

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

Escola de Ciências Médicas e da Vida

Curso de Medicina

TRIAGEM IN SILICO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DA ESPÉCIE

Handroanthus impetiginosus

Goiânia-GO

2025

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ENZO FERRO DE OLIVEIRA E RENATO RIBEIRO ALVES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina da Pontifícia Universidade
Católica de Goiás.

Orientador(a): Profa. Dra. Suzana Ferreira Alves

Goiânia-GO

2025

RESUMO

A busca por novos agentes anti-inflamatórios é crucial devido às limitações e efeitos adversos associados a medicamentos convencionais, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticosteroides. Neste contexto, os produtos naturais, especialmente as plantas, representam uma fonte promissora de compostos bioativos. *Handroanthus impetiginosus* (Ipê-roxo), uma espécie tradicionalmente usada na medicina popular, é conhecida por suas propriedades anti-inflamatórias. Este estudo teve como objetivo realizar uma triagem *in silico* da atividade anti-inflamatória de compostos de *Handroanthus impetiginosus*. A metodologia consistiu em um estudo experimental computacional, no qual um levantamento bibliográfico identificou 35 moléculas com potencial farmacológico da espécie. As atividades biológicas desses compostos foram previstas usando os servidores Way2Drug e o banco de dados PubChem. Dentre os compostos analisados, destacaram-se β -lapachona, rutina, ácido vanílico, ácido ursólico, curcumina e iridoides como catalpol e aucubina, devido à sua explícita atividade anti-inflamatória. Esses compostos atuam por meio de mecanismos multimodais, incluindo a inibição de vias pró-inflamatórias centrais, como NF- κ B e MAPKs, a supressão de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, e a indução de enzimas antioxidantes. Os resultados sugerem que o potencial anti-inflamatório do *Handroanthus impetiginosus* não se deve apenas à ação individual de cada metabólito, mas também a efeitos sinérgicos entre diferentes classes de compostos que atuam em múltiplas vias da cascata inflamatória. Este estudo reforça o valor das abordagens *in silico* combinadas com a revisão da literatura para a identificação racional de agentes anti-inflamatórios a partir de espécies vegetais, posicionando o *Handroanthus impetiginosus* como uma fonte promissora para o desenvolvimento de terapias anti-inflamatórias multimodais mais seguras e eficazes.

Palavras-chave: Anti-inflamatório; Compostos bioativos; Ipê-roxo; Triagem *in silico*.

ABSTRACT

The search for new anti-inflammatory agents is crucial due to the limitations and adverse effects associated with conventional drugs such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids. In this context, natural products, especially plants, represent a promising source of bioactive compounds. *Handroanthus impetiginosus* (Ipê-roxo), a species traditionally used in folk medicine, is known for its anti-inflammatory properties. This study aimed to perform an *in silico* screening of the anti-inflammatory activity of compounds from *Handroanthus impetiginosus*. The methodology consisted of a computational experimental study, where a bibliographic survey identified 35 molecules with pharmacological potential from the species. The biological activities of these compounds were predicted using the Way2Drug server and PubChem database. Among the compounds analyzed, β -lapachone, rutin, vanillic acid, ursolic acid, curcumin, and iridoids such as catalpol and aucubin stood out for their explicit anti-inflammatory activity. These compounds act through multimodal mechanisms, including inhibition of key pro-inflammatory pathways such as NF- κ B and MAPKs, suppression of cytokines like TNF- α , IL-1 β , and IL-6, and induction of antioxidant enzymes. The results suggest that the anti-inflammatory potential of *Handroanthus impetiginosus* is not only due to the individual action of each metabolite but also to synergistic effects between different classes of compounds that act on multiple pathways of the inflammatory cascade. This study reinforces the value of *in silico* approaches combined with literature review for the rational identification of anti-inflammatory agents from plant species, positioning *Handroanthus impetiginosus* as a promising source for the development of safer and more effective multimodal anti-inflammatory therapies.

Key words: Anti-inflammatory; Bioactive compounds; *In silico* screening; Ipê-roxo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS.....	18
2.1 OBJETIVO GERAL.....	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3. METODOLOGIA.....	19
4. RESULTADOS.....	21
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÃO.....	29
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos medicamentos é uma tarefa desafiadora, não apenas pelos altos custos envolvidos, mas também pelas dificuldades na seleção de alvos com potencial farmacológico e na progressão para os estágios clínicos, especialmente em relação à segurança dos compostos. Inicialmente, a identificação e validação do alvo é fundamental para identificar quais proteínas/genes estão envolvidos na doença e qual eixo as moléculas devem agir para causar cura/melhora sintomática. Posteriormente, é realizada a descoberta de compostos candidatos por diferentes métodos de triagem, visando identificar quais compostos tem maior capacidade de desencadear os efeitos biológicos requeridos. Esses compostos passam, então, por otimização e avaliação de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas (ADME-Tox), etapa crítica para reduzir falhas em ensaios clínicos. Por fim, os candidatos mais promissores seguem para estudos pré-clínicos e clínicos, com o objetivo de confirmar eficácia, segurança e viabilidade de uso terapêutico. (CASKEY, 2007; FERREIRA e colab., 2015).

Para superar esses obstáculos e acelerar o processo, surgiram tecnologias inovadoras como os estudos *in silico*, fundamentados no Projeto Genoma Humano e em métodos de Design de Fármacos Baseado em Estrutura (DFBE). Ferramentas como *docking* molecular, triagem virtual baseada em estrutura e dinâmica molecular permitem simulações computacionais capazes de representar a estrutura e dinâmica molecular de compostos, ampliando a compreensão de suas interações farmacocinéticas. Essas abordagens possibilitam a avaliação da afinidade e resposta biológica de moléculas com potencial farmacológico, permitindo uma melhor estratificação quanto ao risco de toxicidade e à viabilidade clínica (CHANG e colab., 2023; FERREIRA e colab., 2015).

A investigação de fármacos baseados na biodiversidade é fundamental para o avanço científico e terapêutico, pois as plantas constituem uma das mais ricas fontes naturais de compostos bioativos com potencial farmacológico. Esses organismos sintetizam uma ampla gama de metabólitos secundários — como alcaloides, flavonoides, terpenoides e fenóis — que apresentam propriedades medicinais comprovadas e têm sido historicamente utilizados em sistemas tradicionais de saúde, os quais ainda representam o principal recurso terapêutico para grande parte da população mundial. A exploração racional dessa diversidade, aliando o conhecimento etnofarmacológico a abordagens modernas, como os estudos *in silico*, permite a descoberta de novos princípios ativos com múltiplos alvos terapêuticos e, muitas vezes, menos efeitos colaterais e melhor farmacocinética. (ARAÚJO, 2002 [S.d.]; HAMED e colab.,

2020; JANUÁRIO e SILVÉRIO-LOPES, 2014; MONTAGNINI e colab., 2023; YAMASHITA e colab., 2021)

O gênero botânico *Tabebuia*, pertencente à família Bignoniaceae, é conhecido por apresentar ampla diversidade de compostos bioativos, incluindo fenilpropanóides e feniletanoides, ácidos fenólicos, iridoides, lignanas e neolignanas, isocumarinas, flavonoides, quinonas e naftoquinonas, esteróis e triterpenos. Essa grande variedade de compostos bioativos, vinculados ao uso de seus representantes na medicina tradicional, como o uso de suas cascas para o tratamento de sífilis, diabetes e úlceras, chama a atenção para seu potencial em desenvolvimento de fármacos através de estudos *in silico*.(HAMED e colab., 2020)

Entre seus representantes, destaca-se o *Handroanthus impetiginosus* (sinônimo de *Tabebuia impetiginosa*), popularmente conhecido como ipê-roxo, cuja composição fitoquímica tem demonstrado atividades antineoplásica, antiparasitária, antimicrobiana, imunomoduladora e anti-inflamatória, apresentando-se como candidato promissor para estudos que busquem aprofundar o conhecimento sobre essas atividades.(HAMED e colab., 2020)

Epidemiologicamente, o consumo de analgésicos no Brasil é expressivo e marcado por automedicação. A PNAUM (Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos), com amostra nacional urbana de 41.433 pessoas, estimou prevalência de uso de ao menos um analgésico de 22,8% na população geral (25,9% entre adultos), com predomínio de não opioides (18,5%), seguidos por anti-inflamatórios-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (6,9%) e opioides (0,5%). Metamizol/dipirona, paracetamol e diclofenaco responderam por ~74% dos analgésicos citados (37,8%; 25,3%; 10,7%, respectivamente). O uso foi mais frequente entre mulheres e idosos e se destinou sobretudo a condições agudas (~90%). Em consonância com achados internacionais, a utilização sem prescrição supera a sob prescrição.(DAL PIZZOL e colab., 2019)

Esse cenário de alto consumo e automedicação amplia a exposição a eventos adversos dos AINEs e reforça a necessidade de estratégias de uso racional e da busca por novos agentes anti-inflamatórios mais seguros e multimodais, uma vez que os AINEs, apesar da eficácia terapêutica, têm seu uso limitado por um perfil de segurança que impõe desafios clínicos importantes. Os AINEs convencionais, ao inibirem a COX-1, estão associados a efeitos gastrointestinais relevantes, como úlceras e sangramentos. Já os coxibes, desenvolvidos para reduzir essa toxicidade, demonstraram, por outro lado, aumento do risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, além de impacto adverso sobre a função renal e a

pressão arterial. Mesmo a aspirina, frequentemente considerada isoladamente, apresenta risco de efeitos colaterais conforme o contexto clínico e posológico. Diante dessas evidências, a seleção e a prescrição de qualquer AINE — seja tradicional ou seletivo — exigem cuidadosa avaliação do risco-benefício, principalmente em populações vulneráveis, como pacientes com histórico cardiovascular ou função renal comprometida. (BATLOUNI, [S.d.])

Mesmo os corticoides, apesar de sua elevada eficácia anti-inflamatória, apresentam uma ampla gama de efeitos adversos que limitam seu uso prolongado. No sistema tegumentar, podem causar atrofia cutânea, retardo na cicatrização de feridas e formação de estrias devido à inibição da síntese de colágeno e alterações na matriz extracelular; no sistema musculoesquelético, estão associados à osteoporose, por redução da atividade osteoblástica e aumento da reabsorção óssea, além da miopatia esteroideal com fraqueza muscular proximal; nos olhos, aumentam o risco de catarata subcapsular posterior e glaucoma, decorrentes de alterações metabólicas do cristalino e remodelação da malha trabecular; no sistema nervoso central, estão ligados a alterações cognitivas, distúrbios do humor, depressão, mania e psicoses; no metabolismo e sistema endócrino, induzem hiperglicemia e diabetes mellitus por resistência insulínica e estimulação da gliconeogênese, além de suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando à insuficiência adrenal secundária e síndrome de Cushing iatrogênica, com obesidade central, fâcies em lua cheia e giba dorsal; no sistema cardiovascular, podem provocar hipertensão, dislipidemia e aumento do risco trombótico; no trato gastrointestinal, favorecem úlceras pépticas e sangramentos; e no sistema imunológico, predispõem a infecções oportunistas e à reativação de vírus latentes, tornando evidente a necessidade de novas alternativas farmacológicas que mantenham a potência anti-inflamatória, mas com perfis de segurança mais favoráveis. (SCHÄCKE e colab., [S.d.]).

Compostos como o lapachol, uma naftoquinona encontrada em várias espécies da família das biognáceas, apresentou-se como um composto promissor no combate a neoplasias, mas também apresenta atividades anti-inflamatórias, analgésicas, antibióticas e antiparasitárias (8). A molécula também tem sido utilizada como modelo para novas moléculas, derivados com o objetivo de ampliar suas capacidades biológicas e farmacológicas, mostrando-se promissora em áreas farmacológicas distintas, desde o tratamento de neoplasias, até estudos sobre sua efetividade antiveneno de cobra. No campo da inflamação, derivados do lapachol demonstraram capacidade de suprimir mediadores importantes como óxido nítrico (NO) e prostaglandina E₂ (PGE₂), através da inibição da expressão das enzimas óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2). Esses efeitos estão fortemente

relacionados à modulação negativa da via do fator de transcrição nuclear NF- κ B, que regula a expressão de diversos genes pró-inflamatórios, incluindo TNF- α e IL-6. Diferentemente dos anti-inflamatórios não esteroides tradicionais e dos inibidores seletivos da COX-2 (coxibes), que atuam diretamente sobre a enzima ciclo-oxigenase, os derivados do lapachol demonstraram atividade indireta na via, interferindo em etapas regulatórias a montante da resposta inflamatória. Essa característica os posiciona como candidatos potenciais ao desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios com ação multialvo e possível redução dos efeitos adversos típicos da inibição enzimática direta.(TSENG e colab., 2013).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar a busca *in silico* de compostos com atividade anti-inflamatória a partir da espécie *Handroanthus impetiginosus*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar o levantamento dos compostos bioativos da espécie *Handroanthus impetiginosus*;
- Investigar por meio de ferramentas *in silico* aspectos farmacocinéticos das moléculas selecionadas;
- Avaliar os mecanismos anti-inflamatórios das moléculas selecionadas.

3. METODOLOGIA

Este é um estudo experimental computacional, no qual foi realizada uma triagem *in silico* dos compostos bioativos com atividade anti-inflamatória da espécie *Handroanthus impetiginosus*, aliado a uma revisão da literatura, que visa listar as principais moléculas presentes no Ipê-roxo e a relação fisiopatológica entre o Ipê-roxo e sua atividade anti-inflamatória. Este tipo de estudo não necessita de submissão ao conselho de ética em pesquisa, visto é um experimento computacional, o qual não envolve seres vivos.

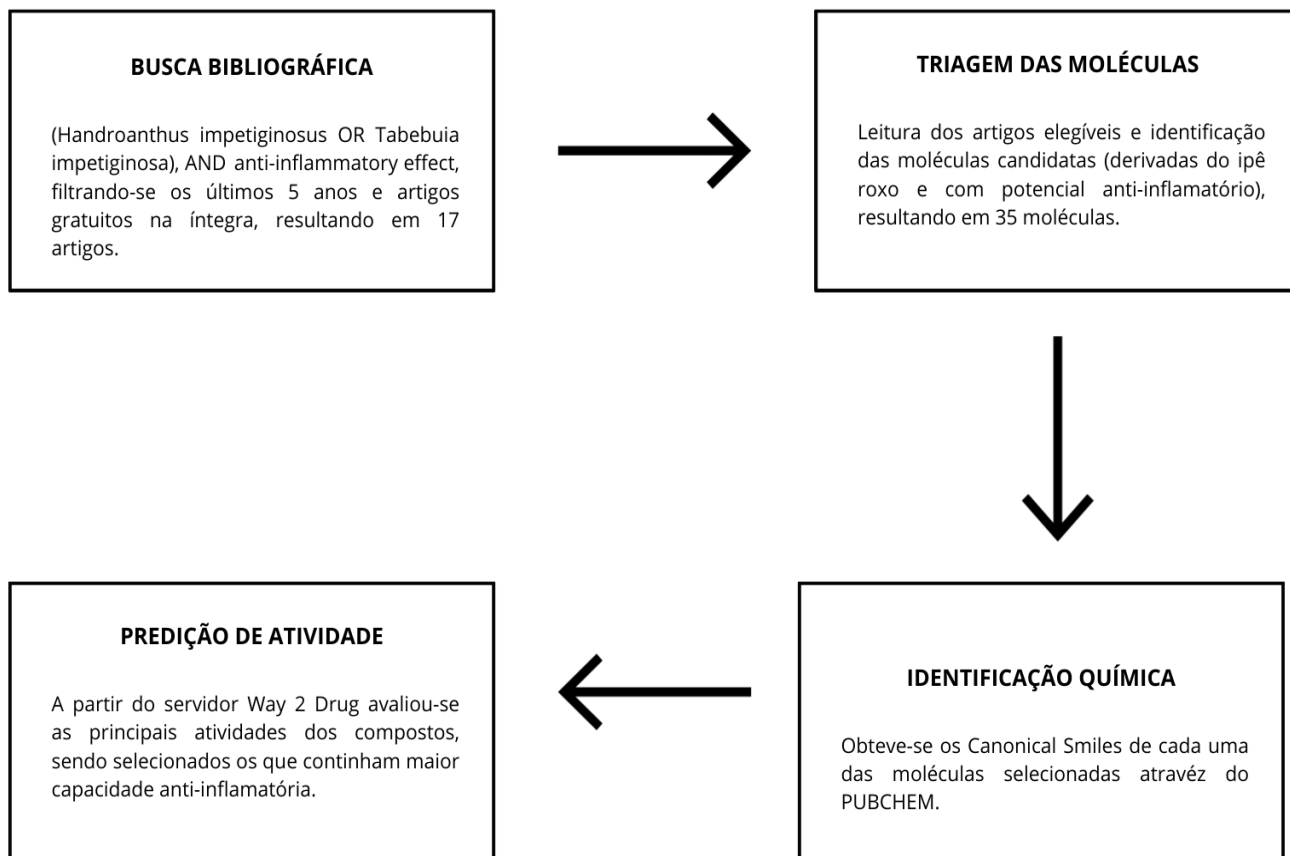
3.1 Seleção dos marcadores da espécie *Handroanthus impetiginosus*

A seleção por compostos químicos da espécie *Handroanthus impetiginosus* foi desenvolvida por meio de um levantamento bibliográfico, a partir de artigos científicos publicados na base de dados ScienceDirect e PUBMED por meio dos seguintes descritores e operadores booleanos: (*Handroanthus impetiginosus* OR *Tabebuia impetiginosa*), AND anti-inflammatory effect, filtrando-se os últimos 5 anos e artigos gratuitos na íntegra, resultando em 17 artigos. Desses, foram selecionadas 35 moléculas com potencial farmacológico relacionado a pesquisa.

3.2 Avaliação de atividades das moléculas

Os compostos candidatos da *Handroanthus impetiginosus* foram codificados com auxílio de informações do PubChem Compound Summary (PUBCHEM), através do qual adquiriu-se o Canonical Smiles de cada uma das moléculas para permitir a avaliação de suas atividades. As possíveis atividades biológicas dos compostos tabelados foram obtidas a partir dos servidores Way 2 Drug, que adquiriu dados como: forma estrutural, principais atividades biológicas, entre outras. Os compostos com maior potencial farmacológico foram separados para a progressão da pesquisa. Esse percurso metodológico pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 - Representação da metodologia utilizada para seleção e avaliação da atividade dos compostos utilizados para o estudo:



3.4 Revisão de literatura:

Foi realizado um levantamento bibliográfico visando encontrar evidências científicas que elucidem as possíveis relações fisiopatológicas das moléculas encontradas no Ipê-roxo e efeitos anti-inflamatórios. Como base de dados foi utilizado o ScienceDirect e o PUBMED, com os descritores e operadores booleanos: (*Handroanthus impetiginosus* OR *Tabebuia* encontrados 42 artigos, sendo que 3 artigos, que estavam de acordo com os objetivos da

pesquisa e dialogaram com os resultados adquiridos na predição de atividade, foram selecionados e utilizados para a discussão dos resultados encontrados.

4. RESULTADOS

Os compostos majoritários identificados no extrato de *Handroanthus impetiginosus* (ipê-roxo) demonstraram notável diversidade fitoquímica e relevante potencial anti-inflamatório, conforme registrado na base de dados Way2Drug. Dentre as 35 moléculas com potencial anti-inflamatório identificadas, segue uma tabela representativa com 13 moléculas e seus resultados adquiridos (Quadro 1). Entre os metabólitos secundários presentes, nove substâncias se destacaram por exibir atividade anti-inflamatória explícita, com mecanismos de ação complementares que sustentam o uso tradicional dessa espécie no tratamento de processos inflamatórios.(BARRIOS-NOLASCO e colab., 2023; BORIOLO e colab., 2018; CASTRO BRAGA, 2021; DE SOUSA e colab., 2009; EL-HAWARY e colab., 2021; GARZÓN-CASTAÑO e colab., 2020; LEE e colab., 2015; NEUPANE e colab., 2023; PERTINO e colab., 2011; RIGAMONTI e colab., 2025; RYAN e colab., 2021; SALAZAR ROBLES e colab., 2022; SOARES e colab., 2023; SUO e colab., 2013; WARASHINA e colab., 2006; YAMASHITA e colab., 2021)

Quadro 1 - Representação dos resultados da predição de atividade biológica de 13 moléculas com potencial anti-inflamatório derivadas do *Handroanthus impetiginosus*.

Fonte	Composto	SMILE	Atividade biológica
Way2Drug	Quercetina	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C3O2)O)O)O)O</chem>	Membrane integrity agonist; HIF1A expression inhibitor; Peroxidase inhibitor; HMOX1 expression enhancer; CYP1A inducer; UGT1A6 substrate; CYP1A substrate; Antimutagenic; CYP1A1 substrate; UGT1A10 substrate; Membrane permeability inhibitor; Quercetin 2,3-dioxygenase inhibitor; MAP kinase stimulant; UGT1A9 substrate; CYP1A1 inducer; CYP1A inhibitor; NADPH oxidase inhibitor; Beta-carotene 15,15'-monooxygenase inhibitor; Chalcone isomerase inhibitor; CYP1A1 inhibitor; CYP1A2 inhibitor; CYP1A2 substrate; 2-Enoate reductase inhibitor; Histidine kinase inhibitor; UGT1A3 substrate; UGT1A substrate; Iodide peroxidase inhibitor; Aldehyde oxidase inhibitor; AR expression inhibitor; CYP19 inhibitor; CYP1B1 inhibitor; Antioxidant; UGT1A1 substrate; UDP-glucuronosyltransferase substrate; Testosterone 17beta-dehydrogenase inhibitor; NOS2 expression inhibitor; Cardioprotectant; Vasoprotector; 1-Alkylglycerophosphocholine O-acetyltransferase inhibitor; Free radical scavenger; SULT1A3 substrate; Xanthine oxidase inhibitor; Monophenol monooxygenase inhibitor; Sulfotransferase substrate; Lipid peroxidase inhibitor; UGT2B15 substrate; APOA1 expression enhancer; Alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor; Xanthine dehydrogenase inhibitor; 3-Oxoacyl-[acyl-carrier-protein] synthase inhibitor; Hemostatic; Pectate lyase inhibitor; Histamine release stimulant; Glutathione-disulfide reductase inhibitor; Capillary fragility treatment; UGT2B substrate; Astringent; Histamine release inhibitor; UGT2B12 substrate;

Way2Drug	Ácido vanílico	<chem>COC1=C(CC(=C1)C(=O)O)O</chem>	Chlordecone reductase inhibitor; Aldehyde oxidase inhibitor; Feruloyl esterase inhibitor; Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor; 2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor; Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor; Catechol 1,2-dioxygenase inhibitor; 4-Methoxybenzoate monooxygenase (O-demethylating) inhibitor; Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor; Shikimate 5-dehydrogenase inhibitor; Arylacetonitrilase inhibitor; Preneoplastic conditions treatment; Taurine dehydrogenase inhibitor; Glutathione thiolesterase inhibitor; Vanillyl-alcohol oxidase inhibitor; Alkane 1-monooxygenase inhibitor; Antiseptic; Fibrinolytic; Sugar-phosphatase inhibitor; NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor; Threonine aldolase inhibitor; Arylsulfate sulfotransferase inhibitor; Catechol 2,3-dioxygenase inhibitor; Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor; Superoxide dismutase inhibitor; Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor; JAK2 expression inhibitor; Linoleate diol synthase inhibitor; Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor; UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor; Spermidine dehydrogenase inhibitor; Beta-carotene 15,15'-monooxygenase inhibitor; Fructose 5-dehydrogenase inhibitor; Glutamyl endopeptidase II inhibitor; Amine dehydrogenase inhibitor; Cis-1,2-dihydro-1,2-dihydroxynaphthalene dehydrogenase inhibitor; Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor; Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor; Prolyl aminopeptidase inhibitor; 5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monooxygenase inhibitor; N-acylmannosamine kinase inhibitor; 4-Nitrophenol 2-monooxygenase inhibitor; Corticosteroid side-chain-isomerase inhibitor; Arginine 2-monooxygenase inhibitor; Pullulanase inhibitor; Aminomuconate-semialdehyde dehydrogenase inhibitor; Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor; NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor; 2-Nitropropane dioxygenase inhibitor; Monodehydroascorbate reductase (NADH) inhibitor; Peroxidase inhibitor; 2-Dehydropanoate 2-reductase inhibitor; Antimutagenic; Aryl-alcohol dehydrogenase inhibitor;
Way2Drug	Palmitoleic acid	<chem>CCCCC/C=C\CCCCCCC(=O)O</chem>	CYP2J substrate; CYP2J2 substrate; Mucomembranous protector; Acylcarnitine hydrolase inhibitor; Alkylacetylgllycerophosphatase inhibitor; Antieczematic; Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor; Saccharopepsin inhibitor; Chymosin inhibitor; Acrocyllindropepsin inhibitor; Carboxypeptidase Taq inhibitor; Dextranase inhibitor; All-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor; GST A substrate; Lipoprotein lipase inhibitor; Linoleate diol synthase inhibitor; Prostaglandin-E2 9-reductase inhibitor; Macrophage colony stimulating factor agonist; Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor; G-protein-coupled receptor kinase inhibitor; Polyporopepsin inhibitor; Sugar-phosphatase inhibitor; Pullulanase inhibitor; Sarcosine oxidase inhibitor; Pro-opiomelanocortin converting enzyme inhibitor; Phobic disorders treatment; Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor; Lipid metabolism regulator; Poly(alpha-L-gulonate) lyase inhibitor; Sphinganine kinase inhibitor; CYP4A11 substrate; Leukotriene-B4 20-monooxygenase inhibitor; Methylamine-glutamate N-methyltransferase inhibitor; Xylan endo-1,3-beta-xylosidase inhibitor; Exoribonuclease II inhibitor; Glutarate-semialdehyde dehydrogenase inhibitor; Poly(beta-D-mannuronate) lyase inhibitor; Prostaglandin-A1 DELTA-isomerase inhibitor; D-lactaldehyde dehydrogenase inhibitor; Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor; Phenylacetate-CoA ligase inhibitor; Levanase inhibitor; Peptide-N4-(N-acetyl-beta-glucosaminyl)asparagine amidase inhibitor; Gluconate 5-dehydrogenase inhibitor; CYP2E1 inhibitor; BRAF expression inhibitor; Lysine 2,3-aminomutase inhibitor; Fucosterol-epoxide lyase inhibitor; CYP4A substrate; Vasoprotector; CYP4A2 substrate; IgA-specific
Way2Drug	ácido siríngico	<chem>COC1=CC(CC(=C1O)C(=O)O)C(=O)O</chem>	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor; Antiinflammatory; Sugar-phosphatase inhibitor; Antinociceptive; Hepatic disorders treatment; Glyceryl-ether monooxygenase inhibitor; CYP2A11 substrate; Lactase inhibitor; Hepatoprotectant; Dolichyl-diphosphooligosaccharide-protein glycotransferase inhibitor; Fructan beta-fructosidase inhibitor; Beta-mannosidase inhibitor; Mycothiol-S-conjugate amidase inhibitor; Dermatologic; Antiprotozoal (Leishmania); Bilirubin oxidase inhibitor

Way2Drug	Curcumina	<chem>COC1=C(CC(=C1)/C=C/C(=O)CC(=O)/C=C/C2=CC(=C(C=C2)O)OC)O</chem>	Feruloyl esterase inhibitor; Beta-carotene 15,15'-monooxygenase inhibitor; Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor; Membrane integrity agonist; Monophenol monooxygenase inhibitor; Reductant; Carminative; Linoleate diol synthase inhibitor; HMOX1 expression enhancer; Vanillyl-alcohol oxidase inhibitor; Antimutagenic; MMP9 expression inhibitor; Steroid N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor; GST M substrate; Free radical scavenger; TNF expression inhibitor; MAP kinase stimulant; Antihypercholesterolemic; 4-Coumarate-CoA ligase inhibitor; HIV-1 integrase (Strand Transfer) inhibitor;
Way2Drug	Ácido α -Lipóico (ALA)	<chem>C1CSSC1CCC(=O)O</chem>	(S)-2-hydroxy-acid oxidase inhibitor; Reductant; Dopamine precursors; Antiischemic, cerebral; Lipotropic; Radioprotector; Antioxidant; Antitoxic; Hepatic disorders treatment; Biotinidase inhibitor; Chemoprotective; Hepatoprotectant; Antiinflammatory; Vascular (periferal) disease treatment; Acyloxyacyl hydrolase inhibitor; Neurodegenerative diseases treatment; Free radical scavenger; Ophthalmic drug; Growth hormone agonist;
Way2Drug	Specioside	<chem>C1=CO[C@@H]([C@H]2[C@@H]1[C@@H]([C@H]3[C@@]2(O3)CO)OC(=O)/C=C/C4=CC=C(C=C4)O)O[C@H]5[C@@H]([C@H]([C@H]([C@H]([C@H]5(CO)O)O)O)O</chem>	Hepatoprotectant; Antiinflammatory; Antiprotozoal (Leishmania); Antinociceptive; Hepatic disorders treatment; Chemopreventive; GABA aminotransferase inhibitor;

Way2Drug	Catalposide	<chem>C1=CO[C@H]([C@H]2[C@@H]1[C@@H]([C@H]3[C@@]2(O3)CO)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)O)[C@H]5[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O5)CO)O)O)O</chem>	Antinociceptive; Antiinflammatory; Hepatoprotectant; Hepatic disorders treatment; CYP2A11 substrate; Antiprotozoal (Leishmania); Lactase inhibitor;
Way2Drug	Ácido ursólico	<chem>C[C@@H]1CC[C@@]2(CC[C@@]3(C(=CC[C@H]4[C@]3(CC[C@@H]5[C@@]4(CC[C@@H](C5(C)O)C)C)[C@@H]2[C@H]1C)C(=O)O</chem>	Insulin promoter; Hepatoprotectant; Transcription factor NF kappa B stimulant; Transcription factor stimulant; Antiprotozoal (Leishmania); Caspase 3 stimulant; Apoptosis agonist; Membrane integrity antagonist; Diacylglycerol O-acyltransferase inhibitor; Hypolipemic; Oxidoreductase inhibitor; Wound healing agent; Antiinflammatory; Antiulcerative; Hepatic disorders treatment; Nitric oxide antagonist; Caspase 8 stimulant; Antinociceptive; Chemopreventive; Phosphatase inhibitor; Antiviral (Influenza); Antipruritic; Protein phosphatase inhibitor;
Way2Drug	Lapachol	<chem>CC(=CCC1=C(C2=CC=C(C=C2C(=O)C1=O)O)C</chem>	Membrane integrity agonist; Vitamin-K-epoxide reductase (warfarin-insensitive) inhibitor; Cardiovascular analeptic; NAD(P)+-arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor; Reductant; UGT1A9 substrate; Plastoquinol-plastocyanin reductase inhibitor; Lipid peroxidase inhibitor; Coagulant;

O ácido sirínico, um derivado fenólico, apresentou atividade anti-inflamatória direta, atuando ainda como agente hepatoprotetor e antiprotozoário. Já os iridoides catalpol e aucubina revelaram dupla ação anti-inflamatória e antioxidante, modulando vias metabólicas associadas ao estresse oxidativo e à proteção hepática. Esses compostos aparecem frequentemente associados a efeitos citoprotetores em modelos de inflamação sistêmica.

Os glicosídeos especiais speciosideo e catalposídeo também exibiram propriedades anti-inflamatórias significativas, com ações adicionais antinociceptivas e hepatoprotetoras. Particularmente, o speciosídeo mostrou potencial aplicação no tratamento da leishmaniose, ampliando o espectro farmacológico do ipê-roxo.

Dentre os triterpenoides, o ácido ursólico emergiu como um dos compostos mais promissores, atuando como potente agente anti-inflamatório através da modulação do fator de transcrição NF- κ B e da estimulação de caspases envolvidas na resolução de processos inflamatórios. Suas atividades antiulcerativa e antiviral complementam seu perfil farmacológico.

A curcumina, embora mais conhecida do açafrão, foi identificada no ipê-roxo como importante moduladora da resposta inflamatória, atuando na inibição da expressão de TNF e MMP-9, além de regular vias de sinalização celular mediadas por MAP quinases.

O ácido α -lipóico (ALA) contribui com sua reconhecida ação anti-inflamatória e neuroprotetora, atuando como antioxidante e redutor de radicais livres em processos inflamatórios crônicos. Por fim, o ácido vanílico demonstrou específica atividade anti-inflamatória intestinal, além de propriedades antimutagênicas e moduladoras de enzimas como HIF1A.

A análise integrada desses compostos revela que o potencial anti-inflamatório do ipê-roxo resulta não apenas da ação individual de cada metabólito, mas provavelmente de efeitos sinérgicos entre diferentes classes de compostos que atuam em múltiplas vias da cascata inflamatória. Esta diversidade mecanística suporta cientificamente a ideia de uso do *Handroanthus impetiginosus* no tratamento de condições inflamatórias.

5. DISCUSSÃO

Com base nos dados fornecidos pelos artigos encontrados na revisão de literatura e na tabela de compostos com atividades anti-inflamatórias gera a partir da predição, característica do estudo *in silico*, é possível discutir o potencial anti-inflamatório de compostos presentes em espécies de *Tabebuia* e relacionados, com destaque para aqueles que possuem evidências de modulação da resposta imune e inflamatória.

Dentre os compostos evidenciados na predição, β -lapachona (ou β -LAP) merece atenção especial. Estudos demonstram que este composto, um naftoquinona naturalmente encontrado em espécies de *Tabebuia*, exerce potente atividade anti-inflamatória. Lee et al. (2015) mostraram que a β -LAP suprime a neuroinflamação ao inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-1 β e IL-6), óxido nítrico e metaloproteinases de matriz (MMPs) em micróglias ativadas por LPS. O mecanismo envolve a inibição de vias de sinalização pró-inflamatórias, como MAPKs, PI3K/AKT e NF- κ B, além do aumento da expressão de enzimas antioxidantes como HO-1 e NQO1 via ativação de Nrf2/ARE. Esses efeitos foram confirmados *in vivo*, onde a β -LAP reduziu a ativação microglial e a expressão de mediadores inflamatórios no cérebro de camundongos tratados com LPS.(LEE e colab., 2015)

Outro composto relevante é a rutina, um flavonóide glicosilado que como um metabólito endógeno utilizado para controle de qualidade em análises de Cromatografia Líquida – Espectrometria de Massas de Alta Resolução (LC-HRMS) no estudo de El-Hawary et al. (2021). A rutina é conhecida por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, inibindo a liberação de histamina e a atividade da NADPH oxidase, o que corrobora com os efeitos moduladores observados em compostos de *Tabebuia*.(EL-HAWARY e colab., 2021)

Além disso, Ryan et al. (2021) investigaram extratos de *Handroanthus impetiginosus* (sinônimo de *Tabebuia impetiginosa*) e observaram que extratos metanólicos e aquosos suprimem significativamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1 e TNF- α em células imunes humanas. Embora o estudo não tenha identificado todos os compostos responsáveis, é plausível que metabólitos como ácido vanílico, ácido sirínico e lapachol – presentes na predição e com atividades anti-inflamatórias documentadas – contribuam para esses efeitos. Por exemplo, o ácido vanílico é descrito como inibidor da expressão de HIF1A e MMP-9, enquanto o lapachol é reconhecido como agente redutor e modulador de vias inflamatórias.(RYAN e colab., 2021).

Outras moléculas da predição in silico,

como aucubina, catalpol, especiosídeo e catalposídeo, são iridóides com atividades hepatoprotetoras e anti-inflamatórias, o que sugere que podem participar da modulação da resposta imune observada nos extratos de *Tabebuia*. Já o ácido ursólico atua como estimulante de caspases e inibidor de NF- κ B, mecanismos consistentes com a resolução de processos inflamatórios.

Em resumo, os compostos da predição – em especial β -lapachona, rutina, ácido vanílico, lapachol e iridóides – apresentam mecanismos complementares de ação anti-inflamatória, incluindo inibição de citocinas pró-inflamatórias, supressão de vias de sinalização como NF- κ B e MAPKs, e indução de enzimas antioxidantes. Esses efeitos estão alinhados com os resultados reportados nos artigos analisados, reforçando o potencial de espécies de *Tabebuia* como fonte de agentes anti-inflamatórios naturais.

6. CONCLUSÃO

Com base na análise *in silico* e na revisão integrativa realizadas, conclui-se que a espécie *Handroanthus impetiginosus* (Ipê-roxo) apresenta um conjunto diversificado de compostos bioativos com expressivo potencial anti-inflamatório. Metabólitos como β -lapachona, ácido ursólico, rutina, curcumina e iridoides (catalpol e aucubina) atuam de forma sinérgica, modulando vias centrais da inflamação, como NF- κ B e MAPKs, e suprimindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias e mediadores do estresse oxidativo. Essa multimodalidade de ação confere ao extrato um perfil farmacológico vantajoso em relação aos anti-inflamatórios convencionais, atuando de maneira ampla e regulatória, e não apenas por inibição enzimática pontual.

Os resultados reforçam o potencial do Ipê-roxo como fonte promissora para o desenvolvimento de agentes anti-inflamatórios mais seguros e com menor risco de efeitos adversos típicos dos AINEs e corticosteroides. A abordagem *in silico* mostrou-se eficaz na triagem e na predição de atividades biológicas, oferecendo bases sólidas para futuros estudos de validação funcional e caracterização farmacocinética. Dessa forma, este trabalho contribui para a valorização de espécies da biodiversidade brasileira e abre perspectivas para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas inovadoras no tratamento de doenças inflamatórias.

6. REFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, Evani L.; ALENCAR, João Rui B.; ROLIM NETO, Pedro J. **Lapachol: segurança e eficácia na terapêutica.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 12, p. 57-59, 2002.

BARRIOS-NOLASCO, Alejandro e colab. **Anti-Inflammatory Effect of Ethanolic Extract from *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC., Quercetin, and Anti-Obesity Drugs in Adipose Tissue in Wistar Rats with Diet-Induced Obesity.** Molecules, v. 28, n. 9, 1 Maio 2023.

BATLOUNI, Michel. **Artigo de Revisão Palavras-chave Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Cardiovascular, Cerebrovascular and Renal Effects.** . [S.l: s.n.], [S.d.].

BORIOLO, M. F.G. e colab. **Redução da genotoxicidade induzida pela doxorrubicina por *handroanthus impetiginosus* na medula óssea de camundongos revelada pelo ensaio do micronúcleo.** Brazilian Journal of Biology, v. 78, n. 1, p. 1–12, 1 Fev 2018.

CASKEY, C. Thomas. **The drug development crisis: Efficiency and safety.** Annual Review of Medicine. [S.l: s.n.], , 2007

CASTRO BRAGA, Fernão. **Brazilian traditional medicine: Historical basis, features and potentialities for pharmaceutical development.** Journal of Traditional Chinese Medical Sciences, v. 8, p. S44–S50, 1 Nov 2021.

CHANG, Yiqun e colab. **A Guide to In Silico Drug Design.** Pharmaceutics. [S.l.]: MDPI. , 1 Jan 2023

DAL PIZZOL, Tatiane da Silva e colab. **Analgesic use among the Brazilian population: Results from the national survey on access, use and promotion of rational use of medicines (PNAUM).** PLoS ONE, v. 14, n. 3, 1 Mar 2019.

DE SOUSA, Neila C e colab. **Modulatory effects of *Tabebuia impetiginosa* (Lamiales, Bignoniaceae) on doxorubicin-induced somatic mutation and recombination in *Drosophila melanogaster*.** . [S.l: s.n.], 2009. Disponível em: <www.sbg.org.br>.

EL-HAWARY, Seham S. e colab. **Metabolic profiling of cytotoxic metabolites from five *Tabebuia* species supported by molecular correlation analysis**. Scientific Reports, v. 11, n. 1, 1 Dez 2021.

FERREIRA, Leonardo G. e colab. **Molecular docking and structure-based drug design strategies**. Molecules. [S.l.]: MDPI AG. , 1 Jul 2015

GARZÓN-CASTAÑO, Sandra Catalina e colab. **Activation of the Keap1-Nrf2 pathway by specioside and the n-butanol extract from the inner bark of *Tabebuia rosea* (Bertol) DC**. F1000Research, v. 9, 2020.

HAMED, Ashraf Nageeb Elsayed e colab. **An extensive review on genus “*Tabebuia*”, family bignoniaceae: Phytochemistry and biological activities (1967 to 2018)**. Journal of Herbal Medicine. [S.l.]: Elsevier GmbH. , 1 Dez 2020

JANUÁRIO, Sonia Regina e SILVÉRIO-LOPES, Sandra. **O poder terapêutico do Ipê Roxo e seu uso na terapia complementar ao tratamento de neoplasias**. Revista Brasileira de Terapias e Saúde, v. 5, n. 1, p. 9–14, 30 Dez 2014.

LEE, Eun Jung e colab. **β -Lapachone suppresses neuroinflammation by modulating the expression of cytokines and matrix metalloproteinases in activated microglia**. Journal of Neuroinflammation, v. 12, n. 1, 16 Jul 2015.

MONTAGNINI, D. L. e colab. **The schistosomicidal activity of ethanolic extracts from branches, leaves, flowers and fruits of *Handroanthus impetiginosus* (Mart. ex DC.) Mattos (Bignoniaceae) plant and metabolic profile characterization by UPLC-ESI-QTOF analysis**. Brazilian Journal of Biology, v. 83, 2023.

NEUPANE, Sandesh e colab. **Binding modes of potential anti-prion phytochemicals to PrPC structures in silico**. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine, v. 14, n. 4, 1 Jul 2023.

PERTINO, Mariano Walter e colab. **Synthesis and pharmacological activity of diterpenylnaphthoquinone derivatives**. Molecules, v. 16, n. 10, p. 8614–8628, Out 2011.

RIGAMONTI, Giulia e colab. **Selective activity of *Tabebuia avellanedae* against *Giardia duodenalis* infecting organoid-derived human gastrointestinal epithelia**. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, v. 27, 1 Abr 2025.

RYAN, Rachael Y.M. e colab. **The medicinal plant *Tabebuia impetiginosa* potently reduces pro-inflammatory cytokine responses in primary human lymphocytes**. Scientific Reports, v. 11, n. 1, 1 Dez 2021.

SALAZAR ROBLES, Gabriel e colab. **Bioinformatic approach for the identification of plant species that accumulate palmitoleic acid**. Electronic Journal of Biotechnology, v. 60, p. 58–69, 1 Nov 2022.

SCHÄCKE, Heike e DÖCKE, Wolf-Dietrich e ASADULLAH, Khusru. **Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids**. . [S.l: s.n.], [S.d.].

SOARES, Risoleta Nogueira e colab. **Evaluation of β -lapachone-methyl- β -cyclodextrin inclusion complex prepared by spray drying and its application against different developmental stages of *Schistosoma mansoni* in murine model**. Chemico-Biological Interactions, v. 373, 1 Mar 2023.

SUO, Maorong e colab. **Bioactive phenylpropanoid glycosides from *Tabebuia avellanedae***. Molecules, v. 18, n. 7, p. 7336–7345, Jul 2013.

TSENG, Chih Hua e colab. **Synthesis and anti-inflammatory evaluations of β -lapachone derivatives**. Bioorganic and Medicinal Chemistry, v. 21, n. 2, p. 523–531, 15 Jan 2013.

WARASHINA, Tsutomu e colab. **Constituents from the Bark of *Tabebuia impetiginosa***. Chem. Pharm. Bull. [S.l: s.n.], 2006.

YAMASHITA, Mitsuaki e colab. **Structure-Activity Relationship Studies of Antimicrobial Naphthoquinones Derived from Constituents of *Tabebuia avellanedae***. Chem. Pharm. Bull. [S.l: s.n.], 2021.