

Análise *In Silico* dos Parâmetros Farmacocinéticos e Toxicológicos dos Constituintes da Aroeira do Sertão (*Astronium Urundeuva*) e seu Potencial Antimalárico

In Silico Analysis of the Pharmacokinetic and Toxicological Parameters of the Constituents of Aroeira-do-Sertão (Astronium urundeuva) and its Antimalarial Potential.

Rodrigo F. S. Silva, Victor M. M. Souza, Gêssica E. N. Costa &
Ézio R. A. de Sá

A aroeira-do-sertão (*A. urundeuva*) é uma planta predominante no bioma da caatinga, reconhecida popularmente na medicina tradicional brasileira. Os parâmetros ADMET dessa espécie foram analisados visando evidenciar o potencial farmacológico de seus constituintes e apresentar novas alternativas para o tratamento da malária. Tendo em vista a resistência desenvolvida devido a mutações genéticas causadas pelos próprios antimaláricos. Utilizou-se programas computacionais como AutoDock Vina e Discovery Studio para analisar as interação receptor-ligante dos alvos maláricos PfENR, PfLDH, PfFP2 e PvPMV com constituintes da aroeira, onde o Selina-3,7(11)-dieno, viridifloreno e viridiflorol apresentaram interatividade com a proteína PfENR e nenhum potencial mutagênico.

Palavras-chave: ADMET; ancoragem molecular; quimioinformática.

Aroeira-do-sertão (*A. urundeuva*) is a predominant plant in the caatinga biome, popularly recognized in traditional Brazilian medicine. The ADMET parameters of this species were analyzed to highlight the pharmacological potential of its constituents and present new alternatives for the treatment of malaria. In view of resistance developed due to genetic mutations caused by the antimalarials themselves. Computer programs such as AutoDock Vina and Discovery Studio were used to analyze the receptor-ligand interactions of the malarial targets PfENR, PfLDH, PfFP2 and PvPMV with constituents of aroeira, where Selina-3,7(11)-diene, viridiflorene and viridiflorol presented interactivity with the PfENR protein and no mutagenic potential.

Keywords: ADMET; docking molecular; chemoinformatics.

Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças negligenciadas, também conhecidas como doenças tropicais negligenciadas (DTNs), são doenças infecciosas que atingem principalmente comunidades pobres e excluídas, especialmente em locais com infraestrutura sanitária insuficiente, condições inadequadas de habitação e de alimentação e acesso restrito aos serviços de saúde. Elas são denominadas “negligenciadas” porque, do ponto de vista econômico, não são consideradas importantes, recebem pouco ou nenhum financiamento e afetam principalmente populações desfavorecidas e países em desenvolvimento.¹

Entre as doenças tropicais negligenciadas, algumas das mais notáveis incluem: Doença de Chagas, Dengue, Leishmaniose, Hanseníase e Malária. A malária humana é uma doença parasitária que pode evoluir rapidamente e levar à morte, provocada por quatro protozoários do gênero *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*. No Brasil, apenas os três primeiros podem ser encontrados.^{2,3}

Vários medicamentos são utilizados para tratar a malária, chamados de antimaláricos, como, cloroquina, amodiaquina, primaquina, mefloquina. Os principais problemas dos antimaláricos atuais são os efeitos colaterais e a resistência que os protozoários vêm desenvolvendo aos medicamentos.⁴ Essa resistência ocorre quando mutações genéticas nos parasitas da malária tornam-nos menos sensíveis aos medicamentos. Isso é preocupante, pois a resistência aos antimaláricos pode levar ao fracasso do tratamento, aumentando a mortalidade e a morbidade da malária. Portanto, é crucial monitorar a resistência aos medicamentos e desenvolver novas estratégias de tratamento para combater a malária.⁵

O uso de plantas medicinais é uma prática milenar que ocorre em todo o mundo. Essas plantas são usadas para tratar doenças, ferimentos e outras condições específicas. Uma planta medicinal é qualquer planta que contenha substâncias com propriedades terapêuticas. Fitoterápicos, por sua vez, são medicamentos provenientes de plantas medicinais, comercializados em diversas formas, como pomadas, xaropes e comprimidos. Os fitoterápicos podem

ser constituídos inteiramente de plantas ou conter outras substâncias em sua formulação.⁶

O Brasil destaca-se como o país com a maior biodiversidade do mundo, abrigando mais de 55 mil espécies de plantas distribuídas em seis diferentes biomas: Amazonas, Cerrado, Mata Atlântica, Caatinga, Pampa e Pantanal. A Caatinga, caracterizada como o bioma morfoclimático predominante no Nordeste do país, possui um clima semiárido e é exclusivamente brasileira. Além disso, apresenta uma rica diversidade de espécies vegetais que são amplamente utilizadas na medicina tradicional da região. Diversas espécies medicinais e aromáticas são mencionadas nesse contexto, tais como *Astronium urundeuva*, *Lippia sidoides* e *Vanillosmopsis arborea*.⁷

A espécie *A. urundeuva*, popularmente conhecida como Aroeira-do-sertão, é uma espécie nativa do Brasil, embora não seja exclusiva. A aroeira está presente em várias partes do continente americano, desde o México até a Argentina. Essa espécie de aroeira é predominantemente encontrada no bioma da caatinga, mas também pode ser encontrada no Cerrado e na Mata Atlântica.⁸

O desenvolvimento farmacológico é um campo multidisciplinar que envolve diversas áreas de estudo. A fitoquímica, por exemplo, é responsável pelo isolamento, purificação e caracterização de princípios ativos presentes em plantas. Já a farmacologia se dedica ao estudo das interações entre substâncias químicas e organismos biológicos, focando em como os constituintes isolados afetam esses organismos. Essas áreas, juntas, contribuem significativamente para o avanço do desenvolvimento farmacológico.⁹

Além desses métodos, existem outros meios de descobertas de novos fármacos, como a quimioinformática, que é um campo de estudos referente a uma área interdisciplinar da ciência que utiliza métodos da informática para resolver problemas químicos.¹⁰ O termo quimioinformática surgiu por meio de Frank Brown, em 1998, que a definiu da seguinte forma “Quimioinformática é a mistura desses recursos de informação para transformar dados em informações e informação em conhecimento com o propósito de tomar decisões melhores e mais rápidas na

área de identificação e otimização de compostos líderes de medicamentos”.¹¹

Neste contexto, emergem outras áreas e subáreas que estão intimamente relacionadas à descoberta de fármacos em meio *in silico*. A química computacional e a modelagem molecular são exemplos dessas áreas, que utilizam a interdisciplinaridade da quimioinformática para manipular estruturas moleculares, organizar bancos e estudar a relação entre a estrutura molecular e a atividade biológica por meio de modelos QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*), entre outros métodos.¹⁰

O objetivo geral deste estudo é realizar uma análise *in silico* dos parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos dos constituintes da aroeira-do-sertão (*A. urundeuva*) e, por meio do docking molecular, observar suas capacidades de interação com alvos maláricos. Além disso, o trabalho visa identificar na literatura os constituintes da *A. urundeuva*, prever parâmetros farmacocinéticos e atividades biológicas, identificar proteínas relevantes no organismo do protozoário *Plasmodium* e conduzir estudos de interação receptor-ligante. Essas investigações visam apresentar novas alternativas para o tratamento da malária.

Metodologia

REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica por artigos sobre a espécie *Astronium Urundeuva* utilizando as palavras-chave: *Astronium urundeuva*; *Myracrodruon urundeuva*; caracterização *urundeuva*; Composição *urundeuva*. Visando identificar seus constituintes, essa busca foi realizada em várias periódicos e bases de dados de artigos científicos, como SciELO, *Web of Science* e Google Acadêmico.

Após definir a malária como doença a ser investigada, foi realizado uma pesquisa bibliográfica acerca da doença utilizando as palavras-chave: Malária; *Plasmodium*; Malária Docking; *Plasmodium* Docking; *Plasmodium falciparum* Docking; Antimalárico Docking. Buscando conhecer mais sobre a doença e ao mesmo tempo identificar as proteínas constituintes dos protozoários do gênero *Plasmodium*, essa pesquisa foi realizada em

periódicos e bases de dados de artigos científicos, como SciELO, *Web of Science* e Google Acadêmico.

ESTRUTURAS 2D E 3D

A obtenção das estruturas 2D e 3D assim como as coordenadas de todos os constituintes foram obtidas no banco de dados PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) com exceção das Urundeuvinas A, B e C, que tiveram que ser desenhadas, e para isso foi utilizado o programa KingDraw (<http://www.kingdraw.cn/en/>). Já a estrutura cristalina 3D das proteínas alvo dos protozoários *Plasmodium*, PfENR (Enoil-ACP redutase, ID PDB: 3LT0), PfLDH (L-Lactato desidrogenase, ID PDB: 1LDG), PfFP2 (Cisteína protease falcipaina-2, ID PDB: 3BPF) e PvPMV (Protease aspártica PM5, ID PDB: 4ZL4) foram obtidas no banco de dados RCSB Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>).

PREDIÇÕES ADMET

As predições ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) e propriedades físico-químicas dos constituintes obtidos foram previstas em softwares especializados nesse propósito, como o PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>) e SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), onde pôde-se obter parâmetros referentes a inibição de proteínas do organismo, penetração na barreira hematoencefálica, Carcinogenicidade para ratos e camundongos dentre outros.

PREVISÃO DE ATIVIDADE BIOLÓGICA

As previsões de atividade biológica dos constituintes da *A. urundeuva* foram realizadas utilizando o software PASS Online (<https://www.way2drug.com/passonline/predict.php>), onde pôde-se obter a probabilidade de atividade biológica de todos os constituintes encontrados. E com base nas predições ADMET, foi realizada uma triagem dos compostos, visando os compostos com maior potencial farmacológico para a finalidade do estudo. Após isso, avaliou-se suas previsões de atividade biológica e então foi selecionada a doença alvo.

DOCKING MOLECULAR

A preparação dos ligantes e dos receptores, foram realizadas com o software UCSF Chimera, onde foram isoladas as cadeias que seriam utilizadas eliminando cadeias secundarias e resíduos indesejados.¹⁹ A segunda fase de preparação dos receptores, assim como a dos ligantes, foi realizada no software AutoDock Tools.²⁰, onde adicionou-se hidrogênios e carga de Gasteiger ao receptor, e por fim, definiu-se os graus de liberdade rotacionais para os ligantes.

Para definir as coordenadas que seriam utilizadas na docagem, foi utilizado o software CavityPlus (http://www.pkumdl.cn:8000/cavityplus/index.php#). As coordenadas cartesianas utilizadas para definir o centro da caixa de grade foram definidas da seguinte maneira PfENR (X = 55.1; Y = 86.75; Z = 37.75), PfLDH (X = 25.0; Y = 10.0; Z = 45.25), PfFP2 (X = -56.0; Y = -1.5; Z = -13.5) e PvPMV (X = -2.25; Y = 97.75; Z = 40.5). O tamanho da caixa de grade foi definido para todos os receptores como 22.0Å para cada eixo cartesiano, o número de modos foi definido como 50 e a exaustividade como 24.^{12,18}

O cálculo de docking foi executado utilizando o software AutoDock Vina¹³ realizando busca de conformações e orientações do ligante que minimizam a energia de interação com o receptor. Este processo permite a identificação de possíveis modos de ligação entre o receptor e o ligante. Já a análise e visualização dos complexos foram realizadas no software BIOVIA Discovery Studio¹⁴, onde é possível observar interações intermoleculares como ligações de hidrogênio, interações por força de Van der Waals, hidrofóbicas e covalentes.

Resultados e Discussões

DADOS DA LITERATURA

A partir de uma revisão bibliográfica meticulosa sobre a espécie de aroeira *Astronium urundeuva*, foram obtidos dados significativos e de grande relevância nos trabalhos analisados. Dentre esses dados, destaca-se a identificação de 50 compostos presentes na espécie, os quais estão detalhados na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1. Constituintes da Aroeira-do-sertão (*Astronium urundeuva*).

Constituintes	Fórmula	Local	Referência
(E)-Hex-2-enal	C ₆ H ₁₀ O	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
(E)-β-Ocimene	C ¹⁰ H ₁₆	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
(Z)-Hex-2-enol	C ₆ H ₁₂ O	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
(Z)-Hex-3-enol	C ₆ H ₁₂ O	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
(Z)-β-Ocimene	C ₁₀ H ₁₆	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017
1,8-Cineol	C ₁₀ H ₁₈ O	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
Gallic acid	C ₇ H ₆ O ₃	E, F	Galvão <i>et al.</i> , 2018
Agathisflavone	C ₃₀ H ₁₈ O ₁₀	F	Bandeira, 2002
Aromadendrene	C ₁₅ H ₂₄	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
Caryophyllene oxide	C ₁₅ H ₂₄ O	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
Epicatechin gallate	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	T	Galvão <i>et al.</i> , 2018
Epi-α-Cadinol	C ₁₅ H ₂₆ O	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
Ethyl gallate	C ₉ H ₁₀ O ₃	F	Silva <i>et al.</i> , 2011
Eucaliptol	C ₁₀ H ₁₈ O	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
GalloylGlycerol	C ₁₀ H ₁₂ O ₇	F	Galvão <i>et al.</i> , 2018
Germacrene B	C ₁₅ H ₂₄	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
Germacrene D	C ₁₅ H ₂₄	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
Isorhamnetin O-rhamnoside	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	T	Galvão <i>et al.</i> , 2018
Limonene	C ₁₀ H ₁₆	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
Luteolin	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	T	Galvão <i>et al.</i> , 2018
Methyl gallate	C ₈ H ₈ O ₅	F	Galvão <i>et al.</i> , 2018
p-Cymene	C ₁₀ H ₁₄	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
Quercetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	F	Bandeira, 2002
Quercetin 3-O-glucoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	T	Galvão <i>et al.</i> , 2018
Quercetin rhamnoside	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	T	Galvão <i>et al.</i> , 2018
Quinic acid	C ₇ H ₁₂ O ₆	F, T	Silva <i>et al.</i> , 2011
Selina-3,7(11)-diene	C ₁₅ H ₂₄	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
Spathulenol	C ₁₅ H ₂₄ O	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
Sylvestrene	C ₁₀ H ₁₆	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
Terpinolene	C ₁₀ H ₁₆	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
trans-Caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
Urundeuvin A	C ₃₀ H ₂₂ O ₉	E, T	Bandeira, 2002
Urundeuvin B	C ₃₀ H ₂₀ O ₉	E	Bandeira, 2002
Urundeuvin C	C ₃₁ H ₂₆ O ₁₀	E	Bandeira, 2002
Viridiflorene	C ₁₅ H ₂₄	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
Viridiflorol	C ₁₅ H ₂₆ O	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
α-Cadinol	C ₁₅ H ₂₆ O	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
α-Copaene	C ₁₅ H ₂₄	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
α-Humulene	C ₁₅ H ₂₄	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
α-pineno	C ₁₀ H ₁₆	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017
β-Myrcene	C ₁₀ H ₁₆	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
β-pineno	C ₁₀ H ₁₆	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
β-Selinene	C ₁₅ H ₂₄	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
γ-Cadinene	C ₁₅ H ₂₄	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
γ-Murolene	C ₁₅ H ₂₄	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
γ-Terpinene	C ₁₀ H ₁₆	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
δ-Cadinene	C ₁₅ H ₂₄	F	Costa <i>et al.</i> , 2014
δ-3-carene	C ₁₀ H ₁₆	F	Aquino; Araújo; Silveira, 2017.
δ-Selinene	C ₁₅ H ₂₄	F	Costa <i>et al.</i> , 2014

Legenda: T – Tronco, E – Entrecasca e F – Folha.

Os constituintes da *A. urundeuva* foram obtidos por meio de uma análise de artigos disponíveis em bases de dados e periódicos, incluindo SciELO, *Web of Science* e Google Acadêmico. A figura 1 a seguir apresenta uma estimativa dos artigos consultados durante esta pesquisa bibliográfica, que focou nos constituintes da referida espécie.

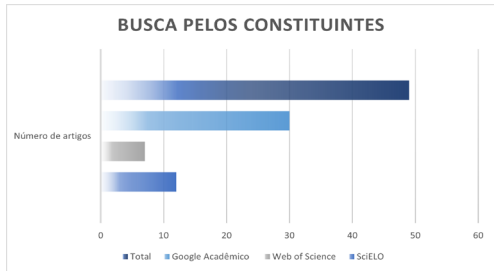


Figura 1. Artigos consultados durante a busca pelos constituintes da *A. urundeuva*.

PREDIÇÕES *IN SILICO*

Os parâmetros ADMET foram obtidos a partir das bases de dados PreADMET e SwissADME, assim pôde-se obter diversos parâmetros referente a farmacocinética e toxicidade dos constituintes. A seguir pode ser observado cada um deles na Tabela 2:

Tabela 2. Parâmetros avaliados na triagem e seus respectivos tópicos e softwares.

Softwares	Tópicos	Parâmetros
SwissADME PreADMET	Farmacocinética ADME	BBB
PreADMET	ADME	Caco2
PreADMET	ADME	HIA
PreADMET	ADME	PPB
PreADMET	Toxicidade	Inibição da hERG
PreADMET SwissADME	ADME Farmacocinética	Inibição das CYPs (2C19; 2C9; 2D6; 3A4)
PreADMET	ADME	Inibição da Pgp
SwissADME PreADME	Semelhança com drogas Semelhança com drogas	Regra dos cinco
PreADMET	Toxicidade	Teste de Ames
PreADMET	Toxicidade	Carcinogenicidade para camundongos
PreADMET	Toxicidade	Carcinogenicidade para ratos
SwissADME	Lipofilicidade	Log Po/w (XLOGP3)

Como pode ser visto na Tabela 2, diversos parâmetros foram avaliados por dois softwares. Entre eles, temos o BBB, que se refere à penetração na barreira hematoencefálica, as proteínas CYPs 2C19, 2C9, 2D6 e 3A4, que são as principais do citocromo p450, e a Rule_of_Five, a regra dos cinco de Lipinski. Durante a triagem, os resultados discrepantes desses parâmetros foram levados em consideração na seleção.

A Tabela 3, por sua vez, apresenta os compostos que obtiveram os melhores resultados com base nos parâmetros estabelecidos na Tabela 2. A avaliação priorizou compostos de baixa toxicidade para o organismo humano e com uma farmacocinética favorável, levando em conta a relevância de cada componente, conforme indicado na literatura. Dentre os 50 componentes avaliados, 10 se destacaram por se alinharem mais efetivamente a esses parâmetros.

Tabela 3. Compostos selecionados e seus respectivos parâmetros.

Compostos	BBB	Caco2	HIA	PPB	Inibição da hBERG	Inibição das CYPs
(E)-Hex-2-enal	Não	32,7354	100	90,35108	Risco médio	Não
(Z)-Hex-2-enol	Não	25,1244	100	88,27717	Risco médio	Não
(Z)-Hex-3-enol	Não	25,1211	100	87,64084	Risco médio	Não
Linalool	Não	29,355	100	100	Risco médio	Não
Methyl gallate	Não	18,3188	69,74641	88,439698	Risco médio	Não
Selina-3,7(11)-diene	Não	23,6321	100	97,83716	Risco médio	CYP_2C9
trans-Caryophyllene	Não	23,6315	100	100	Risco médio	CYP_2C9 e 2C19
Viridiflorene	Não	22,3267	100	100	Risco médio	CYP_2C9
Viridiflorol	Não	54,5722	100	100	Risco médio	Não
α-Cadinol	Não	55,4076	100	100	Risco médio	Não

Fonte: PreADMET; SwissADME, 2024.

Em relação à barreira hematoencefálica (BBB), nenhum dos constituintes selecionados possuem capacidade de penetrá-la significativamente, o que é muito importante, pois sua penetração poderia resultar em danos severo ao sistema nervoso central.²⁸ As células Caco-2 estão dentro do que é considerado uma média absorção para todos os compostos, o que é muito bom, pois demonstram uma boa permeabilidade no intestino.²⁹ Reforçando a absorção, temos os resultados da absorção intestinal humana (HIA), que demonstra uma

absorção de 100% de todos os compostos com exceção methyl gallate, que possui uma absorção moderada.²⁹

A ligação das proteínas plasmáticas (PPB) demonstram resultados elevados para todos os constituintes, o que pode resultar em um prolongamento dos seus efeitos no organismo, possibilitando interações medicamentosas.³⁰ Em relação ao risco de inibição do hERG, apenas 3 dos constituintes demonstram um risco médio de inibição, selina-3,7(11)-diene, trans-Caryophyllene e Viridiflorene, embora seja apenas um risco médio, a sua inibição pode resultar em arritmias cardíacas como a torsades de pointes, que é potencialmente fatal.³⁰

Os softwares utilizados forneceram informações conflitantes em relação à inibição das proteínas do citocromo P450. Foram avaliadas as CYPs 2C19, 2C9, 2D6 e 3A4, na Tabela 3 é possível conferir os casos onde a inibição foi registrada em ambos os softwares. Dentre as CYPs, a CYP3A4 é a isoenzima mais abundante no organismo humano, o methyl gallate, viridiflorene e viridiflorol demonstraram potencial inibitório no PreADMET enquanto no SwissADME não. Uma melhor avaliação desse parâmetro é necessária, pois a inibição das proteínas do citocromo P450 poderá resultar em interações medicamentosas, aumento da concentração plasmática dentre outros efeitos colaterais.³¹

No material suplementar (Tabela 1S), está disponível os dados dos demais parâmetros para os compostos da Tabela 3, na qual é possível observar que metade dos constituintes possuem potencial inibitório da glicoproteína-P (Pgp), enquanto metade não possui. A inibição da Pgp pode causar uma acumulação intracelular do composto, resultando em um aumento dos seus efeitos ou toxicidade, que também podem desencadear interações medicamentosas, por outro lado, sua indução pode ocasionar uma diminuição da biodisponibilidade, expulsando o composto para fora das células o que pode resultar em um aumento de resistência a múltiplas drogas.^(28, 29)

Em relação à regra dos 5 de lipinski (rule_of_five), apenas selina-3,7(11)-diene, trans-Caryophyllene e viridiflorene infringiram o parâmetro MLOGP > 4.15, que sugere uma alta lipofilicidade dos compostos, o que implica

em uma baixa solubilidade em água.³² Dos 10 compostos testados, somente 3 apresentaram resultado negativo no teste de mutagenicidade de Ames. Isso indica que os 7 compostos restantes têm potencial para induzir mutações genéticas.³³ No entanto, devido à alta sensibilidade do teste de Ames, é aconselhável realizar testes adicionais para avaliar com precisão o potencial mutagênico desses compostos.

No que diz respeito à toxicidade carcinogênica em ratos e camundongos, todos os compostos testados mostraram resultados negativos em camundongos. No entanto, metade deles apresentaram resultados positivos em ratos.³⁴ Isso indica uma necessidade de realizar mais testes para avaliar adequadamente o potencial carcinogênico desses compostos. Em relação ao coeficiente de partição octanol-água (XLOGP3), mostram resultados equilibrados, considerando que um baixo coeficiente de partição indica um composto hidrofílico e um coeficiente de partição alto, indica um composto hidrofóbico.³⁵

Os compostos da espécie A. urundeuva tiveram o seu potencial de atividade biológica examinado pela ferramenta PASS Online. Esta ferramenta permitiu a obtenção de vários parâmetros relacionados à possibilidade de atividade biológica dos componentes listados na Tabela 3. Mais detalhes sobre esses componentes podem ser encontrados a seguir na Tabela 4.

Tabela 4. Previsão de Atividades Biológicas Conhecidas e Antiprotosoária.

Compostos	Anti-inflamatório		Antibacteriano		Antiprotosoário		Anti(Plasmodium)	
	PA	PI	PA	PI	PA	PI	PA	PI
(E)-Hex-2-enal	0,373	0,11	0,331	0,049	0,172	0,14	0,161	0,103
(Z)-Hex-2-enol	0,439	0,077	0,366	0,039	0,208	0,098	0,191	0,066
(Z)-Hex-3-enol	0,727	0,013	0,327	0,05	-	-	0,168	0,093
Linalool	0,537	0,046	0,385	0,034	0,18	0,129	0,209	0,051
Methyl gallate	0,541	0,045	0,349	0,043	0,215	0,093	0,232	0,034
Selina-3,7(11)-diene	0,603	0,031	0,275	0,07	-	-	0,178	0,08
trans-Caryophyllene	0,745	0,011	0,437	0,023	0,179	0,131	0,17	0,091
Viridiflorene	-	-	0,28	0,068	0,293	0,049	0,162	0,102
Viridiflorol	0,527	0,049	0,374	0,037	0,612	0,005	0,429	0,005
α-Cadinol	0,566	0,039	0,444	0,023	-	-	-	-

Fonte: PASS Online, 2024.

A primeira coluna vertical apresenta as atividades biológicas que foram examinadas. Cada atividade biológica é acompanhada por dois números, conhecidos

como PA e PI. Estes são parâmetros empregados no PASS Online para calcular a probabilidade de atividade (PA) e a probabilidade de inatividade (PI).³⁶ A Tabela 4 exhibe atividades biológicas já confirmadas, como o efeito anti-inflamatório e antibacteriano. Em seguida, são mostrados os efeitos antiprotozoário e, mais especificamente, antiprotozoários contra o *plasmodium*, o protozoário responsável pela malária.

Os constituintes da aroeira demonstraram ótimos resultados em relação à atividade anti-inflamatória, o que condiz com a medicina popular brasileira,^{23, 24 e 27} e apenas o viridiflorene não exibiu efeitos. Todos os compostos mostraram efeitos antibacteriano, enquanto três deles não demonstraram efeitos antiprotozoário. Em relação ao efeito contra o *Plasmodium*, apenas o α -Cadinol não exibiu efeitos, enquanto todos os outros apresentaram resultados favoráveis.

Tabela 5. Resultados de Atividades Biológicas Desconhecidas.

Compostos	Vasoprotetor		Antineoplásico		Antipruriginoso (Alérgico)	
	PA	PI	PA	PI	PA	PI
(E)-Hex-2-enal	0,734	0,008	-		0,482	0,048
(Z)-Hex-2-enol	0,84	0,004	0,248	0,187	0,596	0,013
(Z)-Hex-3-enol	0,781	0,006	0,311	0,146	0,587	0,014
Linalool	0,357	0,051	0,469	0,081	0,452	0,06
Methyl gallate	0,483	0,045	0,413	0,1	0,505	0,038
Selina-3,7(11)-diene	0,379	0,089	0,821	0,009	0,486	0,046
trans-Caryophyllene	0,308	0,148	0,915	0,005	0,488	0,045
Viridiflorene	0,516	0,035	0,414	0,099	0,455	0,059
Viridiflorol	0,692	0,011	0,543	0,059	0,516	0,034
α -Cadinol	0,418	0,069	0,739	0,02	0,58	0,016

Fonte: PASS Online, 2024.

A espécie *A. urundeuva* é amplamente reconhecida por seus efeitos medicinais em todo o Brasil. Seu potencial anti-inflamatório e antibacteriano é amplamente documentado na literatura científica e tem sido objeto de muitas pesquisas. No entanto, durante a análise de previsão biológica realizada no PASS Online, os constituintes dessa espécie revelaram uma probabilidade ainda maior de atividade antineoplásica. Seguindo do já conhecido efeito anti-inflamatório. Além disso, outra descoberta surpreendente foi a sua atividade vasoprotetora e antipruriginosa alérgica. Essas informações indicam a possibilidade de novas pesquisas acerca das capacidades medicinais da espécie.

DOCKING MOLECULAR

A malária foi estabelecida como o alvo para o estudo do docking molecular. As estruturas correspondentes foram adquiridas no Banco de Dados de Proteínas RCSB (RCSB PDB). Para o docking molecular, foram selecionadas quatro proteínas associadas à malária, das quais três são expressas no organismo *P. falciparum* e uma no *P. vivax*. Informações adicionais sobre essas proteínas podem ser encontradas na Tabela 6.

Tabela 6. Proteínas da malária.

Proteína	Código pdb	Organismo	Classificação	Sistema de expressão
PIENR	3LT0	<i>P. falciparum</i>	Oxidoreductase	<i>Escherichia coli</i>
PfFP2	3BPF	<i>P. falciparum</i>	Hydrolase	-
PvPMV	4ZL4	<i>P. vivax</i>	Hydrolase/hydrolase inhibitor	<i>Spodoptera frugiperda</i>
PfLDH	1LDG	<i>P. falciparum</i>	Oxidoreductase	<i>Escherichia coli</i>

Fonte: RCSB PDB, 2024.

O código PDB é um identificador exclusivo designado a cada estrutura proteica no Banco de Dados de Proteínas (RCSB PDB). Esses códigos são específicos para cada estrutura proteica. A coluna “organismo” indica a origem da proteína. Neste caso, as proteínas em questão são derivadas de *P. falciparum* e *P. vivax*. A classificação se refere ao tipo de proteína. Por exemplo, a *oxidoreductase* é uma classe de proteínas que catalisa reações de oxidação-redução, enquanto a *hydrolase* é uma classe de proteínas que catalisa a hidrólise de uma ligação química.²⁶

A partir do cálculo de docking molecular, foi possível obter os dados apresentados na Tabela 7, que mostra os resultados. Resultados esses que são fundamentais para entender como os ligantes interagem com seus respectivos receptores.

Tabela 7. Resultados do docking.

Ligantes	PIENR	PfFP2	PvPMV	PfLDH
	ΔG Kcal/mol	ΔG Kcal/mol	ΔG Kcal/mol	ΔG Kcal/mol
(E)-Hex-2-enal	-4.8	-4.0	-4.2	-3.4
(Z)-Hex-2-enol	-5.0	-4.5	-4.7	-3.9
(Z)-Hex-3-enol	-4.9	-4.1	-4.5	-3.5
Linalool	-6.1	-5.0	-5.4	-4.7
Methyl gallate	-6.6	-5.5	-5.9	-4.7
Selina-3,7(11)-diene	-8.5	-6.2	-6.5	-6.0
trans-Caryophyllene	-8.0	-5.8	-5.8	-5.9
Viridiflorene	-8.3	-6.5	-6.6	-6.1
Viridiflorol	-8.1	-6.0	-6.1	-5.8
α -Cadinol	-8.2	-6.7	-6.7	-6.0

No docking molecular, observou-se que o receptor PfENR apresentou resultados significativamente positivos, com a obtenção de cinco resultados com valores inferiores a -7.0 kcal/mol, indicando uma alta afinidade entre o receptor e os ligantes. Em contraste, os receptores PfFP2, PvPMV e PfLDH não demonstraram resultados tão promissores. Após a realização do processo de docking molecular, procedeu-se à montagem dos complexos formados pelos receptores e ligantes. A seguir pode ser observado a estrutura dos ligantes que obtiveram melhores resultados.

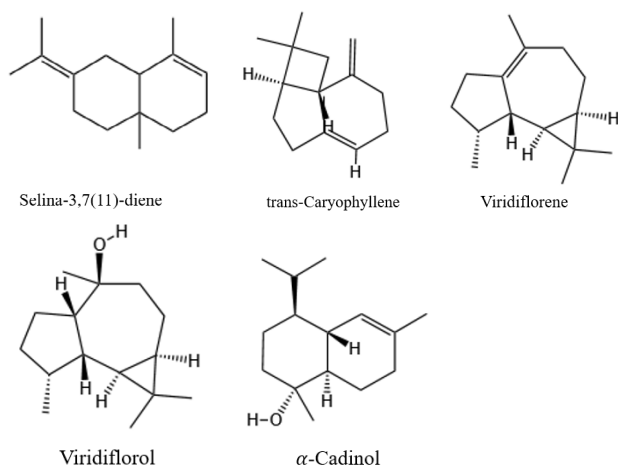


Figura 2. Estrutura moleculares 2D dos ligantes com melhor afinidade de ligação com PfENR.

Os ligantes são em sua maioria hidrocarbonetos, eles pertencem à classe dos terpenos, que são conhecidos por suas estruturas variadas e pela presença em óleos essenciais. Dada a estrutura molecular dos compostos, é esperado que possuam uma alta hidrofobicidade, e apenas o viridiflorol e o α -Cadinol se diferenciam dos demais não sendo hidrocarbonetos, devido à presença do grupo funcional hidroxila, classificando-os como álcoois. Este grupo confere aos compostos maior polaridade e, consequentemente, maior solubilidade em água.

O processo de montagem do complexo foi realizado utilizando a ferramenta computacional Autodock tools. Posteriormente, foi possível observar as interações moleculares e visualizar a estrutura tridimensional do

complexo formado por meio do software Discovery Studio. As imagens a seguir representam os complexos nos quais os ligantes obtiveram um resultado igual ou inferior a -7.0 kcal/mol, demonstrando uma forte interação com o receptor. Estes resultados são fundamentais para o avanço do nosso entendimento sobre a interação entre estes ligantes e seus respectivos receptores.

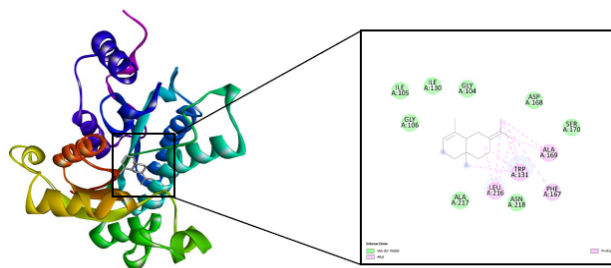


Figura 3. Selina-3,7(11)-diene acoplado a PfENR.

Na Figura 3, todas as interações ilustradas são de natureza hidrofóbica ou resultantes da força de Van der Waals. Em ambas as situações, essas interações exibem uma estabilidade considerável, corroborando os resultados alcançados no processo de docking. As interações hidrofóbicas ocorrem com os resíduos específicos: Alanina 169, Leucina 216, Fenilalanina 167 e Triptofano 131.

Esses resíduos de aminoácidos apresentam propriedades hidrofóbicas, como a Fenilalanina 167 e o Triptofano 131 com sua cadeia aromática, possibilitando interações específicas em meios aquosos. Isso favorece a interação com o composto selina-3,7(11)-diene, que é um hidrocarboneto e, portanto, também hidrofóbico. Essa afinidade hidrofóbica foi crucial para a formação do complexo entre PfENR e o selina-3,7(11)-diene.

Embora o número de resíduos com os quais o composto interage não seja tão elevado, o que justifica o docking indicar uma forte interação receptor-ligante no complexo é a quantidade de interações realizadas pelo composto com esses resíduos. Além das 8 interações por força de Van der Waals, o selina-3,7(11)-diene realiza 12 interações hidrofóbicas que variam de 3.86Å a 5.09Å, com uma distância média de 4.45Å para as interações.

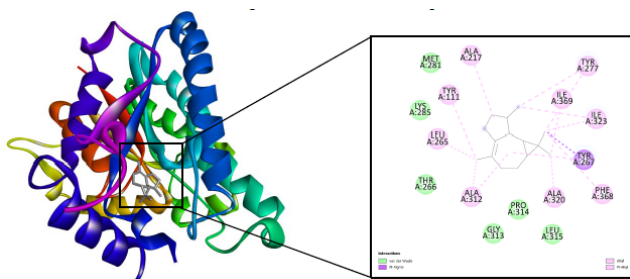


Figura 4. Viridifloreno acoplado a PfENR

Na Figura 4, é evidente que o complexo exibe uma interação Pi-Sigma entre o viridifloreno e a tirosina 267, com uma distância de 3.76Å. Neste contexto, o sistema pi do anel aromático da TYR267 interage com o sistema sigma do viridifloreno, mais especificamente com um carbono sp³. Esta interação é mais forte do que as interações hidrofóbicas, contribuindo significativamente para a estabilização do complexo e fornecendo pontos adicionais de contato.

Além da interação pi-sigma, o viridifloreno também estabelece múltiplas interações hidrofóbicas com vários resíduos, incluindo a própria TYR267, bem como TYR111, TYR277, ALA217, ALA312, ALA320, ILE323, ILE369, LEU265 e PHE368. Estas interações hidrofóbicas são fundamentais para a estabilidade do complexo, dado que o viridifloreno também possui natureza hidrofóbica.

Em contraste com o composto anterior, o viridifloreno interage com um número maior de resíduos, incluindo uma interação pi-sigma, 6 interações por força de Van der Waals, e 13 interações hidrofóbicas, onde estas ocorrem com 10 resíduos e variam de 3.69Å a 5.50Å, com uma distância média de 4.79Å para as interações.

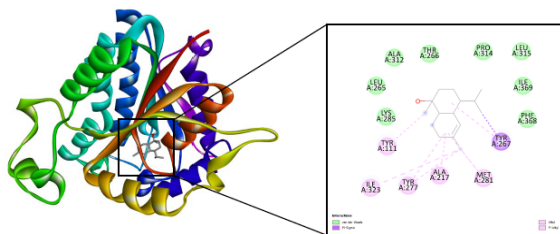


Figura 5. α -Cadinol acoplado ao PfENR.

Como o complexo anterior (Figura 4), a (Figura 5) conta com uma interação Pi-Sigma, também com a tirosina 267 e agora com 3.74Å, e interações hidrofóbicas com o próprio TYR276 e também com TYR111, TYR277, ALA217, ILE323 e MET281. O α -Cadinol realiza também interações por força de Van der Waals com 8 resíduos, suas interações hidrofóbicas variam de 4.04Å a 5.39Å, com uma distância média de 4.91Å para as interações.

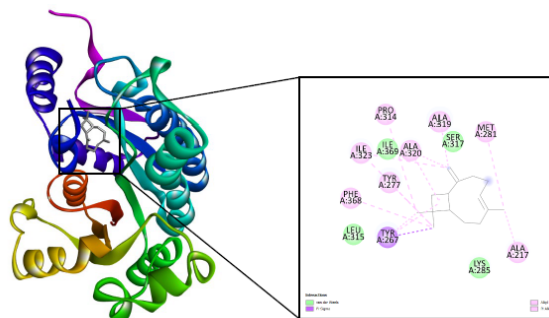


Figura 6. trans-Cariofileno acoplado ao PfENR

O trans-Cariofileno (Figura 6), assim como o α -Cadinol (Figura 4), também estabeleceu uma interação Pi-Sigma com a tirosina 267 agora numa distância de 3.64Å, um pouco melhor que os anteriores, e também interações hidrofóbicas com 8 outros resíduos além da própria TYR267, o TYR277, ALA217, ALA319, ALA320, ILE323, MET281, PHE368 e PRO314.

Embora tenha realizado interações com muitos resíduos, o número de interações é um pouco inferior se comparado aos complexos anteriores. O composto realiza ao todo 11 interações hidrofóbicas com 9 resíduos, essas interações variam de 3.69Å a 5.24Å com uma distância média de 4.62Å para as interações.

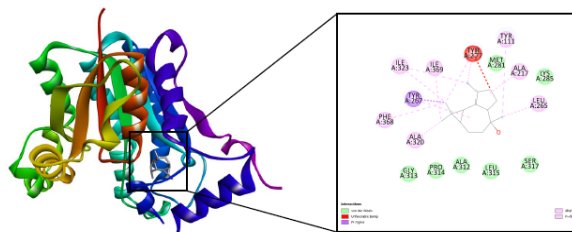


Figura 7. Viridiflorol acoplado ao PfENR

Assim como nos casos anteriores, o viridiflorol (Figura 7) apresenta uma interação Pi-Sigma que foi estabelecida com o resíduo de tirosina 267 a uma distância de 3.82Å. Este resíduo parece estar estrategicamente localizado na cavidade onde a docagem foi realizada. As propriedades químicas favoráveis dos compostos testados permitiram essas interações. Além da Tirosina 267, o viridiflorol também interagiu hidrofobicamente com os resíduos, TYR111, TYR277, ALA217, ALA320, ILE323, ILE369, LEU265 e PHE368.

Apesar das interações favoráveis observadas, o viridiflorol apresentou uma colisão desfavorável com a Tirosina 277 a uma distância de 2.46 Å. Isso poderia potencialmente prejudicar o acoplamento do viridiflorol ao complexo enzimático, resultando em uma redução da afinidade de ligação ou instabilidade do complexo, o que poderia levar à sua dissociação. Alternativamente, essa colisão desfavorável poderia interferir na atividade enzimática, resultando na inibição da função da enzima. As distâncias das interações observadas variaram de 3.77 Å a 5.38 Å, com uma distância média de 4.79 Å para as interações.

ANTIMALÁRICOS

O tratamento eficaz da malária é crucial para salvar vidas e controlar a disseminação da doença. Entre os medicamentos mais conhecidos e utilizados no combate à malária estão a cloroquina e artemisinina, cada um com seu papel específico na luta contra essa enfermidade. Um estudo experimental realizado por Cardoso (2012) sobre a artemisinina mostra efeitos citotóxicos, genotóxicos e mutagênicos significativos vindo do composto, causando morte celular e necrose. Os testes feitos por Cardoso incluem ensaio cometa que avalia danos no DNA e teste do micronúcleo que detecta alterações cromossômicas, que sugerem que embora a artemisinina seja eficaz contra a malária, é necessário cautela no seu uso devido aos seus efeitos genotóxicos e mutagênicos.

Quanto à cloroquina, ela é um dos mais antigos antimaláricos utilizados, e continua sendo utilizado em várias regiões atualmente. Um estudo *in vitro* utilizando

um ensaio cometa realizado por Amésquita, Cruz-Briceño e Prieto (2018) sobre os efeitos da cloroquina em linfócitos humanos concluiu que a cloroquina tem um efeito genotóxico, no qual pode ser observado que quanto maior a concentração de cloroquina, maior o dano causado ao DNA dos linfócitos. Afim de se aprofundar, nisso foi realizado um estudo *in silico* acerca dos efeitos toxicológicos e farmacocinéticos da cloroquina e artemisinina.

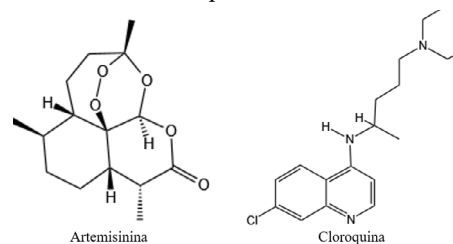


Figura 8. Estruturas moleculares 2D de antimaláricos comercializados

Conforme demonstrado na Tabela 8, a Cloroquina exibe uma capacidade notável de atravessar a barreira hematoencefálica, uma característica que não é necessária considerando a função primária do medicamento no organismo. Esta propriedade pode acarretar riscos significativos para o paciente.²⁸ No que se refere à toxicidade carcinogênica, ambos os compostos apresentaram resultados positivos em ratos e negativos em camundongos.

Tabela 8. Parâmetros *in silico* de antimaláricos.

Antimaláricos	BBB	HIA	Carcinogenicidade para camundongos	Carcinogenicidade para ratos	Teste de Ames	Inibição das CYPs	Docking ΔG Kcal/mol
Artemisinin	Não	96	Negativo	positivo	Mutagênico	CYP2D6	-9.7
Chloroquine	Sim	98	negativo	Positivo	Mutagênico	Não	-7.6

Fonte: Autoria própria, PreADMET e SwissADME, 2024.

No Teste de Ames, corroborando os estudos de Cardoso (2012) e Amésquita, Cruz-Briceño e Prieto (2018), ambos os compostos demonstraram potencial mutagênico. Isso reforça a necessidade de cautela em seu uso, considerando a resistência que pode ser desenvolvida devido a mutações genéticas, conforme relatado nos estudos de Bances (2024) e Venanzi e López-vélez (2016).

Conclusão

Com base nos resultados apresentado nesse estudo, os compostos selina-3,7(11)-dieno, trans-Cariofileno, viridifloreno, viridiflorol e α -Cadinol apresentam potencial como inibidores da proteína PfENR do *P. falciparum*. Este fato pode ser observado nos resultados de docking molecular apresentados nesse estudo, mostrando fortes interações com os principais resíduos presentes no sítio de ligação da cavidade proteica do PfENR. Outro fator importante é a baixa toxicidade e a farmacocinética favorável apresentada pelos compostos, principalmente o viridifloreno, selina-3,7(11)-dieno e viridiflorol que não apresentaram nenhum potencial mutagênico diferindo de antimaláricos atuais como a artemisinina e a cloroquina. Por tanto, os dados *in silico* desta pesquisa demonstram grande potencial farmacológico, tornando pertinente a continuação das etapas *in vitro* e *in vivo* neste meio, para alcançar o tratamento ou cura para malária de forma segura.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao apoio do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (IFPI), campus Picos e ao prof. Dr. Ézio Sá, coordenador do Laboratório de Quimioinformática & Modelagem Molecular (LQ&MM), pelo suporte, a orientação e a possibilidade da realização deste estudo.

Referências

1. VASCONCELOS, S. R.; KOVALESKI, F. D.; JUNIOR, T. C. Z. Doenças Negligenciadas: Revisão da Literatura Sobre As Intervenções Propostas Saúde & Transformação Social / Health & Social Change. Universidade Federal de Santa Catarina Santa Catarina, Brasil. vol. 6, núm. 2, pp. 114- 131. **2015**.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Caderno Temático do Programa Saúde na Escola: Prevenção de doenças negligenciadas. Ministério da Saúde. Ministério da Educação. – Brasília: Ministério da Saúde, **2022**. 54 p.: il. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_tematico_pse_doencas_negligenciadas.pdf. Acesso em: 20/12/2023.
3. FIOCRUZ. Conheça a malária: informações sobre a doença, prevenção, atendimento e orientações à saúde do viajante e da população que vivem nas áreas endêmicas. Folder informativo. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância em Saúde (Anvisa). **2023**.
4. MARQUES, A. C.; VALENCIA, A.; SILVA, A. R.; SILVA, C. J. M.; FONTES, C. J. F.; NET-TO, J. C. A. Manual de terapêutica da malária. In: Manual de terapêutica da malária. p. 104-104. **2001**.
5. VENANZI, E.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Resistencia a los antimaláricos. Rev Esp Quimioter, v. 29, n. 1, p. 72-75, **2016**.
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. ORIENTAÇÕES SOBRE O USO DE FITOTERÁPICOS E PLANTAS MEDICINAIS. **2022**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/orientacoes-sobre-o-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais.pdf>. Acesso: 20/12/2023.
7. EMBRAPA, Embrapa Recursos Genéticos E. Plantas medicinais nos biomas brasileiros. EMBRAPA RECURSOS GENÉTICOS E BIOTECNOLOGIA. Brasília, DF. **2010**.
8. PAREYN, F. G.; ARAUJO, E. D. L.; DRUMOND, M.; MIRANDA, M. D. A.; SOUZA, C. A.; SILVA, A. D. S. MARQUES, K. K. M. Myracrodruon urundeuva: Aroeira. (Ed.). Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial: plantas para o futuro: região Nordeste. Brasília, DF. cap. 5, p. 766-772. **2018**.
9. ALBUQUERQUE, U. P.; HANAZAKI, N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 16, p. 678-689, **2006**.
10. ALVES, V. M.; BRAGA, R. C.; MURATOV, E. N.; ANDRADE, C. H. Quimioinformática: uma introdução. Química Nova, v. 41, p. 202-212, **2018**.
11. BROWN, F. K. Chemoinformatics: what is it and how does it impact drug disco-very. Annual reports in medicinal chemistry, v. 33, p. 375-384, **1998**.
12. SÁ, E. R. A.; COSTA, A. N.; COSTA, R. K. M.; SOUZA, J. L.; RAMOS, R. M.; LIMA, F. C. A. In silico study of the interactions of Pilocarpus microphyllus imidazolic alkaloids with the main protease (Mpro) of SARS-CoV-2. Molecular Simulation, v. 47, n. 1, p. 74-87, **2021**.
13. TROTT, OLEG; OLSON, ARTHUR J. AUTODOCK VINA: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. Journal of computational chemistry, v. 31, n. 2, p. 455-461, **2010**.
14. Bióvia DS. (2020). Visualizador do Discovery Studio, San Diego: DassaultSistemas. Disponível em: <https://3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization.html>.
15. CARDOSO, P. C. S. Avaliação in vitro dos possíveis efeitos citotóxicos, genotóxicos e mu-tagênicos das drogas antimaláricas artemisinina e artemeter em linfócitos humanos. **2012**.
16. AMÉSQUITA, L.; CRUZ-BRICEÑO, M. N.; PRIETO, Z. Daño en el ADN de linfocitos humanos por efecto de cloroquina. Revista peruana de medicina experimental y salud pu-blica, v. 35, p. 471-475, **2018**.

17. BANCES, J. C. Caracterización molecular de *Plasmodium falciparum* asociada a resistencia de antimaláricos en comunidades del distrito Río Santiago, Condorcanqui, Ama-zonas 2022. **2024**.
18. BARROS, R.O.; JUNIOR, F.L.; PEREIRA, W.S.; OLIVEIRA, N. M.; RAMOS, R.M. Interaction of drug candidates with various SARS-CoV-2 receptors: An in silico study to combat COVID-19. *Journal of Proteome Research*, v. 19, n. 11, p. 4567-4575, **2020**.
19. PETTERSEN, E. F.; GODDARD, T. D.; HUANG, C. C.; COUCH, G. S.; GREENBLATT, D. D.; MENG, E. C.; FERRIN, T. E. UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of computational chemistry*, v. 25, n. 13, p. 1605-1612, 2004.
20. HUEY, R.; MORRIS, G. M.; FORLI, S. Using AutoDock4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A tutorial. The Scripps Research Institute. 2012.
21. AQUINO, N. C.; ARAÚJO, R. M.; SILVEIRA, E. R. Intraspecific Variation of the Volatile Chemical Composition of *Myracrodruon urundeuva* Fr. Allem. ("Aroeira-do-Sertão"): Characterization of Six Chemotypes. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 28, p. 907-912, 2017.
22. COSTA, O.; MENEZZI, C. H. S.; BENEDITO, L. E. C.; RESCK, I. S.; VIEIRA, R. F.; BIZZO, H. R. Essential Oil Constituents and Yields from Leaves of *Blepharocalyx salicifolius* (Kunt) O. Berg and *Myracrodruon urundeuva* (Allemão) Collected during Daytime. *International Journal of Forestry Research*, vol. 2014.
23. GALVÃO, W. R. A.; FILHO, R. B.; CANUTO, K. M.; RIBEIRO, P. R. V.; CAMPOS, A. R.; MOREIRA, A. G. O. M.; SILVA, S. O.; FILHO, F. A. M. Gastroprotective and anti inflammatory activities integrated to Chemical composition of *Myracrodruon urundeuva* Allemão - A conservationist proposal for the species. *Journal of Ethnopharmacology*. P. 177-189. 2018.
24. BANDEIRA, M. A. M. *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira-do-Sertão): Constituintes Químicos Ativos da Planta em Desenvolvimento e Adulta. 352 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2002.
25. SILVA, V. C.; NAPOLITANO, A.; ELETTO, D.; RODRIGUES, C. M.; PIZZA, C.; VILEGAS, W. Characterization of Gallotannins from *Astronium* Species by Flow Injection Analysis-Electrospray Ionization-ion Traptandem mass Spectrometry and Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight mass Spectrometry. *European journal of mass spectrometry*, v. 17, n. 4, p. 365-375, 2011.
26. BERMAN, H. M.; WESTBROOK, J.; FENG, Z.; GILLILAND, G.; BHAT, T. N.; WEISSING, H.; SHINDYALOV, I. N.; BOURNE, P. E. The protein data bank. *Nucleic acids research*, v. 28, n. 1, p. 235-242, 2000.
27. SANTOS, A. L. L. M.; LIMA, J. D. P.; ANDRADE, C. R.; SANTOS, D. M.; DIAS, A. S.; SANTOS, P. A. L. *Myracrodruon urundeuva* Allemo: Chemical composition, antioxidant activity, antimicrobial activity and inotropic effect. *African Journal of Biotechnology*, v. 16, n. 21, p. 1230-1241, 2017.
28. MOURÃO, P. S. Identificação de compostos bioativos nos extratos etanólico das raízes e folhas da *Cecropia pachystachya* Tréc. e estudos in silico preADMET e ancoragem molecular com as enzimas 5-LOX e α -1-antitripsina. 84f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Química) - Universidade Estadual do Piauí, Teresina, 2022.
29. BASTOS, K. Z. C.; CORTÊZ, A. H. S.; CORTÊZ, T. H. C.; PINTO, I. S.; SOUSA, J. A. In silico analysis of the pharmacokinetic and toxicological profile of research drugs for the treatment of COVID-19. *Res., Soc. Dev.*, v.9, e529119450, 2020.
30. NUNES, A. M. V.; ANDRADE, F. C. P.; FILGUEIRAS, L. A.; MAIA, O. A. C.; CUNHA, R. L. O. R. preADMET analysis and clinical aspects of dogs treated with the Organotellurium compound RF07: A possible control for canine visceral leishmaniasis?. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, Volume 80, 2020.
31. BIBI, Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions. *Nutr Metab (Lond)* 5, 27 (2008). <https://doi.org/10.1186/1743-7075-5-27>.
32. LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. 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.
33. AMES, B. N.; GURNEY, E. G.; MILLER, J. A.; BARTSCH, H. Carcinogens as frameshift mutagens: metabolites and derivatives of 2-acetylaminofluorene and other aromatic amine carcinogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 69, n. 11, p. 3128-3132, 1972.
34. SANTANA, L. E. G. S.; MIRANDA, I. K. I.; SOUSA, J. A. In silico analysis of the pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity of two compounds isolated from *Moringa oleifera*. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 9, n. 11, p. e81991110469, 2020.
35. CHENG, T.; ZHAO, Y.; LI, X.; LIN, F.; XU, Y.; ZHANG, X.; LI, Y.; WANG, R.; LAI, L. Computation of octanol- water partition coefficients by guiding an additive model with knowledge. *Journal of chemical information and modeling*, v. 47, n. 6, p. 2140-2148, 2007.
36. DRUZHILOVSKIY, D. S.; RUDIK, A. V.; FILIMONOV, D. A.; GLORIOZOVA, T. A.; LAGUNIN, A. A.; DMITRIEV, A. V. Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing. *Russian Chemical Bulletin*, v. 66, p. 1832-1841, 2017.

Rodrigo F. Silva, Victor M. M.
Souza, Géssica E. N. Costa &
Ézio R. A. de Sá*

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (IFPI), Campus Picos, Av. Pedro Marques de Medeiros, s/nº, CEP 64605-500, Picos-PI, Brasil. Grupo de Computação, Pesquisa e Ensino de Química (COMPEQ/IFPI).

*E-mail: ezio.sa@ifpi.edu.br