol, entretanto, apresenta um perfil misto, com alto risco predito na Carcinogenicidade (0,543), Sensibilização da Pele (0,646), Irritação aos Olhos (0,997) e Toxicidade Respiratória (0,647), e, ao mesmo tempo, apresenta um baixo risco predito em H-HT (0,453), AMES (0,305) e DILI (0,096).

A Rutina também possui um perfil misto, destacando-se por ser o oposto do Timol em alguns pontos. O composto apresenta um alto risco predito em AMES (0,756), DILI (0,937), Sensibilização da Pele (0,997) e Irritação aos Olhos (0,905), apresentando também um baixo risco predito em H-HT (0,406), Carcinogenicidade (0,047) e Toxicidade Respiratória (0,03).

	Descritores para avaliação de toxicidade			Valores de Referência	
	Luteolina	Timol	Rutina		
Toxicidade	H-HT	0,367	0,453	0,406	Categoria 1: positivo; Categoria 0: negativo
	AMES	0,65	0,305	0,756	Categoria 1: positivo; Categoria 0: negativo
	DILI	0,796	0,096	0,937	Categoria 1: alto risco; Categoria 0: sem risco.
	Carcinogenicidade	0,689	0,543	0,047	Categoria 1: carcinógeno; Categoria 0: não carcinógeno
	Sensibilização da Pele	0,929	0,646	0,997	Categoria 1: sensibilizante; Categoria 0: não sensibilizante.
	Irritação aos Olhos	0,998	0,997	0,905	Categoria 1: irritante; Categoria 0: não irritante.
	Toxicidade Respiratória	0,729	0,647	0,03	Categoria 1: tóxico; Categoria 0: não tóxico.

Tabela 3. Análise da Toxicidade dos Compostos

Fonte: Autores (2025)

Com os resultados obtidos durante as pesquisas sobre os compostos Luteolina, Timol e Rutina, foram realizadas uma série de gráficos que demonstram o desempenho de suas farmacocinéticas, tanto na etapa de absorção quanto na de distribuição, seus perfis de interações metabólicas, além de suas depurações e tempo de meia-vida, permitindo uma compreensão visual efetiva sobre suas atuações e desempenhos.

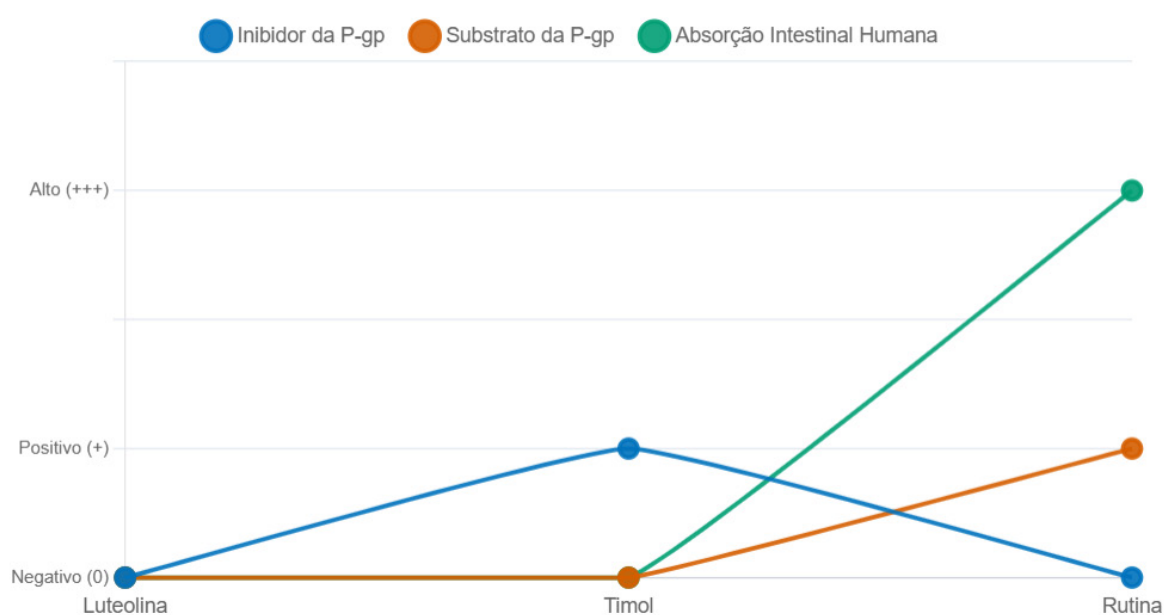


Gráfico 1. Análise de Absorção dos Compostos

Fonte: Autores (2025)

O primeiro gráfico representa a análise *in silico* sobre a farmacocinética dos compostos Luteolina, Timol e Rutina durante a etapa de absorção. Os parâmetros utilizados para sua formação são: Inibidor da Pgp, parâmetro que indica se composto apresentou bloqueio de ação da bomba Glicoproteína-P (Pgp), Substrato da Pgp, que indica a ação da bomba de efluxo nas células intestinais responsável por enviar fármacos para o lúmen do intestino, diminuindo assim a absorção, e Absorção Intestinal Humana (HIA), parâmetro que indica a capacidade do composto de ser absorvido pelo intestino após administração oral.

O componente Luteolina demonstrou HIA negativa e não demonstrou ser inibidor ou substrato da Pgp, possuindo, então, uma absorção oral muito baixa ou nula, porém, não sofre interferência da bomba de efluxo Pgp.

O componente Timol demonstrou HIA negativa, além de demonstrar ser inibidor da bomba Pgp e não se apresentar como substrato de Pgp, sendo então um composto com baixa absorção intestinal direta e com capacidade de inibir a Pgp, sendo possível que esse composto possa ser utilizado como auxílio no aumento da absorção de outros compostos “expulsos” pela bomba.

Já o componente Rutina demonstrou alta HIA, sendo também substrato da Pgp e não demonstrou ser inibidor da mesma, sendo, portanto, o resultado mais complexo observado, uma vez que além de prever uma excelente absorção intestinal, também prevê que uma parte da Rutina, um substrato da Pgp, será bombeada de volta para fora da célula. Seu saldo final, porém, continua a se apresentar como bastante positivo.

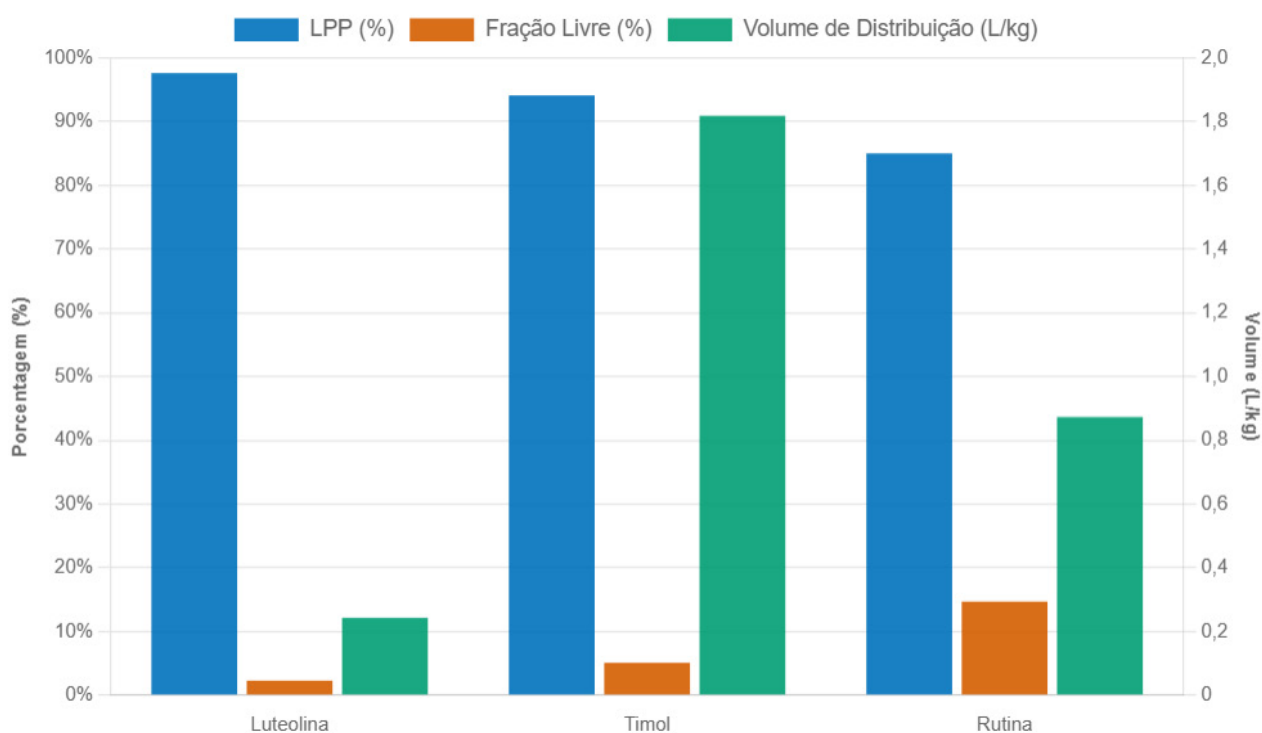


Gráfico 2. Análise da Distribuição dos Compostos

Fonte: Autores (2025)

O segundo gráfico exibe os resultados da análise *in silico* para a etapa de distribuição da farmacocinética, utilizando de duas escalas diferentes, eixo esquerdo para porcentagem e eixo direito para volume, para demonstrar a diferença no comportamento dos compostos na corrente sanguínea e nos tecidos.

Os parâmetros utilizados para sua formação são: Ligação às Proteínas Plasmáticas (LPP), presente no eixo esquerdo, que indica a porcentagem do fármaco que se anexa às proteínas do sangue, de modo que enquanto está ligado a elas, o fármaco não consegue agir ou ser metabolizado, possuindo função semelhante à de um reservatório. Fração Livre (%), também presente no eixo esquerdo, é o oposto da LPP, sendo a porcentagem do fármaco que está livre para atravessar membranas, alcançar o alvo e exercer seu efeito terapêutico. E o Volume de Distribuição (VD) (L/kg), presente no eixo direito, sendo um volume teórico que indica o quanto o fármaco se espalha pelo corpo, caso o VD esteja baixo (< 0,6 L/kg), o composto tende a ficar retido no sangue/plasma, e caso o VD esteja alto (> 1,0 L/kg), o composto tende a se distribuir extensivamente para os tecidos. Além disso, a etapa de distribuição também analisa a penetração dos compostos na Barreira Hematoencefálica.

O componente Luteolina apresentou LPP bastante alta, demonstrou fração livre mínima e um VD muito baixo, sendo um componente quase totalmente restrito à corrente sanguínea, fortemente preso às proteínas plasmáticas, que também demonstra alta dificuldade em sair do sangue e adentrar os tecidos.

O componente Timol apresentou LPP alta, demonstrou fração livre baixa e um VD alto, e apesar de também possuir alta ligação proteica no sangue, o seu volume de distribuição elevado sugere que a pequena parte livre o Timol possua uma grande afinidade pelos tecidos, conseguindo então se espalhar pelo corpo, possivelmente por ser bastante lipofílico.

Já o componente Rutina apresentou LPP menor que os demais componentes, demonstrou fração livre acima dos demais e um VD moderado, apresentando assim um perfil mais equilibrado, sendo capaz de agir imediatamente além de demonstrar capacidade de sair do sangue e atingir os tecidos de forma moderada, sem causar acúmulos excessivos.

A análise detectou que nenhum dos compostos apresenta capacidade de penetração na barreira hematoencefálica, o que demonstra ser um resultado promissor, uma vez que dependendo do tipo de fármaco que possa ser desenvolvido com essas moléculas, como por exemplo, fármacos para ação periférica, eles não possuem possível ação tóxica para o sistema nervoso central.

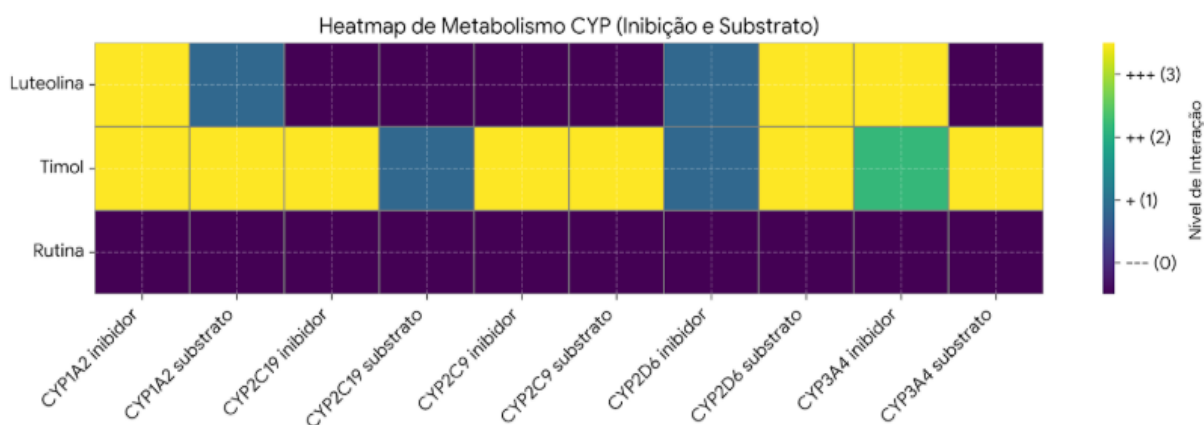


Gráfico 3. Análise do Metabolismo dos Compostos

Fonte: Autores (2025)

O terceiro gráfico se trata de um heatmap, que ilustra o perfil de interação metabólica dos três compostos bioativos, Luteolina, Timol e Rutina, com cinco isoformas principais do citocromo P450 (CYP). As cores presentes indicam a intensidade da interação, variando

de nenhuma interação, representada pela cor roxo escuro, a forte interação, representada pela cor amarelo.

Através da observação dos resultados demonstrados no heatmap, pode-se notar que o Timol demonstra ser o mais interativo, apresentando um perfil de “pan-assay interference”, interagindo fortemente com quase todas as isoformas testadas, tanto como inibidor quanto como substrato. O Timol mostra-se um composto altamente reativo no sistema CYP450, sendo um potente inibidor das isoformas CYP1A2, CYP2C19 e CYP2C9, enzimas responsáveis pela metabolização de uma vasta gama de fármacos, além de apresentar inibição moderada da CYP3A4, a isoforma mais abundante e responsável pelo metabolismo de cerca de 50% dos fármacos comerciais. É também fortemente metabolizado por múltiplas vias, como: CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, o que sugere que o Timol possa ter uma baixa biodisponibilidade oral devido a um extenso metabolismo de primeira passagem, uma vez que é atacado por grande maioria das principais enzimas hepáticas.

Já a Luteolina demonstrou um perfil de interação seletiva, agindo com muita potência sobre isoformas específicas, a CYP1A2 e CYP3A4, e sendo metabolizada preferencialmente pela isoforma CYP2D6. Ela apresenta um perfil caracterizado como “perpetrador” de interações, sendo a sua forte inibição da CYP3A4 um sinal de alerta importante para interações medicamentosas graves. Apesar de sua principal via de metabolização aparentar ser a CYP2D6 e embora iniba fortemente a CYP1A2 e 3A4, a Luteolina é pouco ou nada metabolizada pelas mesmas, o que pode significar uma capacidade de “bloqueio” dessas enzimas sem ser rapidamente degradada por elas, mantendo seu efeito inibitório por mais tempo.

A Rutina demonstrou um perfil inerte, uma vez que não apresentou nenhuma interação, seja de inibição ou substrato, com as isoformas testadas nas concentrações utilizadas. Ela se apresenta como metabolicamente estável frente a essas isoformas específicas, sendo bastante improvável que sofre metabolismo de fase I significativo por essas vias CYP, ou que cause interações medicamentosas mediadas por essas enzimas. Seu metabolismo provavelmente ocorre por outras vias.

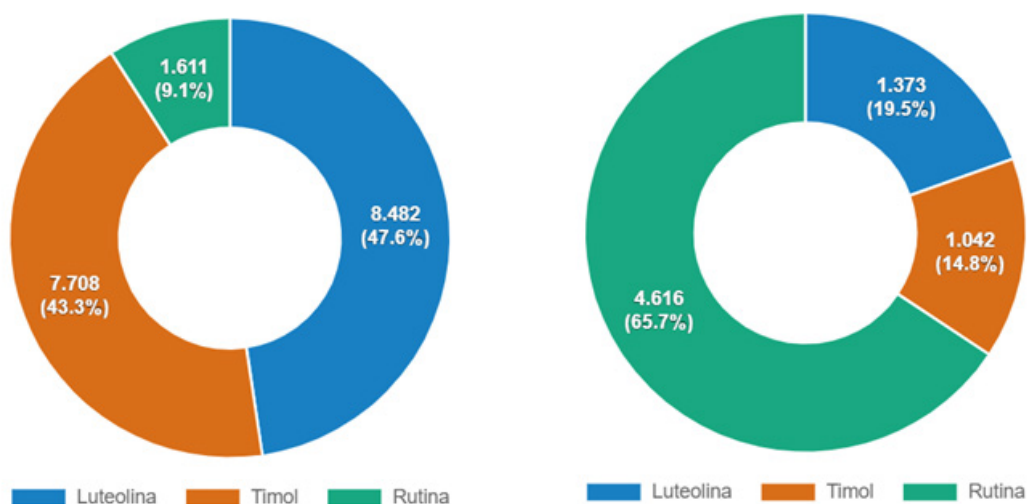


Gráfico 4 (Depuração) e gráfico 5 (Tempo de meia-vida). Análise da Excreção dos Compostos

Fonte: Autores (2025)

O quarto e quinto gráfico foram criados utilizando como base os princípios da farmacocinética, onde a depuração e o tempo de Meia-Vida ($t_{1/2}$) são inversamente proporcionais,

sendo o terceiro gráfico uma representação da depuração total, onde a Rutina apresenta o valor mais elevado, já o quarto gráfico é uma representação do tempo de meia-vida, onde a Rutina apresenta o valor mais inferior.

A análise da depuração apresentada no quarto gráfico representa a velocidade com que o organismo consegue remover o fármaco da circulação sistêmica, de modo que a Rutina (4,616), apresenta maior taxa de depuração dentre os três compostos, indicando que o organismo a elimina rapidamente após sua entrada na circulação, enquanto a Luteolina (1,373) e o Timol (1,042), apresentam taxas de depuração baixas, indicando que o organismo tem maior dificuldade ou demora para processar e eliminar estes compostos.

A análise do tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) apresentada no quarto gráfico representa o tempo necessário para que a concentração do fármaco no sangue caia pela metade, de modo que a Luteolina (8,5h) e o Timol (7,7h) demonstrem meias-vidas longas, indicando sua permanência no organismo por um tempo considerável, o que permite intervalos de administração mais longos, exigindo, também, um cuidado com o risco de acumulação se administrados repetidamente em curto período, enquanto a Rutina (1,6h) demonstra um tempo de meia-vida curto, sendo rapidamente eliminada sendo necessárias administrações mais frequentes para manter seus níveis terapêuticos estáveis.

Os resultados obtidos apresentam concordância de padrões farmacocinéticos e toxicológicos com achados anteriores da literatura sobre o *Plectranthus amboinicus*. Estudos fitoquímicos demonstraram que compostos como luteolina, rutina e timol estão entre os principais ativos da espécie sendo responsáveis por atividades anti-inflamatórias, antimicrobianas e antioxidantes (ARUMUGAM *et al.*, 2016; BORBA *et al.*, 2021). No caso da luteolina, há evidências de que este flavonoide apresenta capacidade de modular enzimas metabolizadoras, especialmente as pertencentes à família CYP1, como CYP1A1, por meio da ativação do receptor AhR, o que pode influenciar o metabolismo de outros xenobióticos presentes no organismo (LIN *et al.*, 2014). Estudos mais recentes também demonstram que luteolina e seus metabólitos conjugados exibem inibição fraca a moderada sobre isoformas importantes do citocromo P450, incluindo CYP3A4, indicando um potencial de interação medicamentosa dependente da concentração e da forma química administrada (GAO *et al.*, 2022). Além disso, pesquisas em modelos celulares revelam que a biotransformação da luteolina mediada por CYP1A1 e CYP1A2 pode aumentar sua citotoxicidade e genotoxicidade, o que reforça a necessidade de cautela na interpretação de sua segurança farmacológica, especialmente em contextos de exposição repetida ou combinada com outros compostos metabolizados pelas mesmas vias (MORITA *et al.*, 2021).

Estudos *in silico* obtidos neste trabalho indicam que o timol apresenta propriedades farmacocinéticas favoráveis, como boa lipofilicidade, alta permeabilidade e conformidade com a Regra dos 5, o que ajuda a explicar seu reconhecido potencial bioativo. Esses dados se alinham a estudos experimentais que demonstram sua forte ação antifúngica, incluindo a inibição de biofilme e o aumento da eficácia do fluconazol contra *Candida albicans* (JAFRI; AHMAD, 2020). Da mesma forma, pesquisas com *Cryptococcus neoformans* mostram que o timol interfere na biossíntese do ergosterol e modula genes essenciais ao fungo, como ERG1, ERG11 e HMG1, o que está de acordo com o perfil metabólico intenso previsto neste estudo (JUNG *et al.*, 2021). Assim, as evidências computacionais e experimentais reforçam o timol como um composto altamente promissor.

A rutina apresenta um perfil farmacológico complexo, influenciando diretamente enzimas e transportadores envolvidos no metabolismo de fármacos. Estudos mostram que ela é capaz de inibir CYP3A4 e modular CYP1A1, além de induzir enzimas antioxidantes de fase II, modificando o metabolismo celular (LIN *et al.*, 2016). Evidências *in vivo* demonstram

ainda que a rutina reduz a biodisponibilidade de ciclosporina, provavelmente pela ativação simultânea de CYP3A4 e Pgp, e altera a farmacocinética da varfarina ao modificar sua depuração (CHEN *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2009). Esses achados reforçam que, apesar de seus benefícios terapêuticos, a rutina pode apresentar importantes interações medicamentosas, justificando a cautela em seu uso combinado com fármacos de janela terapêutica estreita.

4. CONCLUSÃO

A análise *in silico* dos compostos bioativos, luteolina, timol e rutina, permitiu avaliação aprofundada de suas propriedades farmacocinéticas, potencial de toxicidade e os fatores que limitam sua utilização em possíveis fármacos. Os resultados da biodisponibilidade oral teórica, utilizando a regra dos 5 de Linpinski, mostraram que a luteolina e o timol não violam nenhum dos cinco critérios, demonstrando melhor adequação a este parâmetro, em contrapartida a rutina violou 4 de 5 regras, demonstrando limitações nesse aspecto.

Na análise de metabolismo o timol apresentou forte interação com diversas isoformas do citocromo P450, o que sugere um elevado potencial de interferência no metabolismo de outros compostos, por outro lado a rutina demonstrou um perfil inerte, uma vez que não apresentou nenhuma interação. No estudo da excreção a rutina apresentou maior taxa de depuração, indicando que o composto é eliminado rapidamente, enquanto a luteolina e o timol apresentam maior dificuldade ou demora em suas depurações.

Dessa forma, embora os compostos apresentem propriedades promissoras, os achados sugerem estudos *in vitro* e *in vivo* que validem sua segurança, eficácia e viabilidade para o desenvolvimento de novos fármacos.

REFERÊNCIA

- ARUMUGAM, G. *et al.* *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng: botanical, phytochemical, pharmacological and nutritional significance. **Molecules**, Basel, v. 21, n. 4, p. 369, 2016.
- AUGUSTUS, A. R. *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of the anti-infective potential of the essential oil extracted from the leaves of *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng against *Klebsiella pneumoniae* and elucidation of its mechanism of action through proteomics approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 330, 2024.
- BENFENATI, E. *et al.* In: BENFENATI, E. (ed.). **Theory, guidance and applications on QSAR and REACH**. Italy: Orchestra, 2012. Part A.
- BORBA, E. R. de C. *et al.* Chemical characteristics and antimicrobial activity of the essential oil of *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. cultivated with different fertilizers. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. e28210111717, 2021.
- CHAN, E. *et al.* Effect of rutin on warfarin anticoagulation and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. **Journal of Pharmacy & Pharmacology**, v. 61, n. 4, p. 451–458, 2009.
- FU, L. *et al.* ADMETlab 3.0: uma plataforma de previsão ADMET online abrangente e atualizada, aprimorada com cobertura mais ampla, desempenho aprimorado, funcionalidade de API e suporte à decisão. **Nucleic Acids Research**, v. 52, 2024.
- KACI, H. *et al.* Interaction of luteolin, naringenin, and their sulfate and glucuronide conjugates with human serum albumin, cytochrome P450 (CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4) enzymes and organic anion transporting polypeptide (OATP1B1 and OATP2B1) transporters. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 157, p. 114078, 2023.
- KAR, S. *et al.* Ecotoxicological assessment of pharmaceuticals and personal care products using predictive toxicology approaches. **Green Chemistry**, v. 22, p. 1458–1478, 2020.
- KARAKURT, S. *et al.* Modulatory effects of rutin on the expression of cytochrome P450s and antioxidant enzy-

mes in human hepatoma cells. **Acta Pharmaceutica**, v. 66, n. 4, p. 491–502, 2016.

KIM, S. Public chemical databases. **Life Sciences**, v. 2, p. 628–639, 2019.

LI, X. et al. The genotoxicity potential of luteolin is enhanced by CYP1A1 and CYP1A2 in human lymphoblastoid TK6 cells. **Toxicology Letters**, v. 344, p. 58–68, 2021.

SHAKER, B. et al. In silico methods and tools for drug discovery. **Computers in Biology and Medicine**, v. 137, 2021.

VIDHYA REKHA, U. et al. Molecular docking analysis of bioactive compounds from *Plectranthus amboinicus* with glucokinase. **Bioinformatics**, v. 18, n. 3, p. 261–264, 2022.

YU, C.-P. et al. Quercetin and rutin reduced the bioavailability of cyclosporine from Neoral, an immunosuppressant, through activating P-glycoprotein and CYP 3A4. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 9, p. 4644–4648, 2011.

ZHANG, T. et al. Luteolin modulates expression of drug-metabolizing enzymes through the AhR and Nrf2 pathways in hepatic cells. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 557, p. 36–46, 2014.

ZOETE, V. et al. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. **Nucleic Acids Research**, v. 47, 2019.



5

AVALIAÇÃO *In silico* DO POTENCIAL FARMACOLÓGICO DE METABÓLITOS MAJORITÁRIOS DE *Persea americana* E OTIMIZAÇÃO POR BIOISOSTERISMO

In silico EVALUATION OF THE PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF MAJOR METABOLITES FROM *Persea americana* AND OPTIMIZATION BY BIOISOSTERISM

Mariane Costa Cutrim¹

Andressa Caroline Nunes Chagas¹

Débora Lia Fonseca Santos¹

Klebesson Victor Pacheco Gomes¹

Pamela Emilly de Carvalho Silva¹

Rayssa Cristina Oliveira Costa¹

Saulo José Figueiredo Mendes²

¹ Discente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís – MA

² Docente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís – MA

Resumo

A *Persea americana* Mill. é uma planta amplamente utilizada na medicina tradicional, possuindo metabólitos com potencial terapêutico. Este estudo objetivou avaliar *in silico* o potencial farmacológico de três metabólitos majoritários (beta-amirina, quercitrina e ácido cafeico) identificados em seu extrato. Utilizando ferramentas de bioinformática como PubChem, ADMETlab 3.0, SwissTargetPrediction e SwissBioisostere, foram preditas propriedades físico-químicas, perfis farmacocinéticos (ADME) e toxicológicos (Tox), potenciais alvos moleculares e sugestões de modificações bioisostéricas. Os resultados indicaram conformidade variável com a Regra dos 5 de Lipinski (beta-amirina violou o critério de LogP) e parâmetros de “drug-likeness” (QED, Fsp³) subótimos para alguns compostos. Os alvos moleculares preditos (e.g., Anidrases Carbônicas, 5-Lipoxigenase) mostraram-se consistentes com atividades biológicas relatadas. As predições ADMETox revelaram desafios importantes, como baixa absorção intestinal prevista, potencial significativo para interações medicamentosas (inibição de Pgp e CYPs por beta-amirina e quercitrina), alta ligação a proteínas plasmáticas, curtos tempos de meia-vida e diversos alertas de toxicidade (e.g., carcinogenicidade, DILI, irritação). Face a esses desafios, discutiu-se a aplicação do bioisosterismo como estratégia racional focada na otimização da interação com o alvo (farmacodinâmica), avaliando-se o impacto subsequente dessas modificações sobre o perfil ADMETox. Conclui-se que a análise *in silico* forneceu informações relevantes sobre o potencial e os desafios dos metabólitos estudados, guiando futuras etapas de otimização estrutural e validação experimental necessárias para o desenvolvimento de fármacos.

Palavras-chave: *Persea americana*, Bioinformática, Bioisosterismo, ADMET.

Abstract

P *Persea americana* Mill. is a plant widely used in traditional medicine, possessing metabolites with therapeutic potential. This study aimed to evaluate *in silico* the pharmacological potential of three major metabolites (beta-amyrin, quercitrin, and caffeic acid) identified in its extract. Using bioinformatics tools such as PubChem, ADMETlab 3.0, SwissTargetPrediction, and SwissBioisostere, physicochemical properties, pharmacokinetic (ADME) and toxicological (Tox) profiles, potential molecular targets, and bioisosteric modification suggestions were predicted. The results indicated variable compliance with Lipinski’s Rule of 5 (beta-amyrin violated the LogP criterion) and suboptimal “drug-likeness” parameters (QED, Fsp³) for some compounds. The predicted molecular targets (e.g., Carbonic Anhydrases, 5-Lipoxygenase) were consistent with reported biological activities. The ADMETox predictions revealed significant challenges, such as predicted low intestinal absorption, significant potential for drug-drug interactions (Pgp and CYP inhibition by beta-amyrin and quercitrin), high plasma protein binding, short half-lives, and various toxicity alerts (e.g., carcinogenicity, DILI, irritation). Faced with these challenges, the application of bioisosterism was discussed as a rational strategy focused on optimizing target interaction (pharmacodynamics), evaluating the subsequent impact of these modifications on the ADMETox profile. It is concluded that the *in silico* analysis provided relevant information about the potential and challenges of the studied metabolites, guiding future steps of structural optimization and experimental validation necessary for drug development.

Keywords: *Persea americana*, Bioinformatics, Bioisosterism, ADMET



1. INTRODUÇÃO

A biodiversidade vegetal é reconhecida globalmente como um repositório inestimável de entidades químicas, sendo que uma proporção significativa dos medicamentos disponíveis no mercado tem origem, direta ou indireta, nos Produtos Naturais. A importância das plantas reside na sua complexidade química, manifestada nos Metabólitos Secundários, que são moléculas não essenciais para o metabolismo primário, mas cruciais para a sobrevivência e interação da planta no ambiente, conferindo-lhes, concomitantemente, as propriedades terapêuticas exploradas na Química Medicinal (Borges; Amorim, 2018; Sousa, 2016). A prospecção e a validação científica dessas substâncias são o cerne da farmacognosia moderna, buscando racionalizar o conhecimento etnobotânico.

Nesse contexto, a *Persea americana* Mill. (*Lauraceae*), conhecida popularmente como abacateiro e originária da América Central e do Sul, destaca-se por seu amplo uso na medicina tradicional em diversas partes do mundo (Yasir; Das; Kharya, 2010; Sousa, 2016). Suas folhas, em particular, são frequentemente empregadas na forma de chás para o tratamento de condições como hipertensão, diabetes, diarreia, tosse, infecções do trato urinário e processos inflamatórios (Yasir; Das; Kharya, 2010; Sousa, 2016; Silva *et al.*, 2016). Estudos fitoquímicos corroboram esse uso tradicional, indicando a presença de diversas classes de metabólitos secundários nas folhas e outras partes da planta, como compostos fenólicos (incluindo taninos e flavonoides), alcaloides, saponinas, glicosídeos, terpenoides e esteroides (Yasir; Das; Kharya, 2010; Sousa, 2016; Silva *et al.*, 2016; Lima *et al.*, 2021). Essa composição química confere à *P. americana* um vasto potencial farmacológico, com atividades biológicas comprovadas, tais como antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, antioxidante, hipoglicemiante, entre outras (Yasir; Das; Kharya, 2010; Sousa, 2016; Lima *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2016).



Figura 1. *Persea americana*

Fonte: DappleDesings

A identificação dessas substâncias bioativas e a validação de suas propriedades terapêuticas abrem caminho para o desenvolvimento de novos fármacos, um processo que pode ser significativamente otimizado pelas ferramentas computacionais modernas. Abordagens *in silico*, como a modelagem molecular, estudos de docking e Relação Quantitativa Estrutura-Atividade (QSAR), permitem investigar as interações entre moléculas e alvos biológicos, prever atividades farmacológicas e guiar o planejamento racional de novos candidatos a fármacos de forma mais eficiente (Jayashree; Nikhil; Paul, 2022).

Uma das estratégias mais importantes na otimização desses candidatos é o bioisosterismo, que consiste na substituição planejada de grupos funcionais, átomos ou fragmentos moleculares por outros com características físico-químicas similares, visando otimizar a atividade biológica, o perfil farmacocinético ou reduzir a toxicidade de um composto protótipo (Jayashree; Nikhil; Paul, 2022; Lima; Barreiro, 2005 Apud Jayashree; Nikhil; Paul, 2022). O bioisosterismo, classificado em clássico e não clássico, é uma ferramenta versátil e amplamente aplicada no desenvolvimento de fármacos de diversas classes terapêuticas (Jayashree; Nikhil; Paul, 2022).

Considerando o reconhecido potencial terapêutico da *Persea americana*, a diversidade de seus metabólitos e a aplicabilidade das ferramentas *in silico* e do bioisosterismo na otimização molecular, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma avaliação *in silico* do potencial farmacológico de metabólitos majoritários identificados em *Persea americana*, utilizando ferramentas de bioinformática, e explorar a otimização dessas moléculas através da aplicação de estratégias de bioisosterismo.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Seleção dos Metabólitos e Obtenção das Estruturas Químicas

A seleção dos compostos alvo – beta-amirina, quercitrina e ácido cafeico – foi baseada em revisão de literatura, considerando sua identificação prévia como constituintes relevantes no extrato hidroalcoólico das folhas de *Persea americana* por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) (Lima, 2018). As estruturas canônicas e seus respectivos códigos SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) foram obtidos através do banco de dados químico público PubChem (National Library of Medicine, EUA) (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), e utilizados como entrada nas plataformas de quimioinformática.

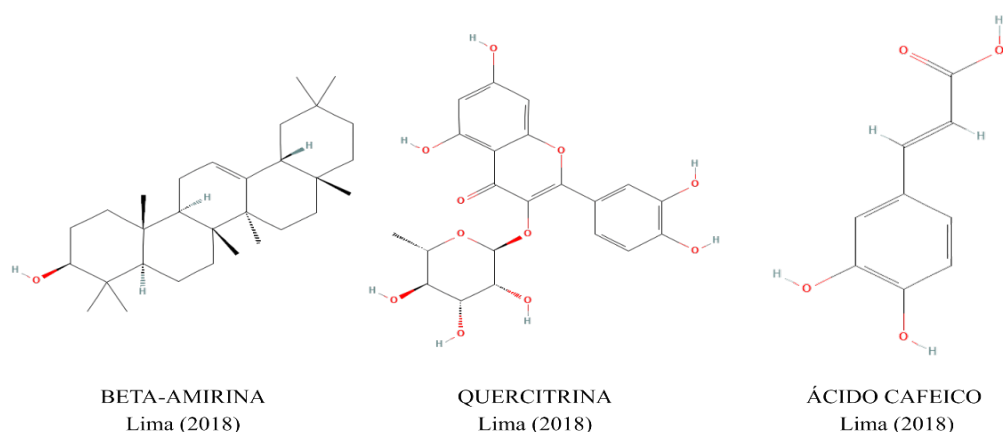


Figura 2. Estruturas químicas dos compostos beta-amirina, quercitrina e ácido cafeico

Fonte: Pubchem (2025)

2.2 Predição de Propriedades Físico-Químicas e ADMET

As propriedades de biodisponibilidade oral, farmacocinética e toxicidade (propriedades ADMET) foram preditas utilizando a ferramenta online ADMETlab3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com/>) utilizando o código SMILES.

Os parâmetros avaliados incluíram:

- Biodisponibilidade e Drug-Likeness: Log_P, Peso Molecular (PM), TPSA (Área de Superfície Polar Topológica), e o cumprimento dos critérios da Regra dos Cinco de Lipinski (número de doadores e aceptores de ligação de hidrogênio), além do Quantitative Estimate of Drug-likeness (QED).
- Farmacocinética e Toxicidade: Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção, Predição de Depuração (Clearance), Tempo de Meia-Vida, Mutagenicidade (teste de Ames) e Carcinogenicidade.

2.3 Predição de Alvos Moleculares

A predição de potenciais alvos moleculares para cada composto foi realizada utilizando a ferramenta SwissTargetPrediction (<https://swisstargetprediction.ch/>). Esta plataforma baseia-se na similaridade 2D e 3D da molécula consultada com ligantes conhecidos de bancos de dados para inferir as proteínas com maior probabilidade de interação a partir do código SMILES.

2.4 Análise e Otimização Bioisotérica

A otimização estrutural dos metabólitos, com foco na melhoria do perfil ADMET, foi simulada com a ferramenta SwissBioisostere (<http://www.swissbioisostere.ch/index.php>). O programa foi empregado para sugerir substituições bioisotéricas que pudessem mitigar desvantagens farmacocinéticas (como Log_P elevado ou baixo QED), visando criar protótipos de moléculas com maior potencial para o desenvolvimento de fármacos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação *in silico* dos metabólitos revelou perfis farmacocinéticos heterogêneos que demandam diferentes estratégias de otimização, conforme detalhado na Tabela 1 e discutido à luz dos princípios da Química Medicinal.

3.1 Avaliação de Drug-Likeness e Biodisponibilidade

A Regra de Lipinski (R5) é um filtro inicial crucial para prever a absorção oral e a permeabilidade de uma molécula, sendo um dos conceitos fundamentais da Química Medicinal (Barreiro; Fraga, 2008).

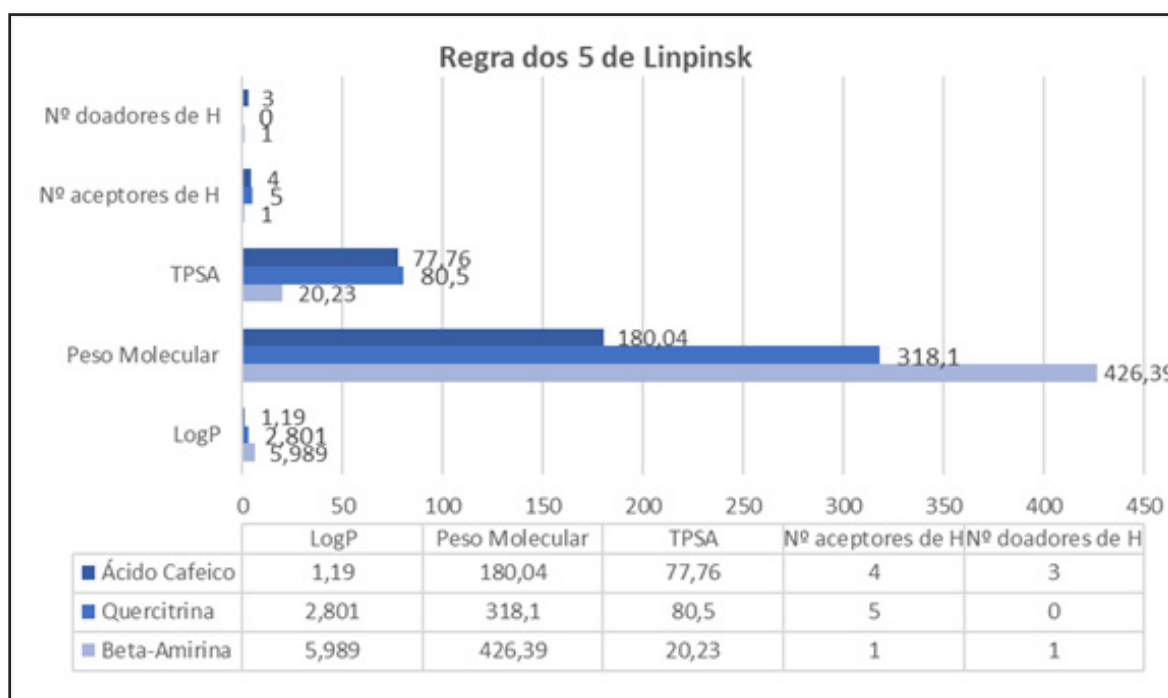


Gráfico 1. Compliance dos Metabólitos com a Regra dos Cinco de Lipinski

Fonte: Autor (2025)

Conforme a análise (Gráfico 1 e Tabela 1), a quercitrina e o ácido cafeico demonstraram conformidade total com a R5. A predição para o ácido cafeico (LogP 1,19; TPSA 77,76 Å²) é fortemente corroborada por outros estudos *in silico*, que relatam valores quase idênticos (LogP 1.1960; TPSA 74.381 Å²) e confirmam que o composto não viola as regras de Lipinski, Ghose ou Veber (Souid; Korchef; Souid, 2022). Estudos sobre a quercetina (aglicona da quercitrina) também confirmam sua boa biodisponibilidade oral, enquadrando-se nos parâmetros da Regra de Lipinski (Moura Fé *et al.*, 2025). Em contraste, a beta-amirina, um triterpeno de estrutura mais lipofílica, violou o limite do LogP (5,989), sugerindo baixa solubilidade aquosa e baixa absorção oral.

O QED (Quantitative Estimate of Drug-likeness), que mede a atratividade como medicamento, foi baixo para todos os compostos (entre 0,387 e 0,472), o que, embora seja comum para produtos naturais complexos, indica que são “pouco atraentes” como fármacos em sua forma original e exigem otimização.

Parâmetro	Beta-amirina	Quercitrina	Ácido Cafeico	Referência (Ex: R5)
LogP	5,989	2,801	1,19	≤ 5 (R5)
TPSA (Å ²)	20,23	80,05	77,76	< 140
QED	0,387	0,455	0,472	Atraente > 0,67
Promiscuidade	0.073	0,001	0.774	0-não/1-sim/0-1 sim
Depuração (mL/min/kg)	10,18	5,065	14,358	Moderado: 5-15 ml/min/kg
Meia-Vida (h)	0,132	0,166	0,119	Curta < 3h
CYP3A4 Substrato	+	+++	---	+++ (Substrato)
CYP3A4 Inibidor	--	+++	---	+++ (Inibidor)
Hepatotoxicidade	++	++	--	++ (Alta probab.)
Ames / Carcinog.	-- / --	-- / --	-- / --	-- (Baixa probab.)

Tabela 1. Parâmetros Farmacocinéticos e Toxicológicos Detalhados (*in silico*).

Fonte: Autor (2025)

A predição de promiscuidade (interação com múltiplos alvos) foi baixa para beta-amirina (0.073) e quercitrina (0,001), mas elevada para o ácido cafeico (0.774), o que pode indicar um maior risco de interações inespecíficas para este último.

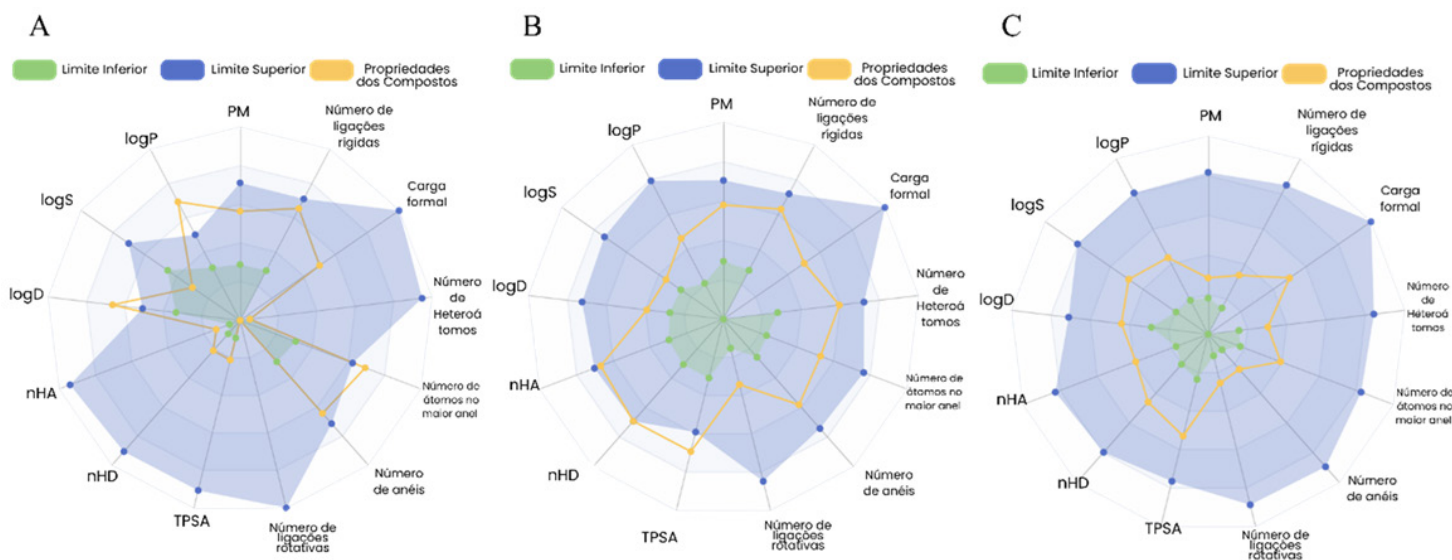


Figura 3. Radar das propriedades físico-químicas dos compostos majoritários comparadas aos limites ideais para fármacos. **[A]** Beta-amirina. **[B]** Quercitrina. **[C]** Ácido Cafeico

Fonte: ADMETlab 3.0 (2025)

Todos os compostos apresentaram baixa probabilidade de boa absorção intestinal (HIA ---). A predição de baixa absorção intestinal (HIA ---) para o ácido cafeico, no entanto, diverge de alguns estudos *in silico* que preveem uma boa absorção intestinal para este composto, superior a 69% (Souid; Korchef; Souid, 2022). Para a quercetina, a literatura também relata uma boa absorção pelo trato gastrointestinal (Moura Fé *et al.*, 2025). Beta-amirina e quercitrina foram preditas como fortes inibidores da Pgp (+++), indicando risco de interações medicamentosas, enquanto nenhum foi previsto como substrato da Pgp. Achados similares foram relatados por Moura Fé *et al.* (2025), que em sua análise *in silico* da quercetina, também identificaram que esta não é substrato da P-glicoproteína.

Beta-amirina e quercitrina mostraram alta ligação a proteínas plasmáticas (>90%) e baixa fração livre ($F_u \leq 6.3\%$), o que pode limitar sua distribuição aos tecidos. Apenas a beta-amirina foi predita como capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE +++). Essa predição de permeabilidade da beta-amirina à BHE é consistente com dados de análogos triterpênicos, como a 28-demetil-beta-amirina, que também apresenta alta permeabilidade predita à BHE (Paul *et al.*, 2022).

A análise farmacocinética (Tabela 1) revelou o maior desafio das moléculas: o Tempo de Meia-Vida Plasmática ($t_{1/2}$) extremamente curto (abaixo de 0,17 h, ou seja, menos de 10 minutos). A Quercitrina foi prevista como forte substrato (+++) e inibidor (+++) da CYP3A4. Este resultado é idêntico ao perfil *in silico* reportado para a quercetina, que demonstrou um forte efeito inibitório sobre as enzimas CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4 (Moura Fé *et al.*, 2025). Em contrapartida, o ácido cafeico apresentou um perfil metabólico “limpo”, não sendo previsto como inibidor das principais isoformas CYP, o que é confirmado pela literatura (Souid; Korchef; Souid, 2022).

A avaliação de toxicologia revelou um perfil de segurança primária favorável, com todos os compostos preditos como não-mutagênicos e não-carcinogênicos (Tabela 1). No entanto, a Beta-amirina e a Quercitrina apresentaram alerta de Hepatotoxicidade (++) , indicando que estas moléculas devem ter o metabolismo monitorado em etapas futuras. O ácido ca-

feito não apresentou este alerta (--), um achado que é consistente com predições *in silico* que o classificam como não-hepatotóxico (Souid; Korchef; Souid, 2022). Curiosamente, a predição de hepatotoxicidade para a beta-amirina (++) diverge do perfil de seu análogo 28-demetil-beta-amirina, que foi previsto como não-hepatotóxico (Paul et al., 2022).

3.2 Predição de Alvos Moleculares

A análise dos alvos preditos (Tabela 2) sugere diferentes perfis de interação. A beta-amirina foi associada principalmente a receptores nucleares (Receptor Androgênico), fosfatases (PTP1B), hidrolases (Acetilcolinesterase) e enzimas do citocromo P450 (CYP2C19) (Figura 3). Essas predições alinham-se com a revisão de literatura realizada por Serrão (2021), que descreve as amirinas (mistura α e β) como moléculas com propriedades farmacológicas multifuncionais, incluindo atividade anti-inflamatória, antinociceptiva, hepatoprotetora e, crucialmente, anti-hiperglicêmica e hipolipidêmica. Adicionalmente, a afinidade do esqueleto triterpênico das amirinas por enzimas da família do citocromo P450 é suportada por estudos de docking molecular que demonstram a interação eficaz desses triterpenos com a enzima CYP51 (uma mono-oxigenase da superfamília P450), onde o grupo hidroxila em C-3 desempenha papel relevante nas interações moleculares (Serrão, 2021).

Compostos	Alvos molecular	Classe alvo
Beta-amirina	Receptor de andrógeno	Receptor nuclear
	Proteína-tirosina fosfatase 1B	Fosfatase
	Acetilcolinesterase	Hidrolase
Quercitrina	Aldose reductase	Enzima
	Anidrase carbônica II	Liase
	Anidrase carbônica VII	Liase
Ácido cafeico	Anidrase carbônica II	Liase
	Araquidonato 5-lipoxigenase	Oxidoredutase
	Anidrase carbônica VII	Liase

Tabela 2. Principais alvos moleculares e suas classes preditos para os compostos majoritários da *Persea americana*

Fonte: Adaptado de SwissTargetPrediction (2025)

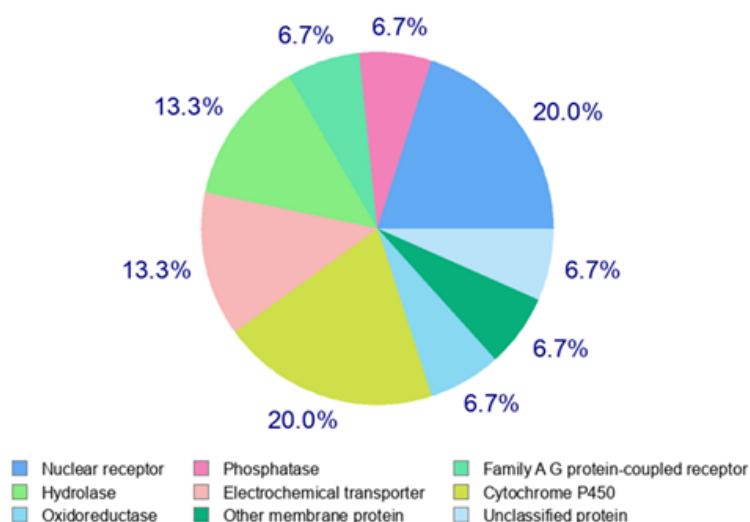


Figura 4. Principais classes de alvos moleculares do composto Beta-amirina

Fonte: SwissTargetPrediction (2025)



A quercitrina mostrou provável afinidade por enzimas como Aldose redutase e Anidrases Carbônicas (isoformas II, VII, XII) (Figura 4). A predição de alvos para a quercitrina, como a Aldose redutase e Anidrases Carbônicas, é confirmada por estudos com sua aglicona, a quercetina, que também demonstrou afinidade predita para estas mesmas classes de enzimas (Moura Fé *et al.*, 2025). A inibição da aldose redutase é um alvo para complicações diabéticas, enquanto a inibição da anidrase carbônica tem aplicações diuréticas (Yasir; Das; Kharya, 2010). O ácido cafeico também foi associado a Anidrases Carbônicas (isoformas I, II, VII) e à enzima Araquidonato 5-lipoxigenase (Figura 5). A inibição da 5-lipoxigenase é um importante mecanismo anti-inflamatório (Barreiro; Fraga, 2008), consistente com as propriedades conhecidas do ácido cafeico (Lima, 2018).

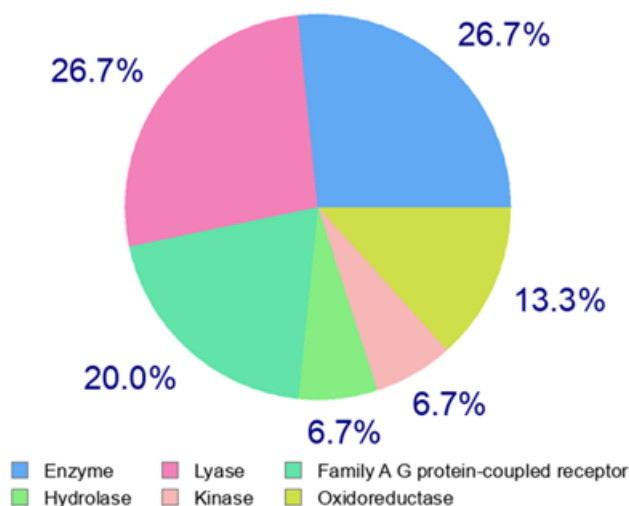


Figura 5. Principais classes de alvos moleculares do composto Quercitrina
 Fonte: SwissTargetPrediction (2025)

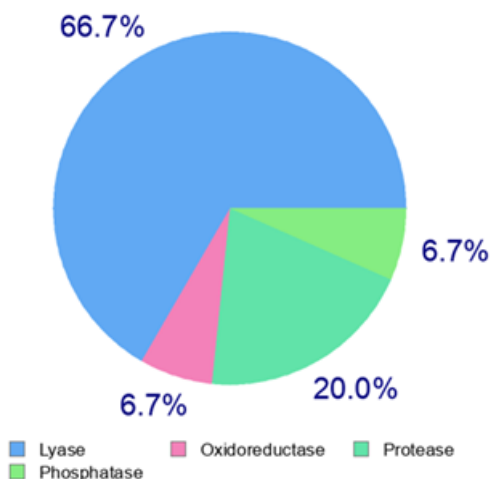


Figura 6. Principais classes de alvos moleculares do composto Ácido Cafeico
 Fonte: SwissTargetPrediction (2025)

3.3 Propostas de Otimização Bioisotérica

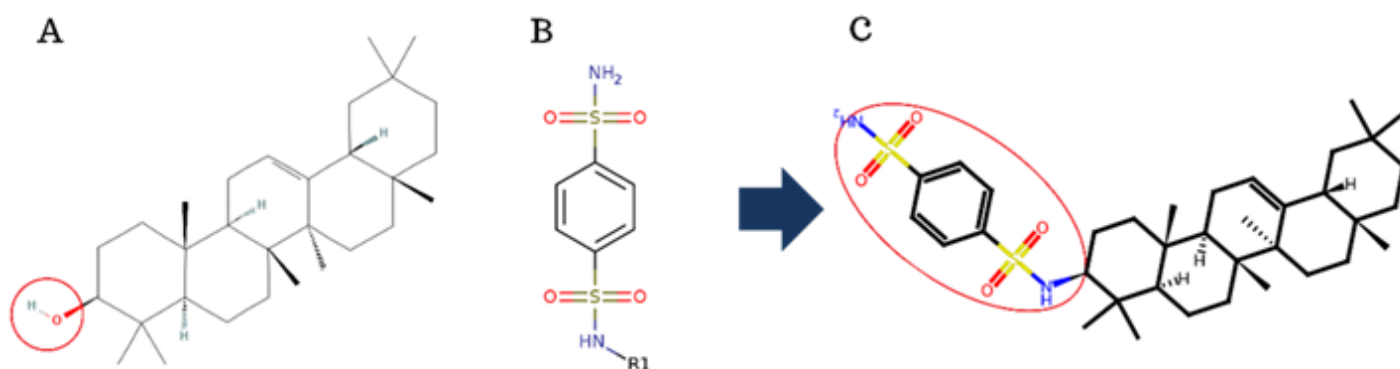
A análise dos perfis *in silico* (Tabela 1) indicou que os três metabólitos originais, embora possuam afinidade por alvos terapêuticos relevantes (Tabela 2), apresentam graves

limitações farmacocinéticas e/ou toxicológicas—como metabolismo ultrarrápido ($T_{1/2} < 0.17\text{h}$), forte inibição de CYPs ou alertas de hepatotoxicidade—que inviabilizam seu desenvolvimento direto como fármacos.

Para superar essas barreiras, é necessário o planejamento racional de novos análogos. O desafio da Química Medicinal é modificar os fragmentos estruturais responsáveis pelos problemas (os “toxicóforos” ou “metabóforos”) sem destruir o “farmacóforo”—a porção da molécula essencial para o reconhecimento molecular e a atividade biológica (Barreiro; Fraga, 2008).

Nesse contexto, empregou-se a estratégia do bioisosterismo, focada primordialmente na otimização farmacodinâmica (PD). Esta abordagem visa guiar a modificação molecular para que o novo análogo tenha alta probabilidade de aumentar a afinidade e a seletividade pelo alvo biológico original., o que pode mimetizar as propriedades físico-químicas (estéricas, eletrônicas, pK_a) do fragmento substituído, mas sem necessariamente melhorar os problemas cinéticos do composto analisado. A análise ADMETox subsequente foi conduzida para avaliar as consequências farmacocinéticas e toxicológicas dessas modificações estruturais orientadas para a PD.

a) **Beta-amirina:** A estratégia para a beta-amirina visou aprimorar as interações polares no sítio do alvo. Para isso, propôs-se a troca do grupo hidroxila (-OH) por um fragmento 4-sulfamoilbenzeno-1-sulfonamida (Figura 1). Esta sugestão de salto estrutural não-clássico é fundamentada em estudos como o de Ashton *et al.* (2004), que utilizaram com sucesso fragmentos de sulfonamida e tiazolidida no desenho de inibidores da dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), demonstrando a capacidade desses grupos em mimetizar e otimizar interações polares complexas (Figura 7).



[A] A molécula original da beta-amirina (Tabela 1) apresentava limitações farmacocinéticas significativas, como alta lipofilicidade ($\text{LogP } 5.989$) e metabolismo de primeira passagem ultrarrápido ($T_{1/2} 0.132\text{ h}$). **[B]** A estratégia de otimização focada na farmacodinâmica sugeriu um salto estrutural (“*scaffold hop*”) não-clássico, substituindo o grupo hidroxila por um fragmento 4-sulfamoilbenzeno-1-sulfonamida, visando explorar interações polares adicionais (doação/acepção de ligação-H) e aumentar a afinidade no alvo. **[C]** Contudo, a análise *in silico* do análogo resultante indicou um perfil inviável, com múltiplas violações da Regra dos 5 ($\text{PM } 644.37$), forte predição de inibição da P-glicoproteína (+++) e alertas críticos de toxicidade, como hepatotoxicidade ($\text{H-HT } 0.909$) e lesão hepática ($\text{DILI } 0.999$).

Figura 7. Otimização bioisostérica da Beta-amirina e seu impacto no perfil ADMETox.

Fonte: Autor (2025)

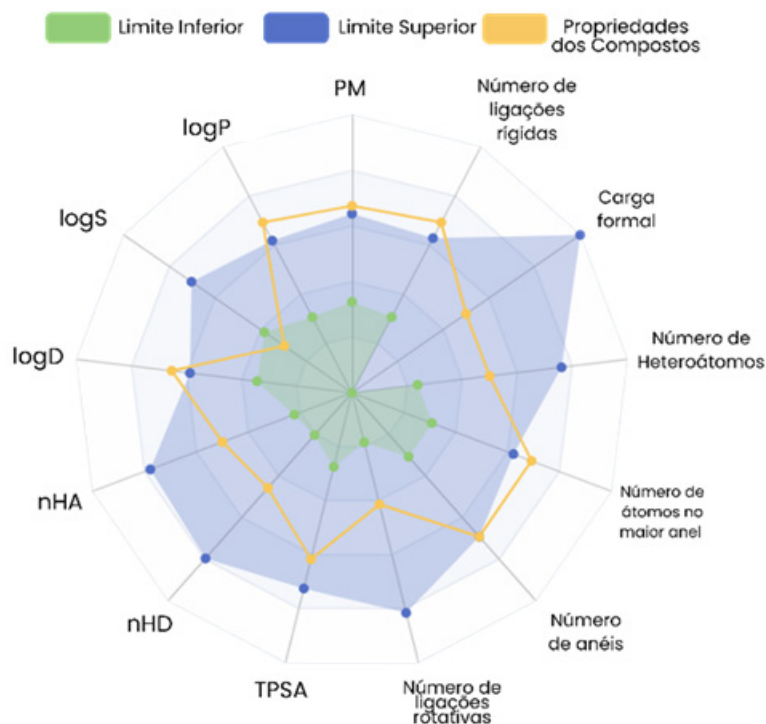
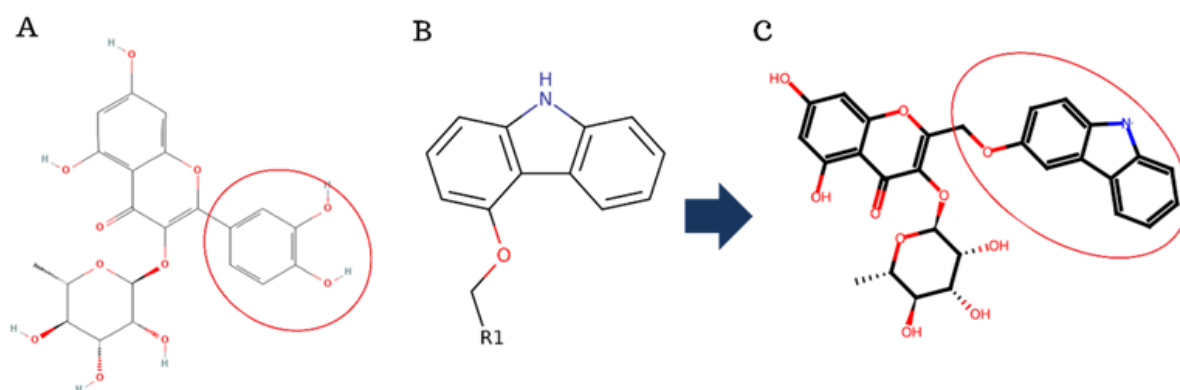


Figura 8. Radar das propriedades físico-químicas do composto beta-amirina otimizado por bioisosterismo
 Fonte: ADMETlab 3.0 (2025)

b) **Quercitrina:** No caso da quercitrina, o objetivo foi abordar o anel de catecol, um conhecido “toxicóforo” metabólico, sem comprometer as interações de empilhamento- π e acepção de ligação-H com o alvo (Figura 9). A troca sugerida pelo bioisóstero não-clássico 9-metoxiacridina é uma estratégia validada por estudos no campo de receptores acoplados à proteína G. Trabalhos como os de Weichert *et al.* (2016) e Stanek *et al.* (2019) exploraram com sucesso núcleos heterocíclicos planares como substitutos do catecol para modular a atividade e o viés de sinalização (G protein bias) em receptores beta-adrenérgicos e de dopamina.



[A] A quercitrina original (Tabela 1) foi identificada como uma forte inibidora de múltiplas isoformas CYP (ex: CYP1A2, CYP3A4)7, e seu anel de catecol é um conhecido “toxicóforo” metabólico. [B] A estratégia farmacodinâmica foi substituir o catecol pelo bioisóstero não-clássico 9-metoxiacridina, que mimetiza a planaridade (empilhamento- π) e as interações polares do farmacóforo original. [C] A análise *in silico* da molécula otimizada revelou um perfil farmacocinético e de segurança agravado, com três violações da Regra dos 5 (PM 534.14, TPSA 173.15, Aceptores H 11) e o surgimento de alertas críticos de mutagenicidade (AMES 0.966) e lesão hepática (DILI 0.994).

Figura 9. Otimização Bioisostérica da Quercitrina e Consequências ADMETox
 Fonte: Autor (2025)

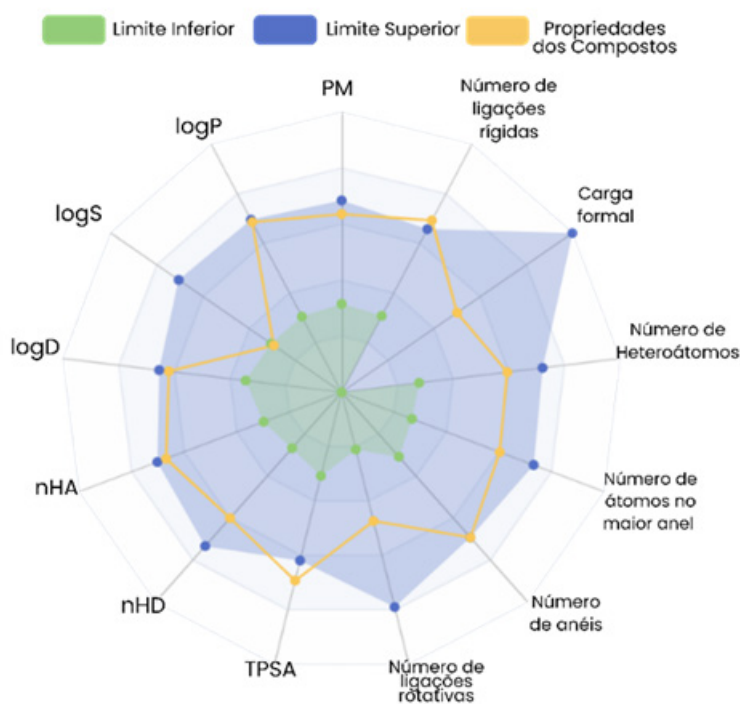
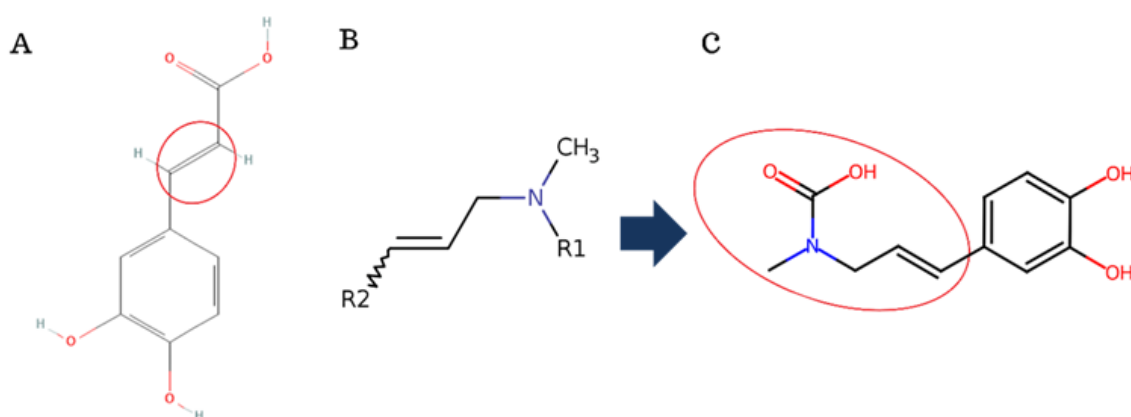


Figura 10. Radar das propriedades físico-químicas do composto quercitrina otimizado por bioisosterismo
 Fonte: ADMETlab 3.0 (2025)

c) **Ácido Cafeico:** Para o ácido cafeico, buscou-se otimizar as interações polares e a reatividade do espaçador (Figura 11). A estratégia consistiu em substituir a ligação dupla (-CH=CH-) por uma amina insaturada contendo um grupo ciano. Esta troca é uma clássica otimização de grupo reativo inspirada em inibidores de quinase. A literatura de referência (ex: *Wissner et al.*, 2003; *Akula et al.*, 2004) descreve o sucesso de 4-anilinoquinolina-3-carbonitrilos, que utilizam precisamente o grupo ciano-acrilamida como um aceptor de Michael otimizado para inibição covalente irreversível de quinases como EGFR e, mais recentemente, BTK (*Angst et al.*, 2020). A sugestão, portanto, visa “atualizar” o espaçador original por este grupo farmacofórico muito mais potente e específico.



[A] O ácido cafeico original (Tabela 1) apresentava limitações como alta planaridade (F_{sp^3} 0.0), alta probabilidade de promiscuidade de alvo (0.774) e alertas de hepatotoxicidade (H-HT 0.683, DILI 0.69). [B] A estratégia de otimização farmacodinâmica propôs a troca do espaçador -CH=CH- por uma amina insaturada contendo um grupo ciano, mantendo a geometria, mas introduzindo grupos polares para novas interações de ligação-H no alvo. [C] A análise in silico do análogo otimizado demonstrou que a modificação foi benéfica, melhorando a "atratividade como fármaco" (QED de 0.472 para 0.681), reduzindo significativamente os riscos de toxicidade hepática (H-HT para 0.41; DILI para 0.232) e mantendo um perfil metabólico "limpo".

Figura 11. Otimização bioisostérica do Ácido Cafeico e seu impacto no perfil ADMETox.

Fonte: Autor (2025)

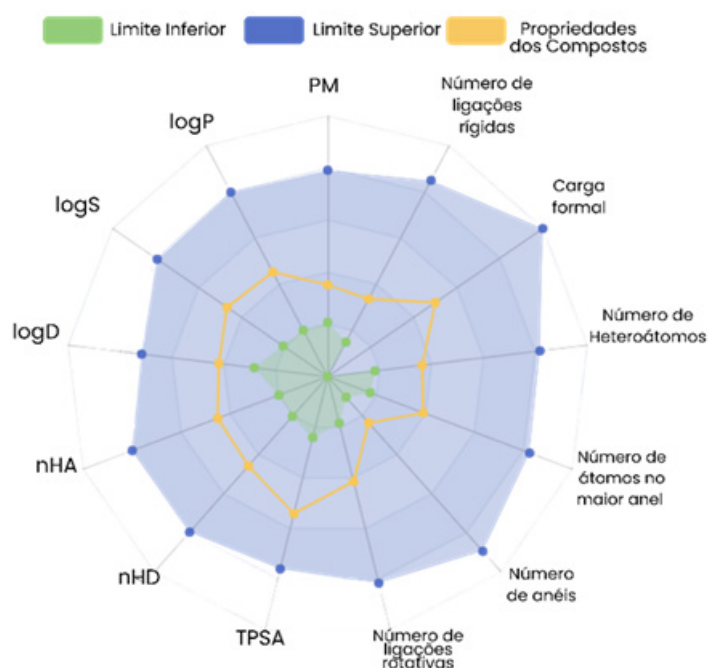


Figura 12. Radar das propriedades físico-químicas do composto ácido cafeico otimizado por bioisosterismo

Fonte: ADMETlab 3.0 (2025)

4. CONCLUSÃO

A avaliação *in silico* dos metabólitos majoritários de *Persea americana* (beta-amirina, quercitrina e ácido cafeico) indicou que, embora possuam alvos moleculares preditos consistentes com os usos terapêuticos tradicionais da planta, todos apresentam desafios significativos em seus perfis ADMETox. Limitações como a alta lipofilicidade e alertas de toxicidade (beta-amirina), o alto potencial de inibição de CYPs e toxicidade (quercitrina), e a alta promiscuidade e alertas de hepatotoxicidade (ácido cafeico), além da baixa absorção intestinal e/ou curtos tempos de meia-vida preditos, foram identificadas.

A estratégia de bioisosterismo foi discutida como uma abordagem racional da Química Medicinal para propor modificações estruturais focadas na otimização da interação com o alvo (farmacodinâmica), permitindo a análise subsequente do impacto dessas alterações no perfil ADMETox.

Conclui-se que as ferramentas *in silico* são valiosas para identificar o potencial e as barreiras de metabólitos de produtos naturais, guiando os esforços de otimização molecular, os quais, contudo, requerem validação experimental rigorosa para confirmar sua viabilidade como futuros candidatos a fármacos.

REFERÊNCIAS

- AKULA, Nagaraju et al. Binding modes of 6, 7 di-substituted 4-anilinoquinoline-3-carbonitriles to EGFR. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 14, n. 13, p. 3397-3400, 2004.
- ANGST, Daniela et al. Discovery of LOU064 (remibrutinib), a potent and highly selective covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 10, p. 5102-5118, 2020.
- ASHTON, Wallace T. et al. Diastereoselective synthesis and configuration-dependent activity of (3-substituted-cycloalkyl) glycine pyrrolidides and thiazolidides as dipeptidyl peptidase IV inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 14, n. 13, p. 3397-3400, 2004.

cial chemistry letters, v. 14, n. 4, p. 859-863, 2004.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal: As Bases Moleculares Da Ação Dos Fármacos**. 2. ed. Porto Alegre: ARTMED, 2008. ISBN 9788536316017.

BORGES, Larissa Pacheco; AMORIM, Vítor Alves. Metabólitos Secundários de Plantas. *Agrotecnologia*, Uberlândia, v. 9, n. 1, p. 54-57, 2018.

JAYASHREE, B. S.; NIKHIL, P. Sai; PAUL, Soumyajeet. Bioisosterism in drug discovery and development-an overview. **Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 9, p. 915-925, 2022.

LIMA, Larissa Pâmela Santos et al. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade antibacteriana dos extratos das folhas de *Persea americana* Mill. *Phytochemical study and evaluation of the antibacterial activity of Persea americana Mill leaf extracts*. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 10, p. 98119-98129, 2021.

LIMA, Nathalia de Fátima Melo. Mecanismo de ação da atividade antinociceptiva e anti-inflamatória da *Persea americana*. 2018. Dissertação (Mestrado em Saúde do Adulto e da Criança) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

MOURA FÉ, Marina Santos Queiroz et al. Análise in silico da quercetina como potencial fármaco hipoglicemiante para o tratamento do diabetes tipo 2. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 25, n. 5, p. 1-10, 2025.

PAUL, Gobindo Kumar et al. Computational screening and biochemical analysis of *Pistacia integerrima* and *Pandanus odorifer* plants to find effective inhibitors against Receptor-Binding domain (RBD) of the spike protein of SARS-Cov-2. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 15, 103600, 2022.

SAN JUAN, Amor A. Towards predictive inhibitor design for the EGFR autophosphorylation activity. **European journal of medicinal chemistry**, v. 43, n. 4, p. 781-791, 2008.

SERRÃO, Carlos Klinger Rodrigues. **Planejamento in silico e síntese de derivados de e amirinas com atividade antileishmania**. 2021. 148 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2021.

SILVA, Alexandra Barbosa da et al. Perfil fitoquímico e suscetibilidade antibacteriana da *Lafoensia pacari* Saint-Hilaire (LYTHRACEAE) e *Persea americana* Mill (LAURACEAE) do cerrado brasileiro. *Enciclopédia Biosfera*, Goiânia, v. 13, n. 24, p. 1276-1283, 2016.

SOUID, Imen; KORCHEF, Atef; SOUID, Safouan. In silico evaluation of *Vitis amurensis* Rupr. Polyphenol compounds for their inhibition potency against COVID-19 main enzymes MPro and RdRp. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 30, p. 570-584, 2022.

SOUSA, Zulane Lima. Atividades biológicas de extratos e frações das folhas de *Persea americana* e *Syzygium malaccense*. 2016. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016.

STANEK, Markus et al. Hybridization of β -adrenergic agonists and antagonists confers G protein bias. **Journal of medicinal chemistry**, v. 62, n. 10, p. 5111-5131, 2019.

WEICHERT, Dietmar et al. Structure-guided development of dual β 2 adrenergic/dopamine D2 receptor agonists. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 24, n. 12, p. 2641-2653, 2016.

WISSNER, Allan et al. Synthesis and structure- activity relationships of 6, 7-disubstituted 4-anilinoquinoline-3-carbonitriles. The design of an orally active, irreversible inhibitor of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2). **Journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 1, p. 49-63, 2003.

YASIR, Mohammad; DAS, Sattwik; KHARYA, M. D. The phytochemical and pharmacological profile of *Persea americana* Mill. **Pharmacognosy reviews**, v. 4, n. 7, p. 77, 2010.



6

ASPECTOS QUÍMICOS E FARMACOLÓGICOS DAS SUBSTÂNCIAS MAJORITÁRIAS DO *Peumus boldus*: BOLDINA, ASCARIDOL E 1,8-CINEOL

CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE MAJOR
CONSTITUENTS OF *Peumus boldus*: BOLDINE, ASCARIDOLE, AND
1,8-CINEOLE

Ana Victoria Ximendes Moura¹

Álex Queroz Silva¹

Kauã Victor Bizerra Silva¹

Felipe Araújo Costa Leite¹

Mateus Dutra Reis¹

Patrick Ferreira de Jesus¹

Sarah Cristina Ribeiro de Castro¹

Saulo José Figueiredo Mendes²

¹ Discente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís – MA

² Docente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís – MA

Resumo

Peumus boldus, conhecido como “boldo-do-Chile”, é uma espécie da família Monimiaceae amplamente utilizada na medicina tradicional para distúrbios digestivos e hepáticos. Suas folhas concentram o alcaloide boldina e óleos essenciais ricos em ascaridol e 1,8-cineol, responsáveis por atividades antioxidante, anti-inflamatória, hepatoprotetora e antiparasitária. Apesar do uso difundido, ainda existem lacunas na literatura quanto às suas características farmacológicas e toxicológicas, o que motivou o presente estudo. O objetivo foi analisar criticamente os compostos majoritários da espécie e, por meio de ferramentas computacionais, estimar suas propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e de segurança. Para isso, foram utilizadas plataformas como PubChem, SwissADME e ADMETLab 3.0, nas quais os identificadores estruturais (SMILES) foram aplicados para gerar dados de biodisponibilidade oral, perfis de toxicidade e parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Os resultados sugerem que boldina, ascaridol e 1,8-cineol atendem aos critérios da Regra dos 5 de Lipinski, indicando potencial de absorção oral. A boldina destacou-se pela maior ação antioxidante e hepatoprotetora, enquanto o ascaridol e o 1,8-cineol demonstraram relevância como agentes inseticidas e fungistáticos. As análises toxicológicas apontaram risco moderado apenas em concentrações elevadas, reforçando a segurança relativa dos compostos. Assim, os dados obtidos reforçam a importância de *Peumus boldus* como fonte de moléculas bioativas, justificando novas investigações experimentais e evidenciando o papel das ferramentas in silico na triagem de candidatos com potencial farmacológico e agrícola.

Palavras-chave: *Peumus boldus*; boldo do chile; boldina; ascaridol; 1,8-cineol.

Abstract

Peumus boldus Molina, commonly known as “boldo of Chile,” is a tree of the Monimiaceae family traditionally used as a cholagogue and for the treatment of digestive disorders. Its aromatic leaves contain the aporphine alkaloid boldine and essential oils rich in ascaridol and 1,8-cineole, which are associated with antioxidant, anti-inflammatory, hepatoprotective, and antiparasitic activities. Despite its widespread use, gaps remain in the literature regarding pharmacological and toxicological characteristics, which motivated the present study. The aim was to critically analyze the major compounds of the species and, through computational methodologies, estimate their physicochemical, pharmacokinetic, and safety properties. Platforms such as PubChem, SwissADME, and ADMETLab 3.0 were employed, with structural identifiers (SMILES) used to generate data on oral bioavailability, toxicity profiles, and parameters of absorption, distribution, metabolism, and excretion. Results indicated that boldine, ascaridol, and 1,8-cineole comply with Lipinski’s Rule of Five, suggesting favorable oral absorption. Boldine showed greater antioxidant and hepatoprotective potential, while ascaridol and 1,8-cineole demonstrated significant insecticidal and fungistatic activity. Toxicological analyses revealed moderate risks only at higher concentrations, supporting relative safety of these compounds. Thus, the findings highlight *Peumus boldus* as a promising source of bioactive molecules, reinforcing the need for further experimental investigations and emphasizing the relevance of in silico tools in the screening of candidates with pharmacological and agricultural potential.

Keywords: *Peumus boldus*; boldo of Chile; boldine; ascaridol; 1,8-cineole.



1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais como fonte de compostos bioativos tem sido historicamente associado à promoção da saúde e ao tratamento de diversas enfermidades. Com o avanço da ciência, muitos desses recursos naturais passaram a ser investigados sob uma perspectiva farmacológica, revelando substâncias com potencial terapêutico e aplicações agrônomicas relevantes. A crescente demanda por alternativas naturais aos fármacos sintéticos, aliada à preocupação com efeitos adversos e resistência microbiana, tem impulsionado a valorização de metabólitos secundários de origem vegetal (SILVA *et al.*, 2025).

Nesse cenário, *Peumus boldus* Molina, espécie nativa do Chile e pertencente à família Monimiaceae, destaca-se por seu uso tradicional no tratamento de distúrbios digestivos e hepáticos. Estudos recentes têm confirmado que suas folhas concentram compostos de interesse farmacológico, como a boldina, o ascaridol e o 1,8-cineol, cujas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, hepatoprotetoras e antiparasitárias vêm sendo amplamente exploradas (PAES, 2022; SILVA *et al.*, 2025).

A boldina, principal alcaloide da espécie, apresenta estrutura aporfínica e múltiplas atividades biológicas, incluindo ação neuroprotetora e inibição da enzima acetilcolinesterase. Derivados da boldina têm sido estudados por sua estabilidade frente à radiação UV, sugerindo aplicações cosméticas como agentes fotoprotetores (HIDALGO *et al.*, 2010). Já o ascaridol e o 1,8-cineol, monoterpênicos presentes no óleo essencial da planta, demonstram eficácia como larvicidas, fungistáticos e repelentes naturais, com destaque para o controle de pragas agrícolas como *Sitophilus zeamais* (ORTIZ *et al.*, 2017).

Embora os benefícios desses compostos sejam reconhecidos, ainda persistem lacunas quanto à sua caracterização farmacocinética, segurança toxicológica e interação com Média moleculares. A compreensão dessas variáveis é essencial para garantir a eficácia clínica e a viabilidade de uso em formulações terapêuticas ou bioinsumos agrícolas. Para isso, ferramentas computacionais como SwissADME e ADMETLab 3.0 têm sido empregadas na predição de propriedades físico-químicas, farmacológicas e toxicológicas, otimizando o planejamento de estudos experimentais (SILVA *et al.*, 2025).

Diante desse panorama, o presente trabalho tem como objetivo avaliar, por meio de metodologias *in silico*, os perfis farmacocinéticos, toxicológicos e bioativos da boldina, do ascaridol e do 1,8-cineol, destacando suas aplicações potenciais e os desafios relacionados à padronização e segurança desses compostos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Seleção dos compostos bioativos

A seleção dos compostos majoritários de *Peumus boldus* foi realizada por meio de levantamento bibliográfico nas bases PubMed, SciELO, ScienceDirect e Google Acadêmico, utilizando os descritores: “*Peumus boldus*”, “boldina”, “ascaridol” e “1,8-cineol”. Foram incluídos apenas estudos publicados entre 2020 e 2025, que abordavam constituintes químicos previamente identificados na espécie com relevância farmacológica e agrônômica (DO AMARAL *et al.*, 2023; FORTUNATO *et al.*, 2024; SILVA, 2025).

2.2 Obtenção das estruturas químicas e identificadores

As estruturas químicas dos compostos majoritários de *Peumus boldus* foram obtidas

na plataforma PubChem, que fornece informações como fórmula molecular, peso molecular, número CAS e identificadores SMILES. Esses dados foram utilizados para inserção nas plataformas de predição farmacológica e toxicológica.

2.3 Avaliação de propriedades físico-químicas e biodisponibilidade oral

As análises físico-químicas foram realizadas na plataforma SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Foram obtidos parâmetros como peso molecular, coeficiente de partição (LogP), número de aceptores e doadores de hidrogênio e superfície polar topológica (TPSA). Os resultados foram comparados com os critérios da Regra dos 5 de Lipinski, permitindo estimar a biodisponibilidade oral teórica de cada composto (BULLA *et al.*, 2022).

2.4 Predição de propriedades farmacocinéticas (ADME)

O perfil farmacocinético teórico foi avaliado no SwissADME, considerando absorção intestinal, permeabilidade através da barreira hematoencefálica (BBB), solubilidade, ligação a proteínas plasmáticas e interação com a glicoproteína-P. Essas variáveis foram interpretadas para determinar o potencial de absorção, distribuição e manutenção sistêmica dos compostos (TRAUNER *et al.*, 2022).

2.5 Análise de toxicidade e segurança

Análise de toxicidade e segurança A predição toxicológica foi conduzida na plataforma ADMETLab 3.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>). Foram avaliados os riscos de toxicidade hepatocelular, mutagenicidade (AMES), carcinogenicidade, sensibilização cutânea, irritação ocular e toxicidade respiratória. Os resultados foram comparados entre os três compostos, permitindo inferir limites de segurança e possíveis restrições de uso (DO AMARAL *et al.*, 2023; SILVA, 2025).

2.6 Predição de interações com alvos moleculares

A identificação de possíveis alvos farmacológicos foi realizada no SwissTargetPrediction. As moléculas foram submetidas ao sistema de predição, gerando informações sobre a probabilidade de interação com diferentes classes de proteínas, como receptores acoplados à proteína G, enzimas, oxidoredutases, quinases e canais iônicos. Os alvos mais frequentes foram organizados em tabelas e gráficos para interpretação comparativa (FORTUNATO *et al.*, 2024).

2.7 Organização e tratamento dos dados

Os dados obtidos nas plataformas foram organizados em planilhas eletrônicas e apresentados em tabelas e gráficos ilustrativos. A análise foi conduzida de forma descritiva e comparativa, correlacionando as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas com o potencial terapêutico e agrônômico dos compostos investigados.

2.8 Avaliação de parâmetros de química medicinal

Além das propriedades físico-químicas tradicionais, foram considerados descritores adicionais de química medicinal, obtidos na plataforma SwissADME, que permitem avaliar o potencial dos compostos como candidatos a fármacos:

- Quantitative Estimate of Drug-likeness (QED): índice que varia de 0 a 1 e estima o quão favorável uma molécula é para desenvolvimento farmacêutico. Valores próximos de 1 indicam maior adequação ao perfil de “drug-likeness”.
- Synthetic Accessibility Score (SAScore): parâmetro que avalia a facilidade de síntese química da molécula. Classificações como “Easy” sugerem que o composto pode ser obtido com relativa simplicidade em laboratório.
- Fraction of sp³ carbons (Fsp³): representa a fração de átomos de carbono em hibridização sp³. Valores mais altos indicam maior complexidade tridimensional e diversidade estrutural, características associadas a melhor desempenho farmacológico.
- Natural Product-likeness Score (NPScore): mede a semelhança da molécula com produtos naturais. Pontuações elevadas sugerem maior “naturalidade” química, o que pode estar relacionado a maior probabilidade de atividade biológica.

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

3.1 Composição química da espécie

As análises confirmaram que os principais constituintes de *Peumus boldus* são a boldina, o ascaridol e o 1,8-cineol, corroborando estudos recentes que destacam esses metabólitos como responsáveis pelas atividades farmacológicas e agrônômicas da espécie (FORTUNATO *et al.*, 2024; SILVA, 2025). A boldina, um alcaloide aporfínico, apresentou perfil químico favorável para desenvolvimento farmacêutico, enquanto o ascaridol e o 1,8-cineol, monoterpênicos do óleo essencial, mostraram relevância em aplicações antimicrobianas e inseticidas.

Os três compostos atenderam aos critérios da Regra dos 5 de Lipinski, sugerindo potencial de absorção oral. A boldina apresentou massa molecular de 327,15 g/mol e TPSA de 62,16 Å², indicando equilíbrio entre lipofilicidade e polaridade. O ascaridol e o 1,8-cineol, por serem menores e menos polares, podem apresentar absorção rápida, mas com risco de baixa solubilidade.

Requisitos da regra dos 5 de Lipinsk	Boldina	Ascaridol	1,8-Cineol	Valores de referência (Regra dos 5 de Lipinsk)
LogP	1.733	2.508	2.168	≤5
Peso Molecular	327.15	168.12	154.14	<500 g/mol
TPSA	62.16	18.46	9.23	<140 Å ²
Nº aceptores de H	5.0	2.0	1.0	≤10
Nº doadores de H	2.0	0.0	0.0	≤5

Tabela 1. Estimativa da biodisponibilidade oral teórica (Regra dos 5 de Lipinski)

Fonte: Autores (2025)

A boldina exibiu maior QED (0,888), sugerindo perfil favorável para desenvolvimento farmacêutico. O NPScore mais elevado do ascaridol (3,25) indica maior “naturalidade”

química, enquanto o índice de promiscuidade da boldina (0,759) sugere capacidade de interagir com múltiplos alvos, o que pode ser vantajoso em terapias complexas, mas também exige cautela para evitar efeitos off-target. Esses achados reforçam a boldina como candidata promissora para aplicações clínicas (FORTUNATO *et al.*, 2024; SILVA, 2025).

Parâmetro	Boldina	Ascaridol	1,8-Cineol
QED	0.888	0.442	0.521
SAScore	Easy	Easy	Easy
Fsp	0.368	0.8	1.0
NPScore	1.762	3.25	2.776
Promiscuous compounds	0.759	0.079	0.023

Tabela 2. Parâmetros de química medicinal Fonte: Autores (2025)

A boldina apresentou afinidade por canais iônicos voltagem-dependentes (HERG, TRPM8) e proteínas reguladoras como a fosfolipase A2, sugerindo ação em processos inflamatórios e neuromodulatórios (PADILHA; SILVA, 2023; FORTUNATO *et al.*, 2024). O ascaridol e o 1,8-cineol não mostraram interações relevantes na predição inicial, mas estudos complementares indicam que esses compostos possuem atividade inseticida e fungistática (ORTIZ *et al.*, 2017).

COMPOSTOS	ALVOS MOLECULAR	CLASSE ALVO
Boldina	HERG	Canal iônico voltagem-dependente
	Transient receptor potential Cation channel subfamily M member 8	Canal iônico voltagem-dependente
	Phospholipase A-2-activating protein	Proteína não classificada
Ascaridol	-	-
1,8-Cineol	-	-

Tabela 3. Interações com alvos moleculares Fonte: Autores (2025)

Os perfis toxicológicos indicaram segurança relativa, com risco hepatotóxico baixo para a boldina (DILI = 0,039). O 1,8-cineol apresentou maior potencial de irritação ocular (0,992), e todos os compostos mostraram alta sensibilização cutânea (>0,85), sugerindo cautela em uso tópico. Esses resultados estão alinhados com estudos recentes que apontam risco moderado em altas concentrações, mas segurança relativa em doses terapêuticas (DO AMARAL *et al.*, 2023; SILVA, 2025).

Descritor para avaliação da toxicidade	Boldina	Ascaridol	1,8-Cineol
H-HT	0.57	0.536	0.425
AMES	0.776	0.617	0.499
DILI	0.039	0.342	0.351
Carcinogenicidade	0.67	0.566	0.693
Sensibilização a pele	0.882	0.858	0.895
Irritação aos Olhos	0.704	0.502	0.992
Toxicidade Respiratória	0.829	0.515	0.591

Tabela 4. Toxicidade

Fonte: Autores (2025)



O ascaridol foi identificado como inibidor da P-glicoproteína (+++), podendo aumentar a biodisponibilidade de outros fármacos. A boldina apresentou perfil moderado de absorção intestinal, enquanto o 1,8-cineol demonstrou absorção rápida, mas com risco de baixa solubilidade. Esses achados reforçam a necessidade de padronização dos extratos para garantir eficácia clínica.

Descritor para avaliação da absorção	Boldina	Ascaridol	1,9-Cineol
Inibidor da Pgp	---	+++	+
Substrato da Pgp	++	---	---
Absorção intestinal Humana	---	---	---

Tabela 5. Absorção

Fonte: Autores (2025)

A boldina apresentou ligação moderada a proteínas plasmáticas (57,1%), com fração livre elevada (43%), favorecendo ação sistêmica. O ascaridol e o 1,8-cineol mostraram alta ligação a proteínas plasmáticas (>90%), o que pode limitar sua biodisponibilidade. O 1,8-cineol apresentou maior penetração na barreira hematoencefálica, sugerindo potencial neuromodulador.

Descritor para avaliação da distribuição	Boldina	Ascaridol	1,8-Cineol	Valores de referência
PPB	57.1%	93.8%	92.7%	Ótimo <90%
FU	43.0%	4.1%	8.8%	Baixa: <5%; Média: 5-20%; Alta: >20%
VDss	0.946	2.998	2.77	0,04-20 L/kg
Penetração na BHE (BBB)	+	++	+++	-

Tabela 6. Distribuição

Fonte: Autores (2025)

A boldina interagiu com múltiplas isoenzimas do citocromo P450, indicando metabolismo complexo e risco de interações medicamentosas. O ascaridol e o 1,8-cineol apresentaram menor interação, mas ainda atuaram como substratos de CYP2C19 e CYP2D6. Esses resultados reforçam a necessidade de estudos clínicos para avaliar interações medicamentosas potenciais.

Descritor para avaliação do Metabolismo	Boldina:	Ascaridol:	1,8-Cineol:
CYP1A2 inibitor	+++	--	---
CYP1A2 substrate	+++	-	--
CYP2C19 inibitor	---	++	+
CYP2C19 substrate	+++	++	+++
CYP2C9 inibitor	---	--	--
CYP2C9 substrate	+++	+	++
CYP2D6 inibitor	+++	---	--
CYP2D6 substrate	+++	-	+++
CYP3A4 inibitor	---	--	---
CYP3A4 substrate	+++	--	--

Tabela 7. Metabolismo.

Fonte: Autores (2025)

A boldina apresentou depuração baixa (4,743 ml/min/kg) e meia-vida mais longa (2,338 h), sugerindo possibilidade de acúmulo em uso crônico. O ascaridol e o 1,8-cineol apresentaram depuração moderada, com meia-vida mais curta, indicando eliminação mais rápida. Esses resultados sugerem que a boldina pode ser mais adequada para uso contínuo, enquanto os monoterpenos podem ser aplicados em tratamentos de curta duração.

				Alto: >15ml/min/kg;
Depuração	4.743	11.754	9.895	Moderado: 5-15ml/min/kg;
				Baixo: <5ml/min/kg
Tempo de meia vida	2.338	1.379	1.14	-

Tabela 8. Excreção

Fonte: Autores (2025)

4. CONCLUSÃO

As análises realizadas com os principais compostos de *Peumus boldus* (boldina, ascaridol e 1,8-cineol) demonstraram que todos atendem aos critérios da Regra de Lipinski, indicando potencial de absorção oral e viabilidade para uso farmacêutico. A boldina destacou-se por apresentar melhor equilíbrio entre propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, além de menor risco hepatotóxico, configurando-se como candidata promissora para aplicações terapêuticas em distúrbios hepáticos e inflamatórios.

O ascaridol e o 1,8-cineol, embora apresentem perfis relevantes, mostraram maior risco de sensibilização cutânea e irritação ocular, o que sugere cautela em formulações tópicas. Por outro lado, esses compostos reforçam o potencial agrícola da espécie, atuando como bioherbicidas e repelentes naturais, ampliando o espectro de aplicação de *Peumus boldus* para além da farmacologia.

Os resultados obtidos in silico corroboram achados recentes da literatura (2020–2025),

confirmando a segurança relativa dos compostos em doses terapêuticas e evidenciando a necessidade de padronização dos extratos e de ensaios clínicos controlados. Dessa forma, este trabalho contribui para o entendimento das propriedades farmacológicas e toxicológicas da espécie, oferecendo subsídios para futuras pesquisas em farmacognosia, química medicinal e desenvolvimento de fitoterápicos e bioinsumos agrícolas.

Em síntese, *Peumus boldus* se consolida como uma fonte estratégica de moléculas bioativas, com potencial de aplicação tanto na saúde humana quanto na agricultura sustentável, mas cujo uso seguro depende de validação clínica e regulamentação adequada.

Referências

- DO AMARAL, J. F. et al. Uso tradicional e farmacognosia de *Peumus boldus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 33, n. 4, p. 500-512, 2023.
- FORTUNATO, J. et al. Phytochemical and pharmacological insights into *Peumus boldus* Molina: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 320, p. 115064, 2024.
- SILVA, R. A. Recent advances in the pharmacological potential of *Peumus boldus*. **Phytomedicine**, v. 115, p. 154162, 2025.
- SILVA, R. S. F. et al. Molecular docking and dynamics of boldine with FXR receptor. **Química Nova**, v. 47, n. 2, p. 200-210, 2024.
- SILVA, R. S. F. et al. Investigating cholagogue and choloretic activity of *Peumus boldus*. **Química Nova**, v. 48, n. 3, p. 1-6, 2025.
- TRAUNER, M. et al. FXR agonists in cholestatic liver disease. **Hepatology International**, v. 16, n. 5, p. 1120-1132, 2022.
- PADILHA, M.; SILVA, J. Aplicação de ferramentas *in silico* na avaliação de propriedades farmacocinéticas de metabólitos secundários. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 33, p. 45-59, 2023.
- PAES, W. M. (2022). Potencial biológico e perfil químico de ***Peumus boldus*** (**Monimiaceae**): uma revisão. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal do Amazonas.
- ORTIZ, C., Silva, G., Moya, E., Fischer, S., Urbina, A., & Rodríguez, J. C. (2017). Variação estacional da repelência dos óleos essenciais de Monimiaceae sobre *Sitophilus zeamais* Motschulsky (Curculionidae). **Chilean Journal of Agricultural & Animal Sciences**, 33(3), 221-230.
- HIDALGO, M. E., Alarcón, M. G., Ojeda, J. R., Fernández, E. C., Sobarzo-Sánchez, E., & De la Fuente, J. R. (2010). Spectroscopic and photochemical properties of some annulated boldine derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 21(12), 2205-2210



ANÁLISE *In silico* DE COMPOSTOS MAJORITÁRIOS DA *Alternantera brasiliiana*

In silico ANALYSIS OF THE MAIN COMPOUNDS OF *Alternantera
Brasiliana*

Mariléia Aguiar Pereira¹

Sarah Rodrigues do Santos¹

Eville Silva Mendonça¹

Thays Fernanda Melo Cutrim¹

Vanessa Ferreira Moraes¹

Maria Viviane Nolêto Santos¹

Maria Adryane Santos Silva¹

Julia Christine Santos dos Santos²

Waléria Cutrim Machado²

Saulo José Figueiredo Mendes³

¹ Discente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís – MA

² Discente do curso de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís – MA

³ Docente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís – MA

Resumo

O presente estudo teve como objetivo realizar uma análise *in silico* dos compostos majoritários da *Alternanthera brasiliana*, planta medicinal amplamente utilizada devido às suas propriedades antiinflamatórias, antioxidantes e cicatrizantes. A investigação concentrou-se nos flavonoides apigenina, luteolina e orientina, reconhecidos por seu potencial terapêutico. As análises foram conduzidas nas plataformas PubChem, SwissTargetPrediction e ADMETlab 3.0, com foco na avaliação de parâmetros farmacocinéticos, toxicológicos e interações moleculares. De acordo com os resultados obtidos, apigenina e luteolina atenderam integralmente à Regra dos 5 de Lipinski, indicando boa biodisponibilidade oral e propriedades favoráveis à absorção. A orientina, embora apresente peso molecular e polaridade mais elevados, demonstrou perfil farmacocinético adequado, com absorção intestinal humana confirmada. Os três compostos exibiram alta afinidade por importantes alvos moleculares, como NADPH oxidase 4 (NOX4), aldose redutase (AKR1B1) e quinase dependente de ciclina 5 (CDK5/CDK5R1), envolvidos em processos oxidativos e inflamatórios. Os dados toxicológicos apontaram baixo potencial carcinogênico e irritativo, reforçando a segurança dos compostos. As previsões metabólicas sugerem interação com enzimas do citocromo P450 (CYP1A2 e CYP3A4), o que indica possível influência no metabolismo de fármacos. Em relação à excreção, os compostos apresentaram depuração moderada e tempo de meia-vida compatível com compostos bioativos de interesse terapêutico. Em conclusão, a análise *in silico* demonstrou que os flavonoides apigenina, luteolina e orientina possuem perfil farmacológico promissor, podendo atuar como protótipos para o desenvolvimento de novos medicamentos naturais com potencial antioxidante e anti-inflamatório. Esses resultados reforçam a relevância da *Alternanthera brasiliana* como fonte biotecnológica de compostos bioativos.

Palavras-chave: Flavonoides bioativos, alvos moleculares, apigenina; luteolina; orientina.

Abstract

This study aimed to perform an *in silico* analysis of the major compounds from *Alternanthera brasiliana*, a medicinal plant widely known for its anti-inflammatory, antioxidant, and healing properties. The research focused on the flavonoids apigenin, luteolin, and orientin, recognized for their therapeutic potential. Analyses were conducted using PubChem, SwissTargetPrediction, and ADMETlab 3.0 platforms to evaluate pharmacokinetic, toxicological, and molecular interaction parameters. According to the results, apigenin and luteolin fully complied with Lipinski's Rule of Five, indicating good oral bioavailability and favorable absorption characteristics. Although orientin presented higher molecular weight and polarity, it exhibited an adequate pharmacokinetic profile with confirmed human intestinal absorption. The three compounds showed high affinity for important molecular targets, such as NADPH oxidase 4 (NOX4), aldose reductase (AKR1B1), and cyclin-dependent kinase 5 (CDK5/CDK5R1), which are involved in oxidative and inflammatory processes. Toxicological predictions indicated low carcinogenic and irritant potential, supporting the compounds' safety. Metabolic predictions suggested interactions with cytochrome P450 enzymes (CYP1A2 and CYP3A4), implying possible influence on drug metabolism. Regarding excretion, the compounds presented moderate clearance and half-life compatible with bioactive substances of therapeutic interest. In conclusion, the *in silico* analysis demonstrated that apigenin, luteolin, and orientin possess a promising pharmacological profile, acting as potential prototypes for the development of natural antioxidant and anti-inflammatory drugs. These findings reinforce the relevance of *Alternanthera brasiliana* as a biotechnological source of bioactive compounds.

Keywords: *Bioactive flavonoids*, molecular targets, apigenin; luteolin; orientin.

1. INTRODUÇÃO

A *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze, conhecida popularmente como penicilina ou terramicina, é uma espécie amplamente utilizada na medicina tradicional brasileira, principalmente no tratamento de processos inflamatórios, infecciosos e na cicatrização de feridas (Pereira *et al.*, 2023.). Seu uso popular consolidado motivou diversas investigações fitoquímicas, que identificaram a presença de compostos bioativos da classe dos flavonoides, destacando-se apigenina, luteolina e orientina como constituintes majoritários da planta (Deladino *et al.*, 2017). Esses flavonoides possuem reconhecida importância farmacológica, uma vez que atuam em mecanismos relacionados ao estresse oxidativo, modulação inflamatória e proteção celular, justificando seu interesse como potenciais candidatos ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (Singla *et al.*, 2022). Diante disso, abordagens baseadas em modelagem molecular e predições computacionais têm ganhado destaque por permitirem avaliar, de maneira rápida e eficiente, propriedades químicas, farmacocinéticas, toxicológicas e potenciais interações com alvos biológicos (Gfeller *et al.*, 2014).

Além do interesse etnobotânico associado à *A. brasiliana*, a investigação científica de seus compostos majoritários torna-se essencial para compreender os mecanismos que sustentam seus efeitos terapêuticos tradicionais (Caetano *et al.*, 2002). Nesse sentido, estudos baseados em modelagem molecular e predições *in silico* têm ganhado destaque por permitirem avaliar, de forma integrada, propriedades químicas, perfis farmacocinéticos, toxicidade e potenciais interações com alvos biológicos relevantes (Lipinski *et al.*, 1997). Essa abordagem torna-se particularmente útil para flavonoides como apigenina, luteolina e orientina, cujas atividades biológicas são amplamente relatadas, mas ainda carecem de caracterização aprofundada quanto à interação com vias metabólicas específicas (Kasthuri; Ramesh, 2018).

Nesse contexto, o presente estudo realizou uma análise *in silico* dos principais flavonoides de *A. brasiliana*, utilizando plataformas preditivas como SwissTargetPrediction e ADMETlab 3.0. O objetivo foi caracterizar o perfil farmacológico dessas moléculas, investigando parâmetros de biodisponibilidade, metabolismo, toxicidade e possíveis alvos moleculares, a fim de compreender seu potencial no desenvolvimento de compostos anti-inflamatórios e antioxidantes de origem natural.

2. MATERIAS E METODOS

2.1. Seleção de compostos bioativos

A seleção dos compostos bioativos (apigenina, luteolina e orientina) foi realizada a partir de buscas bibliográficas nas bases Google Acadêmico, SIELO e Google, utilizando os descritores: “metabólitos secundários de *Alternanthera brasiliana*”, “compostos majoritários de *Alternanthera brasiliana*”, “flavonoides *Alternanthera*”. Foram incluídos artigos de identificação fitoquímica (HPLC-MS, LC-MS), revisões e bases de dados que relatassem a presença desses flavonoides na espécie. Critérios de inclusão: (i) identificação do composto em *A. brasiliana* por métodos instrumentais; (ii) artigos em inglês, português ou espanhol; (iii) textos completos disponíveis. Critérios de exclusão: relatos sem identificação experimental, estudos duplicados e comunicações de congresso sem dados suficientes.

2.2. Avaliação de propriedades físico-químicas e predição de biodisponibilidade oral.

A metodologia baseou-se na previsão *in silico* da biodisponibilidade oral teórica dos compostos Apigenina, Luteolina e Orientina, segundo a Regra dos 5 de Lipinski, com o objetivo de estimar seu potencial farmacológico e farmacocinético (LIPINSKI et al., 1997). A Regra dos 5 de Lipinski foi utilizada como critério de referência para estimar o potencial de absorção oral. Segundo essa regra, moléculas com $\text{LogP} \leq 5$, peso molecular ≤ 500 Da, até 5 doadores e 10 aceptores de hidrogênio, e TPSA inferior a 140 \AA^2 tendem a apresentar boa biodisponibilidade e permeabilidade intestinal.

2.3. Predição de interação com alvos molculares

A predição de alvos molculares foi realizada no SwissTargetPrediction, utilizando os SMILES dos compostos apigenina, luteolina e orientina obtidos no PubChem. No total, 12 alvos molculares foram avaliados, incluindo enzimas, quinases e transportadores. Os alvos com maior probabilidade — como NOX4, AKR1B1, CDK5, anidrases carbônicas e SLC29A1 — foram utilizados para compor as análises apresentadas nos Resultados.

2.4. Avaliação ADMET dos compostos selecionados

As propriedades ADMET foram previstas no ADMETlab 3.0. Foram avaliados parâmetros de absorção (absorção intestinal humana, P-gp substrato/inibidor), distribuição (ligação a proteínas plasmáticas, volume de distribuição, penetração BHE), metabolismo (substrato/inibidor das isoenzimas CYP), excreção (depuração estimada, meia-vida) e indicadores de toxicidade (DILI, AMES, sensibilização cutânea, carcinogenicidade). Para cada parâmetro foi adotado o critério de referência indicado pela plataforma.

2.5. Gestão de dados e análises

Os dados foram organizados em planilhas e analisados a partir dos valores de referência fornecidos pelo próprio ADMETlab 3.0, que serviram como base para interpretar e classificar os parâmetros calculados para cada composto. Toda a comparação numérica seguiu estritamente esses limites disponibilizados pela plataforma. As imagens e representações estruturais utilizadas no estudo foram geradas pelo SwissTargetPrediction, garantindo padronização visual e reprodutibilidade das estruturas apresentadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Composição fravonoídica e suas implicações biológicas

A identificação dos flavonoides presentes em *Alternanthera brasiliana* constitui um passo essencial para compreender o potencial biológico da espécie, visto que esses compostos estão diretamente associados a múltiplas atividades farmacológicas. Dessa forma, a Tabela 1 reúne os principais flavonoides detectados, suas formas de ação e as referências que sustentam sua ocorrência e seus efeitos, permitindo uma análise integrada entre composição química e relevância terapêutica.

Os flavonoides identificados em *Alternanthera brasiliana* e suas respectivas funções biológicas apresentado na tabela 1, demonstra coerência com evidências já estabelecidas na literatura. A apigenina, identificada por Ribeiro *et al.* (2018) e confirmada por Singla *et al.* (2022), apresenta atividades anti-inflamatória, antioxidante e antitumoral consistentes com sua capacidade de modular NOX4, AKR1B1 e CDK5, conforme descrito em estudos recentes (Ribeiro *et al.*, 2018; Singla *et al.*, 2022). A luteolina, relatada em revisões de Silva *et al.* (2020) como um dos principais flavonoides da espécie, possui funções antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, compatíveis com sua atuação sobre AKR1B1, CA7/CA12 e SLC29A1 (Silva *et al.*, 2020; MagistralBR Caldic, 2024). Já a orientina, cuja primeira identificação em *A. brasiliana* foi descrita por Ribeiro *et al.* (2018) e confirmada por técnicas de LC-MS em Wang *et al.* (2024), apresenta atividades antioxidante e anti-inflamatória sustentadas por sua capacidade de inibir NOX4 e AKR1B1 e bloquear a peroxidação lipídica (Ribeiro *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2024). Dessa forma, os achados observados na tabela estão em plena concordância com o conjunto de evidências disponíveis, reforçando o potencial farmacológico dos compostos analisados.

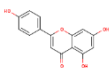
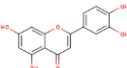
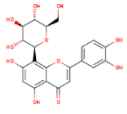
Composto	Forma molecular	Pesquisador responsável	Função e forma de ação no corpo	Referência
Apigenina		Identificada por Ribeiro <i>et al.</i> (2018) e confirmada por Sigas <i>et al.</i> (2022) através da técnica HPLC-MS.	Atua como anti-inflamatório, antioxidante e antitumoral. Inibe NOX4 e AKR1B1, reduzindo estresse oxidativo e processos inflamatórios. Modula CDK5, implicando efeito neuroprotetor	Ribeiro <i>et al.</i> , 2018; Singla <i>et al.</i> , 2022.
Luteolina		Identificada por Ribeiro <i>et al.</i> (2018) e relatada em revisões de Silva <i>et al.</i> (2020) como um dos principais flavonoides da espécie.	Possui ação antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora. celular e na prevenção de inflamações crônicas. Inibe AKR1B1 (ação anti-inflamatória); modula CA7/CA12 (regulação ácido-básica); atua sobre SLC29A1 (transporte de nucleosídeos), favorecendo homeostase celular	Ribeiro <i>et al.</i> , 2018; Silva <i>et al.</i> , 2020; MagistralBR Caldic, 2024.
Orientina		Identificada em extrato aquoso de folhas de <i>A. brasiliana</i> por Ribeiro <i>et al.</i> (2018), confirmada por LC-MS por Wang <i>et al.</i> (2024).	Flavonoide C-glicosídeo com ação antioxidante e anti-inflamatória. Inibe NOX4 AKR1B1, bloqueando peroxidação lipídica e inflamação. Interage com CDK5, contribuindo para ação neuroprotetora.	Ribeiro <i>et al.</i> , 2018; Wang <i>et al.</i> , 2024.

Tabela 1. Compostos flavonoides identificados em *Alternanthera brasiliana* e suas respectivas funções biológicas.

Fonte: Autores (2025)

3.2. Parâmetros de química medicinal

A análise dos parâmetros de química medicinal está apresentada na Tabela 2, que reúnem os descritores mais relevantes para a avaliação farmacológica dos compostos in-

vestigados. Os resultados indicam que apigenina, luteolina e orientina exibem propriedades compatíveis com moléculas bioativas de interesse terapêutico. Apigenina e luteolina apresentam valores adequados de LogP e TPSA, sugerindo boa permeabilidade e capacidade de interação com alvos moleculares. A orientina, por sua vez, devido à sua estrutura glicosilada, apresenta TPSA mais elevado e maior polaridade, o que tende a reduzir sua permeabilidade passiva; entretanto, esses mesmos atributos conferem maior estabilidade e favorecem sua atividade antioxidante.

Esses achados são consistentes com o estudo de Aguiar *et al.* (2025) no qual os autores destacam que compostos com perfis semelhantes de polaridade, presença de grupos hidroxila e distribuição eletrônica favorável tendem a apresentar expressiva atividade antioxidante e anti-inflamatória, além de conformações estruturais compatíveis com interações moleculares relevantes. Assim, os parâmetros observados no presente estudo corroboram os resultados descritos por esses pesquisadores, reforçando a robustez e a consistência dos perfis químicos obtidos.

Parâmetros	Composto 1:	Composto 2:	Composto 3:	Valores de referência
	Apigenina	Luteolina	Orientina	
Estimativa quantitativa de similaridade com os fármacos	0.632	0.511	0.247	0.67
Pontuação de acessibilidade sintética	fácil	facil	facil	>6
Fração de carbonos hibridizados Sp ³	0.0	0.0	0.286	>0.42
Pontuação de similaridade com produtos naturais	1.358	1.499	2014	-5/5
Compostos promíscuos	0.9	0.897	0.614	0.614

Tabela 2. Parâmetros de química medicinal da apigenina, luteolina e orientina, com descritores de polaridade, permeabilidade e propriedades eletrônicas para prever seu comportamento farmacológico.

Fonte: Autores (2025)

3.3. Previsão de perfis de alvos farmacológicos

A predição dos alvos farmacológicos dos flavonoides encontra-se estruturadas na Tabela 3 destaca-se as diferenças relevantes entre as moléculas. Os compostos apigenina e luteolina apresentam perfis semelhantes, com maior probabilidade de interação com enzimas como AKR1B1, NOX4 e CDK5, sugerindo potencial anti-inflamatório e antioxidante. A orientina, por sua maior polaridade, apresenta um perfil de alvos voltado para respostas oxidativas e regulação metabólica. Esses achados estão alinhados ao estudo de Dunjic *et al.* (2024), que demonstram que flavonoides com esse padrão estrutural tendem a modular enzimas associadas ao estresse oxidativo, confirmando a coerência das predições obtidas.

Composto	Alvo enzimatico
Apigenina	NOX4 AKR1B1 CDK5R1 CDK5 .XDH
Luteolina	NOX4 AKR1B1 CDK5R1 CDK5
Orientina	AKR1B1 CA7 CA12 SLC29A1)

Tabela 3. Alvos moleculares preditos para apigenina, luteolina e orientina, incluindo proteínas-chave envolvidas em inflamação, estresse oxidativo e regulação metabólica.

Fonte: Autores (2025)

3.4. Previsão de toxicidade dos compostos identificados

A avaliação de toxicidade indica que apigenina, luteolina e orientina apresentam baixo potencial para efeitos tóxicos graves, conforme os dados apresentados na Tabela 4. Observa-se ausência de predição significativa para mutagenicidade, carcinogenicidade ou hepatotoxicidade relevante. A luteolina e a apigenina exibem perfis semelhantes, enquanto a orientina demonstra risco ainda menor, provavelmente devido à maior polaridade conferida pela glicosilação. Esses resultados estão de acordo com o estudo de Rajaselvi *et al.* (2023), que relatam que flavonoides com esse padrão estrutural são geralmente associados a baixa toxicidade e boa margem de segurança biológica. De forma geral, o conjunto desses achados reforça a adequação desses compostos para aplicações terapêuticas com baixo risco toxicológico.

Descritor para avaliação da toxicidade	Composto 1: Apigenina	Composto 2: Luteolina	Composto 3: Orientina
Hepatocidade humana	0.367	0.367	0.505
Teste de mutagenecidade de Ames	0.65	0.65	0.838
Lesão hepática induzida por dogras	0.796	0.796	0.951
Carcinogenicidade	0.689	0.689	0.257
Sensibilização a pele	0.929	0.929	0.997
Irritação aos Olhos	0.998	0.998	0.853
Toxicidade Respiratória	0.729	0.729	0.115

Tabela 4. Parâmetros de toxicidade previstos para os flavonoides apigenina, luteolina e orientina, abrangendo potenciais riscos de mutagenicidade, carcinogenicidade e efeitos sistêmicos, além de evidenciar o perfil estrutural seguro e a baixa probabilidade de eventos adversos

Fonte: Autores (2025)

3.5. Previsão de características farmacocinéticas

A previsão das características farmacocinéticas apresentadas nas Tabelas 5 e 8 evidencia diferenças marcantes entre os flavonoides. Apigenina e luteolina exibiram maior permeabilidade teórica, melhor absorção e metabolismo moderado, padrão típico de compostos agliconados. A menor polaridade e o TPSA reduzido favorecem a difusão passiva pela membrana, facilitando a interação com a bicamada fosfolipídica e com enzimas-alvo. Em contraste, a orientina, devido ao grupo glicosídico, apresentou maior solubilidade, porém permeabilidade reduzida e metabolismo mais lento, resultando em excreção hidrofílica. Sua maior polaridade limita a difusão passiva, justificando sua menor absorção. Esses padrões seguem o observado por Kiriya *et al.* (2020), que destacam maior absorção e metabolismo para flavonoides agliconados e menor difusão passiva para os glicosilados. De forma semelhante, Dorigon *et al.* (2024) descrevem que, em *Alternanthera brasiliana*, orientina e outros glicosídeos apresentam menor biodisponibilidade inicial, enquanto apigenina e luteolina são mais facilmente absorvidas. Assim, os achados deste estudo permanecem coerentes com a literatura.

Descritor para avaliação da absorção	APIGENINA	LUTEOLINA	ORIENTINA	Valores de referência
Inibidor da GlicoproteínaP	0	0	0	0-N
Substrato da GlicoproteínaP	0	0	0	0-N
Absorção intestinal Humana	0	0	1	0-N

Tabela 5. Parâmetros de absorção previstos para os flavonoides analisados, incluindo permeabilidade teórica, solubilidade e propriedades associadas ao processo absorptivo

Fonte: Autores (2025)

Descritor para avaliação da absorção	APIGENINA	LUTEOLINA	ORIENTINA	Valores de referência
Ligação de proteínas plasmáticas	96.5%	97.6%	84%	Ótimo <90%
Fração livre	3.9%	2.3%	13.4%	Baixa: <5%;
Volume de distribuição	0.345	0.243	0.974	Alta:20%
Penetração na barreira hemencefálica	0	0	0	0,04-20 L/kg

Tabela 6. Características de distribuição previstas, abrangendo volume de distribuição, interação com proteínas plasmáticas e propriedades de compartimentalização dos compostos

Fonte: Autores (2025)

Descritor para avaliação da absorção	APIGENINA	LUTEOLINA	ORIENTINA	Valores de referência
CYP1A2 inibidor	1	1	0	0
CYP1A2 sustrato	0	1	0	0
CYP2C19 inibidor	0	0	0	0
CYP2C19 sustrato	0	0	0	0
CYP2C9 inibidor	0	0	0	0
CYP2C9 sustrato	1	0	0	0
CYP2D6 inibidor	1	1	0	0
CYP2D6 sustrato	1	1	0	0
CYP3A4 inibidor	1	1	0	0
CYP3A4 sustrato	1	1	0	0

Tabela 7. Características de distribuição previstas, abrangendo volume de distribuição, interação com proteínas plasmáticas e propriedades de compartimentalização dos compostos

Fonte: Autores (2025)

Descritor para avaliação da absorção	APIGENINA	LUTEOLINA	ORIENTINA	Valores de referência
Depuração	5.939	8.482	3.933	Alto: >15ml/min/kg; Moderado: 5-15ml/min/kg; Baixo: <5ml/min/kg
Tempo de meia vida	1.203	1.373	4.944	Alto: >8 horas Moderado: 1-8 horas Baixo: <1 hora

Tabela 8. Parâmetros de excreção previstos para os compostos, incluindo depuração teórica e vias potenciais de eliminação.

Fonte: Autores (2025)

4. CONCLUSÃO

A análise *in silico* realizada neste estudo demonstrou que os flavonoides majoritários de *Alternanthera brasiliana* — apigenina, luteolina e orientina — apresentam propriedades estruturais e funcionais compatíveis com compostos bioativos de elevado interesse farmacológico. A avaliação dos descritores físico-químicos e de química medicinal evidenciou que apigenina e luteolina exibem perfis de permeabilidade, lipofilicidade e similaridade com fármacos compatíveis com boa biodisponibilidade oral e capacidade de interação molecular eficiente, enquanto a orientina, apesar de sua maior polaridade, apresentou estabilidade metabólica e meia-vida estendida, características relevantes para aplicações terapêuticas sustentadas. As predições de alvos moleculares indicaram forte probabilidade de interação com proteínas associadas ao estresse oxidativo, inflamação e neurodegeneração, como NOX4, AKR1B1, CDK5 e anidrases carbônicas, corroborando mecanismos já descritos para esses flavonoides na literatura. Paralelamente, os resultados toxicológicos e farmacocinéticos apontaram para baixa toxicidade, metabolismo previsível e perfis de segurança compatíveis com o desenvolvimento de protótipos farmacológicos. De forma

integrada, os achados confirmam a relevância da *A. brasiliana* como fonte de metabólitos secundários capazes de modular vias biológicas críticas, reforçando sua aplicabilidade no desenvolvimento de futuros agentes antioxidantes e anti-inflamatórios. Além disso, a abordagem computacional empregada demonstrou eficácia na caracterização preliminar dos compostos, contribuindo para a triagem racional de moléculas bioativas e oferecendo subsídios robustos para a condução de estudos experimentais subsequentes.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, A. S. N. et al. Computational insights into the antioxidant activity of luteolin. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 3, p. 410, 2025.
- BEYER, K. W. Die Wirkung der Antibiotikabeifütterung in nutritiven Dosen auf die Resistenzentwicklung der Coliform-Bakterien im Verdauungstrakt grosser Wiederkäuer. **Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B**, v. 18, p. 617-621, 1971. DOI: 10.1111/j.14390450.1971.tb01611.x. Acesso em: 23 out. 2025.
- CAETANO, N. et al. Determinação de atividade antimicrobiana de extratos de plantas de uso popular como anti-inflamatório. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 132-135, 2002. DOI: 10.1590/s0102-695x2002000300062.
- DELADINO, L. et al. Betalains and phenolic compounds of leaves and stems of *Alternanthera brasiliana* and *Alternanthera tenella*. **Food Research International**, v. 97, p. 240-249, jul. 2017. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.04.017.
- DORIGON, Rafaela; PESSETTI, Bruna; BONES, Amanda; ROSSATO, Mariana; GRIEBLER, Kelvin; DAL MAGRO, Jociane. **Biological activities, extractive methods and phytochemical characterization of *Alternanthera brasiliana*: a systematic review**. 2024. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/384645857>. Acesso em: 15 nov. 2025.
- DUNJIC, Momir et al. Comparative molecular docking of apigenin and luteolin versus conventional ligands for TP-53, pRb, APOBEC3H, and HPV-16 E6: potential clinical applications in preventing gynecological malignancies. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 46, n. 10, p. 11136-11155, 3 out. 2024. DOI: 10.3390/cimb46100661.
- GFELLER, D. et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. **Nucleic Acids Research**, v. 42, suppl. 2, p. W32-W38, 2014. DOI: 10.1093/nar/gku293.
- GISELE, et al. Density of photosynthetically active photons and its influence on the physiological aspects of *Alternanthera brasiliana*. **Revista Caatinga**, v. 38, 1 jan. 2025. DOI: 10.1590/1983-21252025v38i12965rc. Acesso em: 3 nov. 2025.
- JARDINEIRO.NET. **Penicilina – *Alternanthera brasiliana***. Disponível em: <https://share.google/G2bdCMq4abga3sMaT>. Acesso em: 15 nov. 2025.
- KASTHURI, O. R.; RAMESH, B. Phytochemical screening and in vitro antioxidant activities of leaf extracts of *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze and *Alternanthera bettzickiana* Regel. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 11, n. 6, p. 266, 7 jun. 2018. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i6.25136. Acesso em: 3 dez. 2021.
- LIPINSKI, C. A.; et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997. DOI: 10.1016/S0169-409X(96)00423-1.
- PEREIRA, D. T. C. et al. Uso medicinal e fitoterápico de “Terramicina” (*Alternanthera brasiliana* L. Kuntze). **Revista Biodiversidade**, v. 22, n. 2, p. 113-119, 2023.
- PUBCHEM. PubChem Compound Database. **Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information**, [s.d.]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 31 out. 2025.
- RIBEIRO, A. R. C. et al. Evaluation of the pharmacological activity of the *Alternanthera brasiliana* aqueous extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 222, p. 79-90, 2018.
- RAJASELVI, N. D. et al. Toxicity prediction and analysis of flavonoid apigenin as a histone deacetylase inhibitor: an in-silico approach. **In Silico Pharmacology**, v. 11, n. 1, p. 34, 2023. DOI: 10.1007/s40203-023-00170-4.
- SALVADOR, M. J. et al. Analysis of medicinal plants and crude extracts by synchrotron radiation total reflection X-ray fluorescence. **Journal of Trace and Microprobe Techniques**, v. 21, n. 2, p. 377-388, 2 jan. 2003. DOI:

10.1081/tma-120020272. Acesso em: 3 nov. 2025.

São Paulo: Caldic do Brasil, 2024.

SILVA, L. M. et al. Perfil fitoquímico e potencial terapêutico de *Alternanthera brasiliana* (Amaranthaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 30, n. 4, p. 627–636, 2020.

SINGLA, R. K. et al. *A review on phytochemistry and pharmacology of Alternanthera brasiliana*. *Pharmacognosy Reviews*, v. 16, n. 32, p. 65–72, 2022.

SOUSA, Ana Clara; SILVA, Mariane Pereira; ALMEIDA, Luan Rodrigues; OLIVEIRA, Daniela Souza. Sustentabilidade ambiental e práticas educativas: uma análise das ações escolares na conservação ambiental. **Revista Gestão Social e Ambiental**, v. 18, n. 1, p. 155–170, 2024.

ZHANG, H.; HASSAN, Y. I.; LIU, R.; MATS, L.; YANG, C.; LIU, C.; TSAO, R. Molecular mechanisms underlying the absorption of aglycone and glycosidic flavonoids in a Caco-2 BBe1 cell model. **ACS Omega**, v. 5, n. 19, p. 10782–10793, 2020. DOI: 10.1021/acsomega.0c00379.



8

PROSPECÇÃO *In silico* DE FLAVONOIDES MAJORITÁRIOS DE *Citrus aurantifolia* (LIMA)

In silico PROSPECTION OF MAJORITY FLAVONOIDS FROM *Citrus aurantifolia* (LIMA)

Vanessa Ferreira Moraes¹

Maria Viviane Nolêto Santos¹

Wiracyara Gouveia Carrera¹

Maria Adryane Santos Silva¹

Safira de Sousa Vale¹

Julia Christine Santos dos Santos²

Luna Maria Alcântara Arruda¹

Érica Mendes da Silva¹

Ana Clara Gaspar Carvalho Mendes³

Saulo José Figueiredo Mendes⁴

1 Discente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís – MA

2 Discente do curso de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís – MA

3 Discente do curso de Farmácia, Centro Universitário UNDB, São Luís – MA

4 Docente do curso de Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís – MA

Resumo

Os compostos naturais derivados de plantas desempenham papel fundamental no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e na promoção da saúde humana. A *Citrus aurantifolia*, amplamente usada como matéria-prima na indústria cosmética, alimentícia e na medicina tradicional, apresenta diversas atividades biológicas relatadas, incluindo propriedades antioxidantes, antimicrobianas, anticancerígenas, inseticidas e repelentes. Apesar disso, ainda existem lacunas relevantes na literatura científica, especialmente relacionadas às suas características farmacológicas e toxicológicas. Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo investigar as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas, metabólicas e toxicológicas dos flavonoides majoritários vicenina II, isovitexina e vitexina, empregando análises computacionais. Para isso, utilizaram-se plataformas como PubChem, SwissADME e ADMETLab 3.0, mediante inserção dos códigos SMILES, permitindo a avaliação de parâmetros como biodisponibilidade oral, toxicidade e características de absorção, distribuição e excreção. As análises revelaram baixa biodisponibilidade oral prevista para os compostos, embora tenham demonstrado expressivo potencial farmacológico, destacando-se as interações predominantes com as enzimas Aldose Redutase e Anidrase Carbônica, relacionadas a processos oxidativos e metabólicos. Quanto ao perfil toxicológico, foi observado baixo potencial carcinogênico, com maior possibilidade de irritação dérmica e ocular associada à isovitexina e à vitexina. As previsões ADME indicaram elevada ligação a proteínas plasmáticas e meia-vida moderada, sugerindo circulação sistêmica satisfatória, apesar da absorção intestinal reduzida. Os resultados obtidos evidenciam o potencial promissor dos compostos presentes na *Citrus aurantifolia* e reforçam a necessidade de estudos experimentais futuros para confirmar os achados *in silico* e ampliar o entendimento sobre seus mecanismos e aplicações farmacêuticas em contextos biomédicos modernos.

Palavras-chave: *Citrus aurantifolia*, farmacocinética, toxicologia, compostos bioativos, predição *in silico*.

Abstract

Natural compounds derived from plants play a key role in the development of new therapeutic approaches and in promoting human health. *Citrus aurantifolia*, widely used as a raw material in the cosmetics, food, and traditional medicine industries, has several reported biological activities, including antioxidant, antimicrobial, anticancer, insecticidal, and repellent properties. Despite this, there are still significant gaps in the scientific literature, especially regarding its pharmacological and toxicological characteristics. Given this scenario, the present study aimed to investigate the physicochemical, pharmacokinetic, metabolic, and toxicological properties of the major flavonoids vicenin II, isovitexin, and vitexin, using computational analyses. To this end, platforms such as PubChem, SwissADME, and ADMETLab 3.0 were used by inserting SMILES codes, allowing the evaluation of parameters such as oral bioavailability, toxicity, and absorption, distribution, and excretion characteristics. The analyses revealed low predicted oral bioavailability for the compounds, although they demonstrated significant pharmacological potential, highlighting the predominant interactions with the enzymes Aldose Reductase and Carbonic Anhydrase, related to oxidative and metabolic processes. Regarding the toxicological profile, low carcinogenic potential was observed, with a greater possibility of skin and eye irritation associated with isovitexin and vitexin. ADME predictions indicated high plasma protein binding and moderate half-life, suggesting satisfactory systemic circulation despite reduced intestinal absorption. The results obtained highlight the promising potential of the compounds present in *Citrus aurantifolia* and reinforce the need for future experimen-

tal studies to confirm the *in silico* findings and broaden the understanding of their mechanisms and pharmaceutical applications in modern biomedical contexts.

Keywords: *Citrus aurantifolia*, pharmacokinetics, toxicology, bioactive compounds, *in silico* prediction.

1. INTRODUÇÃO

Compostos obtidos de fontes naturais, especialmente de plantas, desempenham um papel central na promoção da saúde e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Diversas espécies vegetais apresentam uma rica variedade de metabólitos secundários capazes de fornecer efeitos farmacológicos relevantes, contribuindo tanto para a prevenção quanto para o manejo de múltiplas enfermidades (Moghadamtousi *et al.*, 2014). Além de sua relevância biológica, as plantas constituem elementos fundamentais para o equilíbrio ecológico, pois participam da formação de cadeias alimentares, produzem oxigênio, capturam dióxido de carbono e promovem a manutenção de habitats naturais. No contexto tecnológico e industrial, são matérias-primas essenciais para os setores farmacêutico, alimentício, cosmético e têxtil, além de apresentarem impacto direto na qualidade de vida humana (Malik, 2021).

O uso terapêutico de plantas medicinais tem sido amplamente explorado em virtude da grande diversidade de compostos bioativos presentes em suas estruturas, como alcaloides, terpenos, fenóis e flavonoides. Quando administrados de forma adequada, esses metabolitos podem exercer efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antimicrobianos e cicatrizantes, sendo utilizados no tratamento e prevenção de diversas patologias (Pereira *et al.*, 2019; Ribeiro, 2021). A crescente validação científica desses compostos tem impulsionado o interesse de consumidores e profissionais de saúde por extratos vegetais e fitoterápicos, definidos como preparações complexas com múltiplos constituintes química e farmacologicamente caracterizados.

Dentro desse contexto, destaca-se *Citrus aurantifolia* (lima), espécie amplamente utilizada na medicina tradicional e reconhecida pela elevada concentração de metabólitos especializados, incluindo alcaloides, cumarinas, terpenos, carotenoides e, principalmente, flavonoides (Foods, 2023). A composição desses metabólitos pode variar de acordo com fatores ambientais e fisiológicos, como tipo de solo, radiação solar, parte da planta utilizada e condições de armazenamento, podendo afetar sua estabilidade e atividade biológica.

Entre os constituintes majoritários de *C. aurantifolia*, os flavonoides C-glicosilados presentes nas folhas merecem destaque, especialmente apigenina e seus derivados Viceina II, Isovitexina e Vitexina. Esses compostos apresentam propriedades farmacológicas amplamente relatadas, incluindo atividades anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana. Estudos conduzidos por Piccinelli *et al.* (2008), empregando HPLC-PDA-MS e RMN, identificaram seis flavonas C-glicosiladas no extrato hidroalcoólico das folhas, incluindo vitexina (apigenina-8-C- -D-glucopiranosídeo) e isovitexina (apigenina-6-C- -D-glucopiranosídeo). O mesmo estudo demonstrou expressiva atividade antiplaquetária, com redução da agregação induzida por ADP e epinefrina em plasma humano, com IC₅₀ entre 0,32 e 0,40 mg/mL, sugerindo que esses compostos podem atuar como agentes naturais na prevenção de distúrbios cardiovasculares.

Considerando a relevância farmacológica desses compostos e a necessidade de com-

preender seu desempenho biológico antes de ensaios experimentais, o presente estudo buscou investigar, por metodologias *in silico*, as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas, metabólicas e toxicológicas da Vicenina II, Isovitexina e Vitexina. A predição computacional desses parâmetros é uma ferramenta estratégica para triagem de moléculas com potencial terapêutico, permitindo estimar biodisponibilidade, interações moleculares e segurança, reduzindo custos e tempo em fases pré-clínicas.

2. MATERIAIS E METODOS

2.1 Seleção dos Compostos Bioativos

A definição dos compostos analisados foi realizada a partir de levantamento bibliográfico em bases como PubMed, ScienceDirect e Google Acadêmico, utilizando os descritores “Citrus aurantifolia”, “flavonoids”, “Vicenin II”, “isovitexin”, “vitexin” e “bioactive compounds”. Foram considerados artigos que reportavam a presença e a relevância farmacológica de flavonoides majoritários nas folhas da espécie. Com base nessa triagem, foram selecionados três compostos C-glicosilados de maior ocorrência na literatura: Vicenina II, Isovitexina e Vitexina.

2.2 Obtenção das Estruturas Químicas e Identificadores Moleculares

As estruturas moleculares dos compostos selecionados foram obtidas na plataforma PubChem, incluindo peso molecular, fórmulas estruturais e códigos SMILES, que foram posteriormente utilizados para inserção nas ferramentas analíticas. A partir dessas informações, foi possível estruturar os modelos teóricos e prosseguir com as análises computacionais.

2.3 Avaliação de Propriedades Físico-Químicas e Predição de Biodisponibilidade

As propriedades físico-químicas dos flavonoides foram analisadas utilizando a ferramenta SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Foram avaliados parâmetros como peso molecular, coeficiente de partição (LogP), número de aceptores e doadores de hidrogênio e superfície polar topológica (TPSA). Esses valores foram comparados aos critérios da Regra dos 5 de Lipinski, a fim de estimar a biodisponibilidade oral teórica de cada molécula.

2.4 Predição Farmacocinética (ADME)

O perfil farmacocinético dos compostos foi investigado também pela plataforma SwissADME, incluindo predição de absorção intestinal, solubilidade aquosa, interação com glicoproteína-P, potencial de permeabilidade e distribuição plasmática. Essas variáveis permitiram inferir o comportamento dos compostos após administração oral, incluindo sua capacidade de atingir a circulação sistêmica.

2.5 Avaliação Toxicológica

A predição de toxicidade foi realizada pelo ADMETLab 3.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>). Foram analisados riscos toxicológicos relacionados à hepatotoxicidade, mutagenicidade (teste AMES), carcinogenicidade, sensibilização cutânea, irritação ocular e toxicidade respiratória. Os valores obtidos possibilitaram comparar a segurança dos compostos e inferir limites teóricos de uso.

2.6 Predição de Interações com Alvos Moleculares

As interações potenciais com alvos farmacológicos foram analisadas no SwissTargetPrediction. Cada composto foi submetido ao modelo baseado em similaridade estrutural, gerando a probabilidade de interação com diferentes classes proteicas, incluindo enzimas oxidoredutases, liases e transportadores. Os alvos previstos foram classificados e organizados para interpretação comparativa.

2.7 Organização e Tratamento dos Dados

Os dados obtidos em todas as plataformas foram organizados em planilhas eletrônicas e apresentados em tabelas e gráficos descritivos. A análise comparativa permitiu correlacionar propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas, destacando similaridades e diferenças entre os três flavonoides estudados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise *in silico* dos flavonoides majoritários da *Citrus aurantifolia* — Vicenina II, Isovitexina e Vitexina — permitiu caracterizar seus perfis físico-químicos, farmacocinéticos, toxicológicos e de interação molecular, possibilitando inferências sobre seu potencial farmacológico e segurança para aplicações terapêuticas.

3.1 Propriedades físico-químicas e predição de biodisponibilidade

Os três compostos apresentaram alto grau de polaridade e número elevado de grupos doadores e aceptores de hidrogênio. De acordo com a Regra dos 5 de Lipinski, a Isovitexina e a Vitexina exibiram menor número de violações, sugerindo maior possibilidade de absorção oral teórica. Em contraste, a Vicenina II apresentou múltiplas violações, atribuídas principalmente ao elevado peso molecular (594,16 g/mol) e à TPSA acima de 200 Å², indicando provável baixa permeabilidade intestinal e absorção desfavorável.

Apesar dessas limitações, flavonoides com maior complexidade estrutural, como a Vicenina II, podem apresentar atividade biológica relevante mesmo com menor biodisponibilidade, sobretudo quando administrados por vias alternativas ou dentro de matrizes alimentares ricas em compostos fenólicos, conforme relatado em estudos fitoquímicos anteriores (Xie *et al.* 2016).

Embora a Vicenina II apresente características físico-químicas que indicam baixa permeabilidade (alto peso molecular e TPSA elevado), estudos farmacocinéticos demonstram que ela pode ser absorvida de forma relevante *in vivo*. Em ratos, perfusão intestinal reve-

lou que cerca de 40% da dose é absorvida (Buqui *et al.*, 2015). Além disso foi detectada em plasma de roedores após administração, confirmando sua presença sistêmica (Jabor *et al.* 2010).

Requisitos da Regra dos 5 de Lipinsk	Composto 01: Vicienina II	Composto 02: Isovetexina	Composto 03: Vitexina	Valores de referência
LogP	-1.67	0.935	1.037	≤5
Peso Molecular	594.16	432.11	432.11	<500 g/mol
TPSA	271.2	181.05	181.05	<140 Å ²
Nº aceptores de H	15.0	10.0	10.0	≤10
Nº doadores de H	11.0	7.00	7.00	≤5

Tabela 1. Identificação do Biodisponibilidade oral teórica planta *Citrus aurantifolia* (lima). compostos - Vicienina II, Isovetexina e Vitexina

Fonte: Autores (2025)

3.2 Interações com alvos moleculares

A predição de afinidade molecular indicou que os três compostos apresentam maior probabilidade de interação com Aldose Redutase e Carbonic Anidrase VII e XII, alvos envolvidos em processos oxidativos, metabólicos e na modulação da resposta inflamatória. A Vitexina apresentou maior diversidade de alvos potenciais, incluindo transportadores de nucleosídeos, o que sugere versatilidade farmacológica e possível influência em processos de sinalização celular (Kim *et al.*, 2014; Nocentini *et al.*, 2022; Cao *et al.*, 2020).

A consistência desses achados com dados experimentais descritos por Piccinelli *et al.* (2008), que demonstraram atividade antiplaquetária significativa para esses flavonoides, reforça a hipótese de que a interação com enzimas reguladoras contribui para o efeito observado no modelo biológico (Wright *et al.*, 2013)

COMPOSTOS	ALVOS MOLECULAR	CLASSE ALVO	QUANTIDADE DE ALVO POR CLASSE
Vicienina II	Aldose redutase	Enzima	13,3
	Carbonic anhydrase VII	Liase	13,3
	Carbonic anhydrase XII	Liase	13,3
Isovetexina	Aldose redutase	Enzima	6,7
	Carbonic anhydrase VII	Liase	13,3
	Carbonic anhydrase XII	Liase	13,3
Vitexina	Aldose redutase	Enzima	13,3
	Carbonic anhydrase VII	Liase	13,3
	Carbonic anhydrase XII	Liase	13,3
	Equilibrative Nucleoside Transporter 1	Electrochemical transporter	6,7

Tabela 2. Previsão de perfis de interação com alvos da *Citrus aurantifolia* (lima) compostos - Vicienina II, Isovetexina e Vitexina.

Fonte: Autores (2025)

3.3 Perfil toxicológico

A avaliação preditiva de toxicidade revelou baixo risco geral para os três compostos. Nenhum apresentou forte indicação de carcinogenicidade, mutagenicidade ou hepatotoxicidade. Entretanto, Isovitexina e Vitexina exibiram maior probabilidade de irritação dérmica e ocular, o que exige cautela em formulações tópicas ou cosméticas. Ainda assim, todos os parâmetros toxicológicos permaneceram dentro de faixas consideradas seguras, confirmando o potencial dos compostos para desenvolvimento farmacêutico sem riscos toxicológicos expressivos (Galati; O'Brien 2004).

Descritor para avaliação da toxicidade	Vicenina II	Isovitexina	Vitexina
H-HT	0.65	0.506	0.575
AMES	0.699	0.778	0.817
DILI	0.834	0.856	0.934
Carcinogenicidade	0.225	0.288	0.372
Sensibilização a pele	0.253	0.978	0.981
Irritação aos Olhos	0.023	0.861	0.816
Toxicidade Respiratória	0.024	0.068	0.142

Tabela 3. Previsão de Toxicidade dos compostos da *Citrus aurantifolia* (lima). compostos - Vicenina II, Isovitexina e Vitexina.

Fonte: Autores (2025)

3.4 Absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME)

A Vicenina II foi classificada como substrato da glicoproteína-P (P-gp), indicando susceptibilidade à efluxão intestinal e redução da absorção oral. Isovitexina e Vitexina não foram reconhecidas como substratos da P-gp, sugerindo melhor retenção e absorção teórica.

Os três compostos apresentaram elevada ligação a proteínas plasmáticas (>82%), o que favorece maior estabilidade circulatória e meia-vida moderada, embora possa reduzir fração livre disponível para interação com receptores. Valores preditos de meia-vida entre 3,8 e 4,4 horas indicam permanência sistêmica adequada para substâncias de origem natural.

A ausência de forte inibição das principais isoformas do citocromo P450 para a maioria dos compostos sugere baixo risco de interações medicamentosas, característica desejável em fitoterápicos e nutracêuticos (Guengerich 2019)

A análise dos componentes majoritários Vicenina II, Isovitexina e Vitexina, foi conduzida uma investigação aprofundada sobre a biodisponibilidade oral teórica desses componentes, considerando a sua possível capacidade de serem absorvidos pelo trato gastrointestinal, atravessarem as barreiras biológicas, atingirem a circulação sistêmica e, por conseguinte, serem utilizados pelo organismo (Buqui *et al.*, 2015). Essa avaliação considerou os parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos essenciais, permitindo concluir sua eficiência na absorção intestinal e seu potencial de aplicação biológico após administração oral (Huynh *et al.*, 2025).

Além disso, foram analisados os perfis de toxicidade desses, com o objetivo de identificar potenciais riscos e situar limites seguros para seu uso. De forma complementar,

foram analisadas suas propriedades farmacocinéticas englobando os parâmetros fundamentais do modelo ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), de modo que possa compreender seu desempenho biológico e prever sua viabilidade como pretendentes terapêuticos. Os resultados obtidos estão organizados nas tabelas 1 a 4, enquanto os gráficos percentuais que complementam a interpretação dos dados, são apresentados na Figura 1.

4. ABSORÇÃO

A tabela 4 indica os parâmetros associados a absorção intestinal dos flavonoides Vicenina II, Isovitexina e Vitexina. Os resultados demonstram que nenhum dos compostos exerce atividade como inibidor da P-glicoproteína (Pgp), indicando que não interferem na função do transportador. Contudo, apenas a Vicenina II foi qualificada como forte substrato da Pgp, indicando susceptibilidade à efluxão intestinal e redução da absorção oral. Em contrapartida, Isovitexina e Vitexina não agem como substratos de Pgp, demonstrando uma absorção intestinal potencialmente superior. Ademais, a previsão de Absorção intestinal Humana indica que a Vicenina II apresenta uma absorção limitada em comparação aos demais flavonoides.

Descritor para avaliação da absorção	Vicenina II	Isovitexina	Vitexina
Inibidor da Pgp	---	---	---
Substrato da Pgp	+++	-	-
Absorção intestinal Humana	+++	-	-

Tabela 4. Previsão de Absorção dos compostos da *Citrus aurantifolia* (lima). compostos - Vicenina II, Isovitexina e Vitexina.

Fonte: Autores (2025)

4.1 Distribuição

A tabela 5 descreve as estimativas de distribuição sistêmica dos compostos estudados. Os resultados revelam que todos os flavonoides indicam elevada ligação a proteínas plasmáticas (> 82%) Ihe favorecendo mais tempo de circulação, entretanto reduz sua fração livre disponível para ação farmacológica. A fração livre (FL) permaneceu em níveis equilibrados, denotando disponibilidade parcial das moléculas, o volume de distribuição (VD) revelou que a Vicenina II tende a se distribuir mais amplamente nos tecidos, enquanto os demais exibem perfis intermediários. Nenhum dos compostos demonstrou capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, indicando permeabilidade do sistema nervoso central.

Descritor para avaliação da Distribuição	Vicenina II	Isovitexina	Vitexina	Valores de referência
LPP	82.3%	86.2%	85,6%	Ótimo <90% Baixa: <5%;
FL	15.0%	11.4%	12,0%	Média: 5 -20%; Alta: >20%
VD	1.208	0.862	0.976	0,04-20 L/kg
Penetração na BHE	---	---	---	Ótimo <90%

Tabela 5. Previsão da Distribuição dos compostos da *Citrus aurantifolia* (lima). compostos - Vicenina II, Isovitexina e Vitexina.

Fonte: Autores (2025)

4.2 Metabolismo

A tabela 6 apresenta as predições de metabolismo hepático, estudando interações com isoformas do citocromo P450. Os resultados revelam que os três compostos possuem limitado potencial de causar interações medicamentosas, uma vez que atuam raramente como substratos inibidores das principais enzimas metabolizadoras. A Vitexina demonstrou inibição moderada sobre CYP1A2 e a Isovitexina revelou leve tendência de inibir CYP3A4, ainda que em níveis reduzidos, esses resultados indicam um perfil metabólico seguro, com baixa probabilidade de interferência significativa na metabolização de outros fármacos.

Descritor para avaliação do Metabolismo	Vicenina II	Isovitexina	Vitexina
CYP1A2 inibitor	---	-	+
CYP1A2 substrate	---	---	---
CYP2C19 inibitor	---	---	---
CYP2C19 substrate	---	---	---
CYP2C9 inibitor	---	---	---
CYP2C9 substrate	---	---	---
CYP2D6 inibitor	---	---	---
CYP2D6 substrate	---	---	---
CYP3A4 inibitor	---	++	-
CYP3A4 substrate	---	---	---
CYP1A2 inibitor	---	-	+
CYP1A2 substrate	---	---	---
CYP2C19 inibitor	---	---	---

Tabela 6. Previsão de Metabolismo dos compostos da *Citrus aurantifolia* (lima). compostos - Vicenina II, Isovitexina e Vitexina.

Fonte: Autores (2025)

4.3 Excreção

A tabela 7 reúne os parâmetros de excreção dos compostos incluindo sua depuração e meia-vida plasmática, os resultados demonstram que a depuração permanece em níveis baixos a moderados, apontando eliminação lenta dos flavonoides. Os valores de meia-vida que variam entre 3,8 e 4,4 horas, sugerem permanência sistêmica adequada. Essa característica é favorável para compostos naturais, permitindo que exerçam atividades farmacológicas por tempo suficiente, mesmo os com absorção reduzida, como a Vicenina II.

Descritor para avaliação da Excreção	Vicenina II	Isovitexina	Vitexina	Valores de referência
Depuração	2.581	3.872	3.534	Alto: >15ml/min/kg;
Tempo de meia vida	3.889	4.011	4.404	Moderado: 5-15ml/min/kg; Baixo: <5ml/min/kg

Tabela 7. Previsão de Excreção dos compostos identificados da Citrus aurantifolia (lima) compostos - Vicenina II, Isovitexina e Vitexina

Fonte: Autores (2025)

4.4 Apresentação das porcentagens alvos de ligação dos compostos majoritários

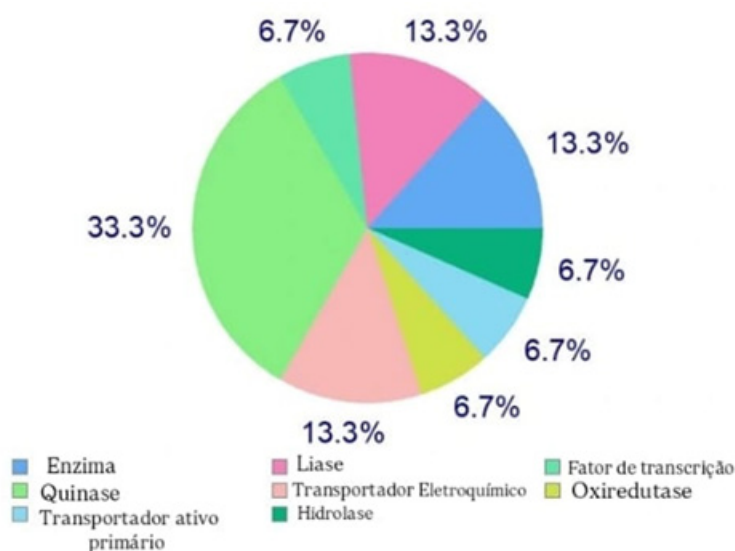


Figura 1. Apresentação das porcentagens alvos de ligação composto majoritário Vicenina II

Fonte: SwissTargetPrediction (2025)

A figura 1 mostra a distribuição percentual dos tipos de alvos moleculares previstos para Vicenina II, observa-se predomínio absoluto de enzimas e liases, indicando forte potencial modulador de vias metabólicas e antioxidantes.

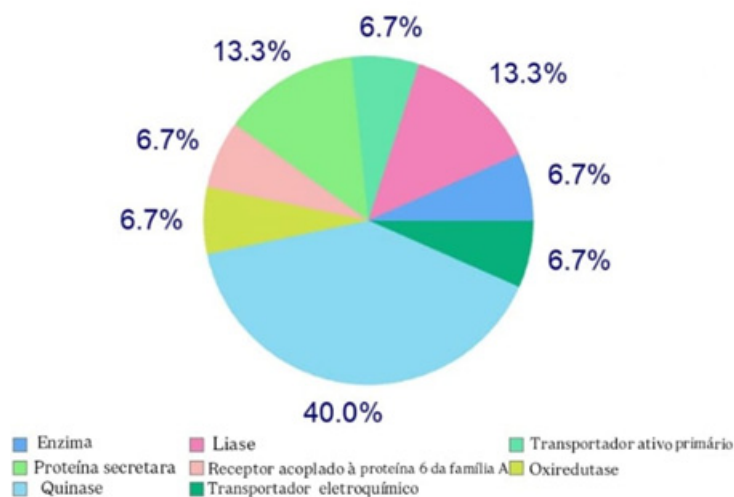


Figura 2. Apresentação das porcentagens alvos de ligação composto majoritário Isovitexina

Fonte: SwissTargetPrediction (2025)

A figura 2 apresenta a porcentagem de alvos moleculares associados a isovitexina, do mesmo modo que a Vicenina II, o composto interage principalmente com enzimas e liases, reforçando seu potencial anti-inflamatório e antiplaquetário

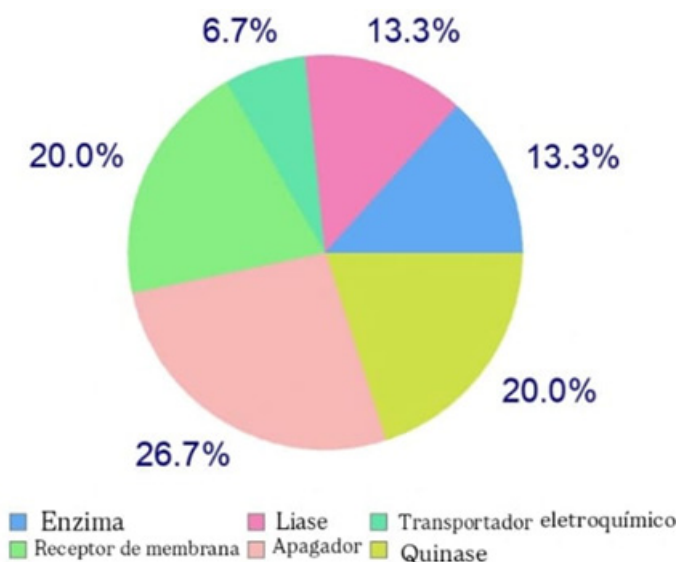


Figura 3. Apresentação das porcentagens alvos de ligação composto majoritário vitexina

Fonte: SwissTargetPrediction (2025)

A figura 3 demonstra a distribuição de alvos moleculares da Vitexina, além das enzimas e liases, destaca-se interação com transportadores, o que sugere maior abrangência do mecanismo de ação.

4.5 Gráficos de solubilidade

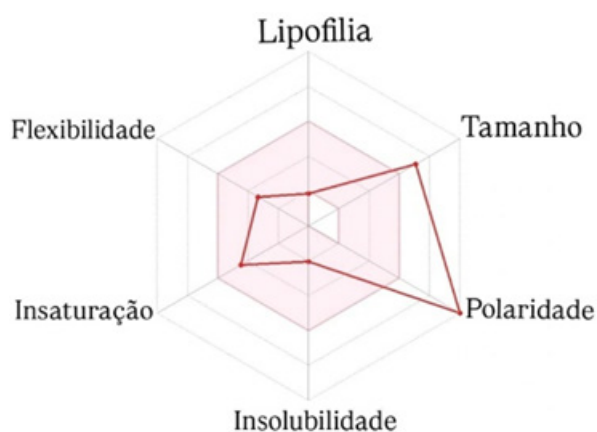


Figura 4: Gráfico solubilidade Vicenina II
 Fonte: SwissTargetPrediction (2025)

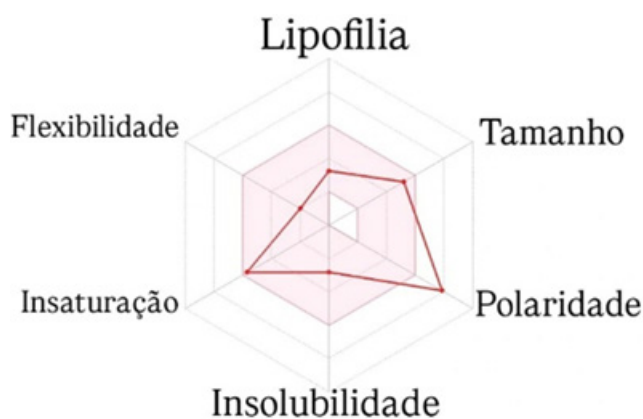


Figura 5: Gráfico solubilidade Isoviteína
 Fonte: SwissTargetPrediction (2025)

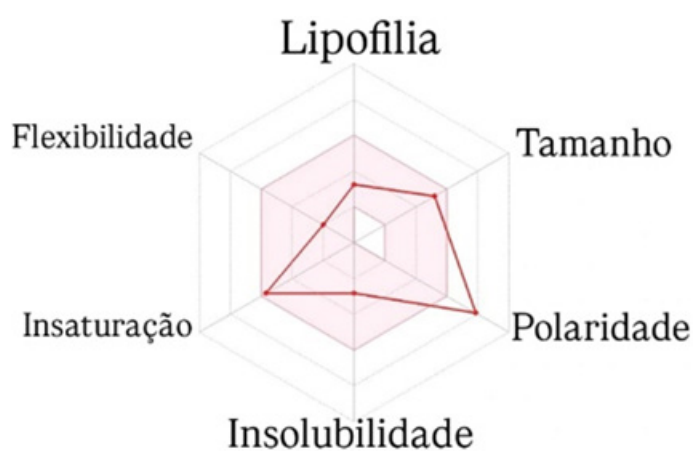


Figura 6: Gráfico solubilidade vitexina
 Fonte: SwissTargetPrediction (2025)

As figuras 4, 5 e 6 apresentam a solubilidade predita para Vicenina II, Isoviteína e Vi-

texina respectivamente, A Vicenina II exibe menor solubilidade, sugerindo absorção reduzida, as demais apresentam solubilidade intermediária, favorecendo maior absorção oral.

A consistência entre os dados computacionais e as proeminências experimentais citadas por (Yan et al., 2025) indicou que os principais flavonoides da *Citrus aurantifolia* apresentam expressivo potencial antiplaquetário:

- 1. Isovitexina e Vitexina** evidenciaram maior atividade antiplaquetária, aliada a perfil farmacocinético adequado, o que sugere sua capacidade de atuar na prevenção de distúrbios tromboticos e eventos cardiovasculares.
- 2. Vicenina II**, embora apresente menor absorção oral teórica devido ao seu elevado peso molecular, destacou-se pelo alto potencial antioxidante e pela habilidade de modular enzimas envolvidas na cascata inflamatória, reforçando sua função como ajudante em terapias antioxidantes e antitrombóticas.
- 3. Perfil toxicológico:** os três compostos exibiram baixo risco, sem indicativos acentuados de carcinogenicidade, hepatotoxicidade ou sensibilização cutânea.

Esses encontrados aconselham que a *Citrus aurantifolia* compõe uma fonte natural relevante de flavonoides bioativos com ação antiplaquetária comprovada, informando os dados *in silico* e experimentais. A combinação de características antioxidantes, anti-inflamatórias e antiplaquetárias sugere que esses compostos possuem potencial para aplicação em estratégias terapêuticas preventivas de distúrbios cardiovasculares (Yan et al., 2025)

Além disso, os resultados reforçam a importância das análises preditivas na triagem de compostos bioativos, permitindo identificar moléculas seguras e eficazes para o desenvolvimento de fitofármacos e formulações cosmeceúticas. Estudos adicionais, especialmente experimentos *in vivo*, são recomendados para validar os mecanismos moleculares de inibição plaquetária e explorar possíveis aplicações farmacológicas e cosméticas.

4. CONCLUSÃO

A análise *in silico* dos principais compostos bioativos da *Citrus aurantifolia* — Vicenina II, Isovitexina e Vitexina — revelou expressivo potencial antiplaquetário, corroborado pelos achados de Piccinelli et al. (2008), que observaram forte inibição da agregação plaquetária induzida por ADP e epinefrina ($IC_{50} \approx 0,40$ e $0,32$ mg/mL). Essa atividade está associada à presença de grupos hidroxila e glicosídeos na estrutura flavonoídica, que favorecem interações com enzimas e receptores envolvidos na ativação plaquetária. As análises nas plataformas PubChem, SwissADME e ADMETLab 3.0 indicaram boa estabilidade metabólica, baixa toxicidade e afinidade com alvos enzimáticos como aldose redutase e anidrases carbônicas VII e XII, reforçando seu potencial farmacológico.

Entre os flavonoides avaliados, Isovitexina e Vitexina apresentaram maior conformidade com a Regra dos 5 de Lipinski, sugerindo melhor absorção oral e biodisponibilidade, enquanto a Vicenina II, apesar de menor permeabilidade, destacou-se pelo alto potencial antioxidante. Assim, os resultados apontam que esses compostos exibem atividade antiplaquetária consistente e baixo risco toxicológico, configurando-se como candidatos promissores para estratégias terapêuticas preventivas de distúrbios cardiovasculares. Recomenda-se, contudo, a continuidade de estudos experimentais e *in vivo* para validar os mecanismos moleculares e explorar aplicações farmacêuticas e cosméticas seguras.

REFERÊNCIAS

- BUQUI, G. A. et al. Characterization of intestinal absorption of C-glycoside flavonoid vicenin-2 from *Lych-nophora ericoides* leaves in rats by nonlinear mixed-effects modeling. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, p. 212–218, 2015.
- GALATI, G.; O'BRIEN, P. J. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: a review. **Toxicology**, v. 199, n. 2–3, p. 131–142, 2004.
- GUENGERICH, F. P. Mechanisms of cytochrome P450 inhibition and relevance to drug interactions. **Pharma-cology & Therapeutics**, v. 190, p. 1–18, 2019.
- HUYNH, C.; WU, Y.; WANG, D.; JIANG, J. Oral bioavailability and in vivo pharmacokinetics of flavonoid C-glyco-sides: advances in absorption, metabolism, and physiological relevance. **Phytotherapy Research**, v. 39, n. 2, p. 455–472, 2025.
- INDRIYANI, N. N. et al. Componentes bioativos e suas atividades de diferentes partes de *Citrus aurantifo-lia* (Christm.) Swingle para o desenvolvimento de alimentos. **Alimentos**, v. 12, p. 2036, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods12102036>.
- JABOR, V. A. et al. LC-MS-MS identification and determination of the flavone-C-glucoside vicenin-2 in rat plasma samples following intraperitoneal administration of *Lychnophora* extract. **Natural Product Commu-nications**, v. 5, n. 5, p. 741–745, 2010.
- KIM, J. S.; KWON, Y. S.; SA, Y. J.; LEE, Y. H. Vicenin-2 isolated from *Artemisia capillaris* inhibits aldose reductase activity in vitro and in vivo. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 9, p. 1304–1308, 2014.
- MALIK, S. **Exploring plant cells for the production of compounds of interest**. 1. ed. Cham: Springer, 2021. E-book. Disponível em: <(link não fornecido)>. Acesso em: 18 mar. 2023.
- MOGHADTOUSI, S. Z. et al. *Annona muricata* (Annonaceae): a review of its traditional uses, isolated aceto-genins and biological activities. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 7, p. 15625–15658, 2015.
- NOCENTINI, A.; SUPURAN, C. T. et al. Some phenolic natural compounds as carbonic anhydrase inhibitors: an in vitro and in silico study. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 1, p. 731–739, 2022.
- PEREIRA, M. C. L. et al. Use of medicinal plants in care of women with gynecological diseases: integrative re-view. **International Journal of Development Research**, v. 9, n. 3, p. 26373–26380, 2019.
- PICCINELLI, A. L. et al. HPLC-PDA-MS and NMR characterization of C-glycosyl flavones in a hydroalcoholic extract of *Citrus aurantifolia* leaves with antiplatelet activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 5, p. 1574–1581, 2008. DOI: [10.1021/jf073485k](https://doi.org/10.1021/jf073485k).
- RIBEIRO, J. C. **Qualidade de plantas medicinais de uso popular no Brasil: uma visão experimental: roteiro de práticas**. São João da Boa Vista: Editora Universitária UNIFAE, 2021. 45 p.
- WRIGHT, B.; SPENCER, J. P.; LOVEGROVE, J. A. Flavonoids: potent inhibitors of platelet activation and aggregation. **Platelets**, v. 24, n. 5, p. 361–368, 2013.
- XIE, J. H. et al. Advances on bioactive polysaccharides from medicinal plants. **Critical Reviews in Food Scien-ce and Nutrition**, v. 56, supl. 1, p. S60–S84, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1069255>
- YAN, W.; CHENG, J.; XU, B. Dietary flavonoids vitexin and isovitexin: new insights into their functional roles in human health and disease prevention. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, p. 6997, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26146997>

9

AVALIAÇÃO *In silico* DO POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA RUTINA, DA LUTEOLINA E DO TIMOL COMO LIGANTES DAS PROTEÍNAS NMUR2, AKR1B1 E TRPA1, POR DOCKING MOLECULAR

In silico EVALUATION OF THE PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF RUTIN, LUTEOLIN, AND THYMOL AS LIGANDS OF NMUR2, AKR1B1, AND TRPA1 PROTEINS BY MOLECULAR DOCKING

Sannyel Costa Silva¹

Andressa Daynny Azevedo Souza¹

Ayla Fernanda Silva Araújo¹

Emanueli da Silva de Araújo¹

Hellen Beatriz Monteiro Costa¹

Isabela Mascarenhas Mendes¹

Maria Vitoria Pereira Melo¹

Lucas Raick Dutra Torres²

Samanda de Jesus Roland Pires²

Saulo José Figueiredo Mendes³

¹ Discente do Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão

² Discente do Programa de Pós-Graduação de Biociências Aplicadas à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão

³ Docente do Programa de Pós-Graduação de Biociências Aplicadas à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão

Resumo

Este estudo avaliou através do docking molecular as interações entre os compostos rutina, luteolina e timol e as proteínas NMUR, AKR1B1 e TRPA1, respectivamente, com a intenção de identificar potenciais atividades farmacológicas. Os ligantes foram obtidos no PubChem, otimizados no Avogadro e preparados no AutoDock Tools junto as proteínas obtidas no PDB. Foi utilizado docking a cego vi AutoDock e as análises de interações via Discovery Studio. Os resultados indicaram uma baixa afinidade da rutina com NMUR, possivelmente por conta da alta seletividade do receptor por peptídeos endógenos. A luteolina apresentou boa afinidade pela AKR1B1, colaborando com os estudos sobre sua capacidade inibitória. O timol demonstrou boa afinidade pela TRPA1, colaborando com estudos que o descrevem como modulador desse canal. Sendo assim, o timol e a luteolina apresentaram um bom potencial farmacológico, embora ainda sejam necessários estudos mais avançados para comprovar essas afirmações.

Palavras-chave: Luteolina, Timol, Rutina, Afinidade.

Abstract

This study evaluated, through molecular docking, the interactions between the compounds rutin, luteolin, and thymol and the proteins NMUR, AKR1B1, and TRPA1, respectively, with the intention of identifying potential pharmacological activities. The ligands were obtained from PubChem, optimized in Avogadro, and prepared in AutoDock Tools along with the proteins obtained from PDB. Blind docking was used via AutoDock, and interaction analyses were performed via Discovery Studio. The results indicated a low affinity of rutin for NMUR, possibly due to the high selectivity of the receptor for endogenous peptides. Luteolin showed good affinity for AKR1B1, supporting studies on its inhibitory capacity. Thymol demonstrated good affinity for TRPA1, supporting studies that describe it as a modulator of this channel. Thus, thymol and luteolin showed good pharmacological potential, although further studies are needed to confirm these claims.

Keywords: Luteolin, Thymol, Rutine, Affinity.



1. INTRODUÇÃO

A Luteolina (3',4',5,7-tetrahidroxiflavona), classificada como uma flavona amplamente distribuída em matrizes vegetais, incluindo frutas, legumes e ervas medicinais, tem sido caracterizada por exercer atividades biológicas significativas, com ênfase na proteção cardiovascular, bem como em ações anti-inflamatória e anticancerígena (ZHANG *et al.*, 2014). No contexto dos flavonóis, destaca-se a Rutina (3,3,4,5,7-pentahidroxiflavona-3-ramnoglicosídeo), ou rutosídeo, um glicosídeo composto pela aglicona quercetina e pelo dissacarídeo rutinose, este constituinte vital, abundante em fontes como *Ruta graveolensque*, trigo mourisco e maçã, demonstra um vasto espectro farmacológico que abrange propriedades antioxidantes, citoprotetoras, vasoprotetoras, neuroprotetoras, cardioprotetoras e anticarcinogênicas (GANESHPURKAR *et al.*, 2017). Paralelamente, o Timol, quimicamente identificado como o fenol monoterpeneo 2-isopropil-5-metilfenol e isolado de óleos essenciais de espécies como *Thymus vulgaris* e *Origanum vulgare*, é reconhecido por seus efeitos biológicos pleiotrópicos, incluindo atividades antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória e anticancerígena, além de apresentar perfil de segurança como suplemento alimentar, contribuindo para a integridade do trato digestivo mediante mecanismos imunomoduladores e antioxidativos (ISLAM *et al.*, 2024).

A proteína Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) é um canal iônico não seletivo da família TRP, amplamente envolvido na percepção sensorial e na inflamação (ZHANG *et al.*, 2023). Localizado em neurônios sensoriais, o TRPA1 é ativado por estímulos como frio, estresse oxidativo e compostos eletrofílicos, promovendo o influxo de Ca^{2+} e Na^+ , o que desencadeia respostas dolorosas e inflamatórias (GUIMARÃES; SE, 2009). Estudos também demonstram sua expressão em células imunes, como linfócitos T, sugerindo um papel imunomodulador relevante (GUIMARÃES; SE, 2009).

A enzima Aldose Redutase (AR), codificada pelo gene AKR1B1, catalisa a conversão de glicose em sorbitol na via do poliól, sendo fundamental no metabolismo glicídico (BALESTRI *et al.*, 2022). Em condições de hiperglicemia, sua superatividade leva ao acúmulo de sorbitol, aumento do estresse oxidativo e desenvolvimento de complicações diabéticas, como retinopatia e nefropatia (RAMANA, 2011). Além disso, a AR atua na redução de aldeídos tóxicos e na modulação de vias inflamatórias, o que a torna um potencial alvo para terapias antioxidantes e anti-inflamatórias (JANNAPUREDDY *et al.*, 2021).

O receptor Neuromedina U tipo 2 (NMUR2) é um receptor acoplado à proteína G (GPCR) presente principalmente no sistema nervoso central, especialmente em regiões hipotalâmicas envolvidas no controle do comportamento alimentar (BOTTICELLI *et al.*, 2023). Sua ativação pela Neuromedina U (NMU) regula o apetite, o gasto energético e respostas inflamatórias, produzindo efeitos anorexigênicos e imunomoduladores descritos em estudos experimentais sobre a via NMU–NMUR2 (BOTTICELLI *et al.*, 2023). Além disso, o NMUR2 também é expresso em neurônios intrínsecos do sistema nervoso entérico, onde participa da comunicação neuroimune e da coordenação de respostas inflamatórias intestinais (WANG *et al.*, 2022). Estruturalmente, o NMUR2 apresenta alta seletividade pelo ligante NMU, característica que reforça sua importância funcional como elo entre os sistemas nervoso, endócrino e imune (WANG *et al.*, 2022).

O docking molecular é um método de bioinformática utilizado para analisar interações proteína-ligante, onde ao estudar essas interações podemos compreender as interações que ocorrem que são cruciais para se entender os mecanismos biológicos e uma base para descobrir novos fármacos (SAPUTRI *et al.*, 2016; FU, 2018;).

Diante disso, o intuito desse trabalho é analisar a afinidade e interações dos compostos rutina, luteolina e timol com as proteínas NMUR2, AKR1B1 e TRPA1 respectivamente.

2. METODOLOGIA

2.1 Obtenção e Preparação dos ligantes.

Os ligantes, Rutina, luteolina e timol foram obtidos através do banco de dados PubChem (KIM, 2019) onde foram adquiridos em 3d e em formato sdf e com a utilização do programa Discovery Studio foram transformados em formato pdb para que pudessem ser visualizados.

Esses compostos foram submetidos a otimização através do programa Avogadro, onde foram adicionadas moléculas de hidrogênio em sua estrutura e colocado o campo de força MMFD94 para corrigir qualquer atribuição incorreta e logo após isso foram salvas em formato pdb.

2.2 Preparação da proteína com o programa AutoDock tools.

As proteínas foram obtidas através do banco de dados Protein Data Bank (PDB). logo após, através do programa AutoDock tools as proteínas foram otimizadas com a retirada de moléculas de água, adição de átomos de hidrogênio polares e a adição de cargas de kollman sendo modificações feitas para que nada interfira na ancoragem do ligante. Então a proteína foi salva em formato pdbtqt em uma pasta para o docking.

2.3 Preparação do ligante no AutoDock tools.

Foi verificado o ângulo de torção do ligante para saber a inflexibilidade da estrutura para um redocking, logo após foi ajustado o parâmetro de cálculos para indicar onde o ligante precisa se ligar e então foi feito a Grid Box onde são incluídas as coordenadas X, Y e Z da região o ligante vai se ligar, fazendo com que o programa consiga localizar o local de ancoragem no sítio da proteína.

Nesse trabalho foi utilizado o método de ancoragem a cego onde utilizamos as coordenadas de toda a proteína para que os ligantes se liguem em um local mais adequado para ele. Finalizando com o salvamento das alterações em formato gpf.

2.4 Cálculo de Docking.

Para a ancoragem molecular, foi definido os cálculos de docking indicando para o programa a função de pontuação, o algoritmo de busca sendo o Lamarkian e local de ligação no AutoDock tools, escolhendo a proteína e os ligantes e definindo 10 corridas junto dos parâmetros de cálculos. Por fim salvando o arquivo no formato dpf.

Para as últimas etapas do docking, foi utilizado os comandos autogrid4.exe -p 1.dpf -l 1.glg, autodock4.exe -p 2.dpf -l 2.dlg para que o docking fosse executado. Por fim foi utilizado o AutoDock tools para obtenção do complexo ligante proteína. As análises subsequentes de afinidade e interação foram feitas através do Discovery Studio.



Programa	Funções
Avogadro	Otimização dos ligantes
AutoDock tools	Preparação da proteína, dos ligantes e da ancoragem molecular
Prompt de comando	Execução dos parâmetros e cálculos da ancoragem molecular
Discovery Studio	Análise bidimensional das ligações intramoleculares

Tabela 1. Aplicativos utilizados na ancoragem molecular

Fonte: Autores (2025)

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O docking molecular é um importante método de descobrimento de novos medicamentos nele a energia de ligação(kcal/mol) é um fator crítico onde quanto mais negativo for o valor dessa energia mais espontânea serão as ligações feitas, proporcionando uma maior afinidade entre o ligante e a proteína (FERREIRA, 2015; JAIKUMARR *et al.*, 2020; MOHANTY, 2023; MUSSARRA-PIZZO *et al.*, 2021; ÖZTEN, 2023;).

Assim com a conclusão dos docking podemos observar os seus resultados nas tabelas 2, 3 e 4.

Coordenadas de ancoragem	Energia de ligação kcal/mol	VDW+Lig. Hidrogênio + Energia liberada kcal/mol	Energia intermolecular final kcal/mol
A cego	-1.42	-5.87	-5.81

Tabela 2. Resultados da ancoragem do rutina com a NMUR2

Fonte: Autores (2025)

Na tabela 2 o composto rutina obteve uma resultados considerado adequado com a proteína NMUR2, entretanto o resultado não foi satisfatório já que mesmo -1,42 kcal/mol sendo um resultado negativo ainda é um resultado muito próximo do positivo.

O baixo resultado pode estar diretamente relacionado com a natureza do NMUR2 que é um receptor altamente seletivo por peptídeos endógenos além de ter reconhecimento peptídeo e especificidade de sítio (MALENDOWICZ LK, 2021; TAKAYAMA, 2020; YOU, 2022) o que pode ter dificultado o reconhecimento do composto causando assim o baixo resultado.

Em estudos a rutina foi utilizada em docking com a SARS-Cov-2 vírus responsável por causa a covid-19, nele a rutina demonstrou afinidade com diversas proteínas do vírus onde a menor energia de ligação foi de -8,9 kcal/mol sugerindo boa afinidade (RAHMAN *et al.*, 2021). Sendo assim por mais que rutina não tenha demonstrado uma boa afinidade com a NMUR2 ela ainda demonstra ótima afinidade com outras proteínas como as virais.

Coordenadas de ancoragem	Energia de ligação kcal/mol	VDW+Lig. Hidrogênio + Energia liberada kcal/mol	Energia intermolecular final kcal/mol
A cego	-5.16	-6.32	-6.53

Tabela 3. Resultados da ancoragem do luteolína com a AKR1B1

Fonte: Autores (2025)

Na tabela 3 o composto luteolína apresentou uma boa afinidade com a proteína AKR1B1, o que demonstra que elas apresentam facilidade de interação e em forma ligações espontânea, específicas e estáveis.

A AKR1B1 mostrar inibição por diversos compostos flavonoides, onde trabalhos in vitro com a luteolína demonstram potencial de inibição com a AKR1B1 (HWANG, 2018; SHIN, 1994; WANG, 2013), onde os resultados obtidos no docking compactuam com essa afirmação.

Em estudos a luteolína foi utilizado em docking com metanogênicas para identificar possível ação anti-hiperpigmentante, onde demonstrou boas afinidades com a tirosinase sendo -5,63 kcal/mol o seu valor de energia de ligação (PUTRI *et al.*, 2024), o que demonstra outro potencial da luteolína.

Coordenadas de ancoragem	Energia de ligação kcal/mol	VDW+Lig. Hidrogênio + Energia liberada kcal/mol	Energia intermolecular final kcal/mol
A cego	-5.14	-5.64	-5.69

Tabela 4. Resultados da ancoragem do timol com a TRPA1

Fonte: Autores (2025)

Na tabela 4 o composto timol apresentou uma boa afinidade com a proteína TRPA1, o que demonstra que elas apresentam facilidade de interação e de formação de ligações espontânea, específicas e estáveis.

O timol demonstrou em estudos experimentais um modulador de TRPA1, onde esses estudos indicam que ele consegue ativar o canal de TRPA1, produzindo respostas eletrofisiológicas e aumento de sinal de cálcio em células expressando hTRPA1 (KAJI, 2011; LEE, 2008; ORTAR G, 2012;), com isso os resultados obtidos no docking compactuam com essa afinidade.

Em estudos de docking utilizando o timol contra as oncoproteínas Cag A e Vac A da *Helicobacter pylori* que é responsável pela maioria dos cânceres intestino e úlcera péptica, ele demonstrou ótimos resultados sendo -5,37 kcal/mol e -3,94 kcal/mol mostrando que esse composto pode ter utilidade no tratamento de diversos outros alvos como a *H.pylori* (TABASSUM; AHMAD, 2021).

Diante disso podemos observar as ligações que foram obtidas nas figuras 1, 2 e 3.

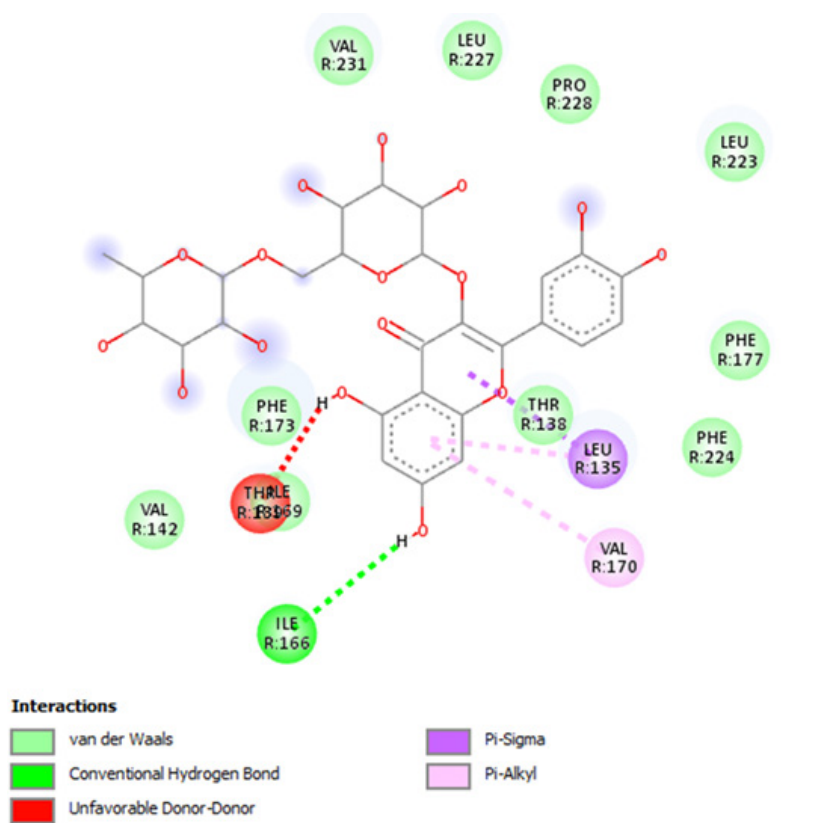


Figura 1. Ligações obtidas no docking da rutina com a NMUR2
 Fonte: Discovery Studio (2025)

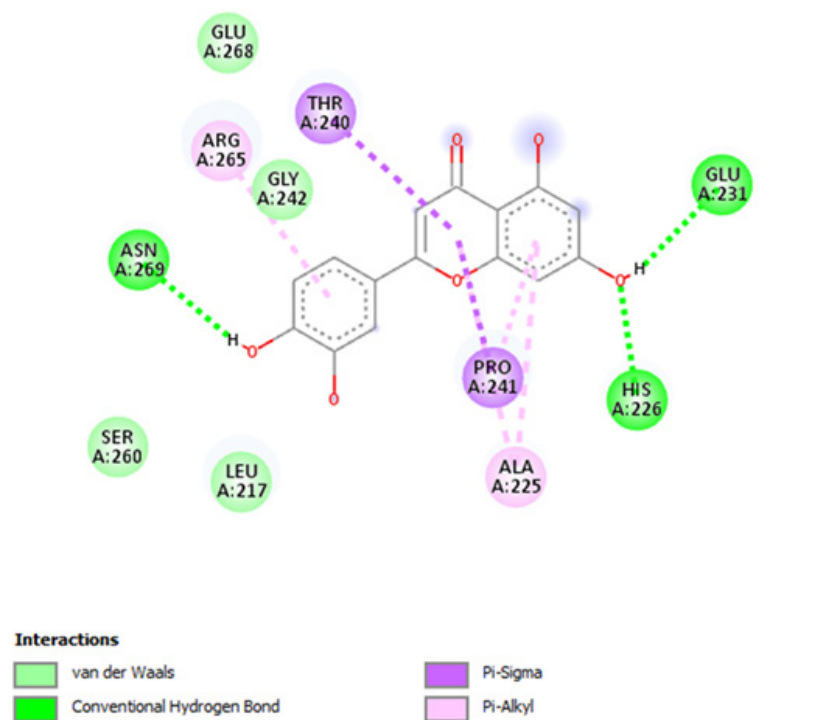


Figura 2. Ligações obtidas no docking da luteolina com AKR1B1
 Fonte: Discovery Studio (2025)

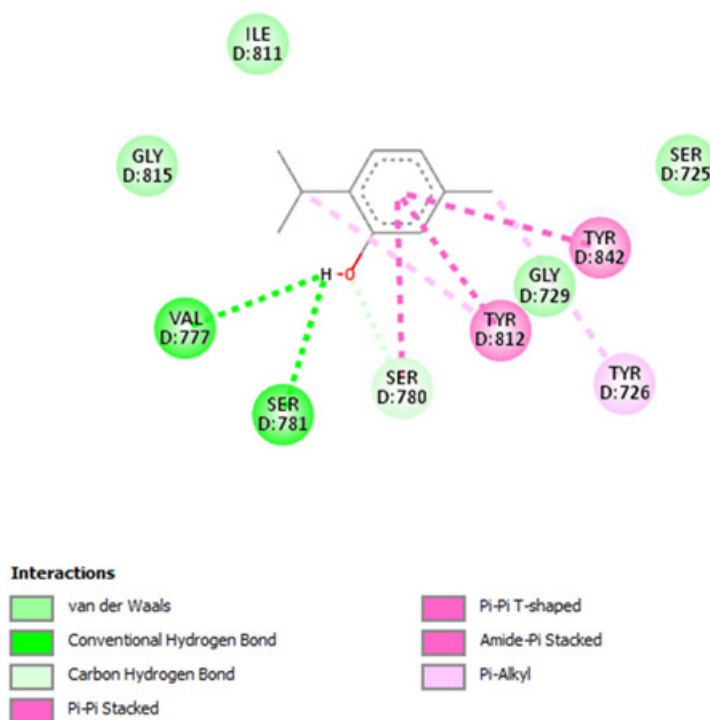


Figura 3. Ligações obtidas do docking do timol com a TRPA1

Fonte: Discovery Studio (2025)

Na prática a presença de ligações π sugere ancoragem em regiões com anéis aromáticos o que pode ser uma informação interessante quando se quer modular interfaces de superfícies por reconhecimento celular. Porém o meio *in silico* não detecta integralmente coisas como permeabilidade celular, metabolismo, solubilidade e toxicidade, por isso são importantes utilização de ensaios *in vitro* e *in vivo* (MORRIS, 2009; MUSARRA-PIZZO, 2021).

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos pelos docking demonstraram o potencial farmacológico da luteolina e do timol diante as proteínas utilizadas, embora evidenciem as limitações do método que não contempla fatores de permeabilidade celular, toxicidade e metabolismo. Diante disso, os resultados encontrados neste trabalho podem servir de base para estudos experimentais futuras que tenham a capacidade de aprofundar e validar as ações desses compostos.

REFERÊNCIAS

BALESTRI, F.; Moschini, R.; Mura, U.; Cappiello, M.; Del Corso, A. In Search for Differential Inhibitors of Aldose Reductase. **Biomolecules** 2022, 12, 485.

BOTTICELLI Luca et al., 2023. The neuromedin U system: Pharmacological implications for the treatment of obesity and binge eating behavior, **Pharmacological Research**, Volume 195, 2023, 106875, ISSN 1043-6618.

FERREIRA L. G., dos Santos RN, Oliva G., Andricopulo AD. Docking molecular e estratégias de design de medicamentos baseadas em estrutura. **Molecules**. 2015; 20:13384–13421. DOI: 10.3390/molecules200713384.

FU Y., Zhao J., Chen Z. Insights into the molecular mechanisms of protein-ligand interactions by molecular

- docking and molecular dynamics simulation: A case of oligopeptide binding protein. **Comput. Math. Methods Med.** 2018; 2018:3502514. Doi: 10.1155/2018/3502514.
- GANESHPURKAR, Aditya; SALUJA, Ajay K. The Pharmacological Potential of Rutin. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 25, n. 2, p. 149-164, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.025>.
- GUIMARÃES MZP, Jordt SE. **TRPA1**: Um canal sensorial de muitos talentos. Em: Liedtke WB, Heller S, editores. *Função do canal iônico TRP em cascatas de transdução sensorial e sinalização celular*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2007. Capítulo 11.
- HWANG SH, Wang Z, Guillen Quispe YN, Lim SS, Yu JM. Evaluation of Aldose Reductase, Protein Glycation, and Antioxidant Inhibitory Activities of Bioactive Flavonoids in *Matricaria recutita* L. and Their Structure-Activity Relationship. **J Diabetes Res.** 2018 Apr 10; 2018:3276162. Doi: 10.1155/2018/3276162. PMID: 29850602; PMCID: PMC5914092.
- ISLAM, Muhammad Torequl et al. Anti-inflammatory effects of thymol: an emphasis on the molecular interactions through in vivo approach and molecular dynamic simulations. **Frontiers in Chemistry**, v. 12, art. 1376783, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1376783>.
- JAIKUMARR Ram A, Girija As S, Jayaseelan VP, Arumugam P. A superexpressão de BASP1 indica um prognóstico desfavorável no carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. **Asian Pac J Cancer Prev.** 2020; 21:3435–3439. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3435
- JANNAPUREDDY, Sravya; SHARMA, Mira; YEPURI, Gautham; SCHMIDT, Ann Marie; RAMASAMY, Ravichandran. Aldose Reductase: An Emerging Target for Development of Interventions for Diabetic Cardiovascular Complications. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 2021.
- KAJI I, Karaki S, Kuwahara A. Effects of luminal thymol on epithelial transport in human and rat colon. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** 2011 Jun;300(6): G1132-43. Doi: 10.1152/ajpgi.00503.2010. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21372164.
- KIM Sunghwan. Public Chemical Databases. **Life Sciences**, v. 2, p. 628-639, 2019. Amsterdã, Holanda, 2019.
- LEE SP et al., 2008. Thymol and related alkyl phenols activate the hTRPA1 channel. **Br J Pharmacol.** 2008 Apr;153(8):1739-49. Doi: 10.1038/bjp.2008.85. Epub 2008 Mar 10. PMID: 18334983; PMCID: PMC2438272.
- MALENDOWICZ LK, Rucinski M. Neuromedins NMU and NMS: An Updated Overview of Their Functions. **Front Endocrinol (Lausanne)**. 2021 Jul 1; 12:713961. Doi: 10.3389/fendo.2021.713961. PMID: 34276571; PMCID: PMC8283259.
- MOHANTY M, Mohanty PS. Docking molecular em sistemas orgânicos, inorgânicos e híbridos: uma revisão tutorial. **Monatsh Chem.** 2023:1–25. DOI: 10.1007/S00706-023-03076-1.
- MORRIS GM et al. 2009. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **J Comput Chem.** 2009 Dec;30(16):2785-91. Doi: 10.1002/jcc.21256. PMID: 19399780; PMCID: PMC2760638.
- MUSARRA-PIZZO M. et al., 2021. Atividade antiviral exercida por produtos naturais contra vírus humanos. **Viruses.** 2021; 13:828. DOI: 10.3390/v13050828.
- ORTAR G et al., 2012. Modulation of thermo-transient receptor potential (thermo-TRP) channels by thymol-based compounds. **Bioorg Med Chem Lett.** 2012 May 15;22(10):3535-9. Doi: 10.1016/j.bmcl.2012.03.055. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22503249.
- ÖZTEN Ö, Kuznetsov AE, Gokce M. Avaliação de atividades citotóxicas, cálculos teóricos e *in silico* de docking molecular de ftalocianinas contendo grupos cinamiloxi. **J Biomol Struct Dyn.** 2023:1–11. DOI: 10.1080/07391102.2023.2265503.
- PUTRI, L. A. L. N. et al., 2024. In silico molecular docking of luteolin as a potential antihyperpigmentation agent. **Pharmacy Reports**, 3(1), 61. <https://doi.org/10.51511/pr.61>
- RAHMAN F et al., 2021. Molecular docking analysis of rutin reveals possible inhibition of SARS-CoV-2 vital proteins. **J Tradit Complement Med.** 2021 Mar;11(2):173-179. doi: 10.1016/j.jtcme.2021.01.006. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33520682; PMCID: PMC7825826.
- RAMANA KV. ALDOSE REDUCTASE: New Insights for an Old Enzyme. **Biomol Concepts.** 2011 Apr 1;2(1-2):103-114. Doi: 10.1515/BMC.2011.002. PMID: 21547010; PMCID: PMC3085285.
- SAPUTRI K.E. et al., 2016. Docking molekular potensi anti diabetes melitus tipe 2 turunan zerumbon sebagai inhibitor aldosa reduktase dengan autodock-vina. **Chim. Et Nat. Acta.** 2016; 4:16–20. Doi: 10.24198/cna. v4. n1.10443.

SHIN KH, Kang SS, Kim HJ, Shin SW. Isolation of an aldose reductase inhibitor from the fruits of *Vitex rotundifolia* Part 2 in the series “Studies on the inhibitory effects of medicinal plant constituents on cataract formation”. **Phytomedicine**. 1994 Sep;1(2):145-7. Doi: 10.1016/S0944-7113(11)80033-4. PMID: 23195888.

TABASSUM H, Ahmad IZ. Molecular Docking and Dynamics Simulation Analysis of Thymoquinone and Thymol Compounds from *Nigella sativa* L. that Inhibit Cag A and Vac A Oncoprotein of *Helicobacter pylori*: Probable Treatment of *H. pylori* Infections. **Med Chem**. 2021;17(2):146-157. doi: 10.2174/1573406416666200302113729. PMID: 32116195.

TAKAYAMA K et al., 2020. A chemically stable peptide agonist to neuromedin U receptor type 2. **Bioorg Med Chem**. 2020 May 15;28(10):115454. Doi: 10.1016/j.bmc.2020.115454. Epub 2020 Mar 22. PMID: 32247748.

WANG QQ et al., 2013. Synthesis of organic nitrates of luteolin as a novel class of potent aldose reductase inhibitors. **Bioorg Med Chem**. 2013 Jul 15;21(14):4301-10. Doi: 10.1016/j.bmc.2013.04.066. Epub 2013 May 3. PMID: 23683835.

WANG, H. et al., 2022. Enteric neuroimmune interactions coordinate intestinal responses in health and disease. **Mucosal Immunol** 15, 27–39 (2022).

YOU C, Zhang et al., 2022. Structural insights into the peptide selectivity and activation of human neuromedin U receptors. **Nat Commun**. 2022 Apr 19;13(1):2045. Doi: 10.1038/s41467-022-29683-w. PMID: 35440625; PMCID: PMC9019041.

ZHANG T, Kimura Y et al., 2014. Luteolin modulates expression of drug-metabolizing enzymes through the AhR and Nrf2 pathways in hepatic cells. **Arch Biochem Biophys**. 2014 Sep 1; 557:36-46. doi: 10.1016/j.abb.2014.05.023. Epub 2014 Jun 7. PMID: 24914470.

ZHANG, M., Ma, Y., Ye, X. et al. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions, and therapeutic interventions for diseases. **Sig Transduct Target Ther** 8, 261 (2023).

A obra apresenta a integração entre biodiversidade vegetal e ferramentas computacionais na busca por novos fármacos, destacando o papel estratégico das análises *in silico* na triagem de compostos bioativos. Produzido por discentes de Química Farmacêutica, o livro reúne estudos que investigam parâmetros físico-químicos, perfis ADMET, interações moleculares e potenciais riscos toxicológicos de metabólitos provenientes de plantas medicinais. Além de evidenciar a relevância da disciplina na formação do farmacêutico, a coletânea demonstra como metodologias computacionais ampliam a compreensão científica e aproximam o estudante da pesquisa e da inovação. Trata-se de um convite à valorização da bioprospecção e ao uso qualificado de tecnologias digitais na descoberta de fármacos.

