

ESTUDO *IN SILICO* DE POTENCIAIS MARCADORES ANTI-INFLAMATÓRIOS E GASTROPROTETORES DA ESPÉCIE *Jacaranda decurrens*

In Silico Study of Potential Anti-Inflammatory and Gastroprotective Markers of Jacaranda decurrens Species.

**Mauro Meira Mesquita Junior, Morgana Navarro Rosa, Leonardo Luiz Borges
Escola de Ciências Médicas e da Vida, Pontifícia Universidade Católica de
Goiás – PUC Goiás**

RESUMO

O Brasil possui a maior biodiversidade do mundo, abrigando seis biomas em seu vasto território, incluindo o Cerrado. A espécie vegetal *Jacaranda decurrens*, conhecida popularmente como “carobinha” ou “caroba”, é utilizada para o tratamento de algumas enfermidades, como problemas gastrointestinais e afecções inflamatórias. Este estudo trata-se de uma predição *in silico* de bioatividade de compostos de origem vegetal. Inicialmente, foram analisadas vinte e cinco moléculas dessa espécie, das quais dezesseis foram selecionadas por apresentarem as maiores pontuações nas análises computacionais. As características farmacodinâmicas das estruturas foram esclarecidas utilizando os servidores PASS prediction da plataforma Way 2 Drug e Swiss Target Prediction, enquanto as características farmacocinéticas foram avaliadas pelo SwissADME. A análise de toxicidade foi realizada utilizando a ferramenta Pred-hERG para avaliação da cardiotoxicidade e o ProTox-II, permitindo a exclusão de moléculas com algum grau de toxicidade. Após essas análises, duas estruturas foram destacadas: os compostos Ácido quínico e kaempferol, os quais mostraram-se ser alvos moleculares de grande compatibilidade para nosso estudo, além de serem muito seguros em sua predição toxicológica, apresentando os valores

de LD50 mais altos entre os componentes estudados e nenhuma toxicidade encontrada nas demais análises. Além disso, se mostraram ser *drug-like*, caracterizando-se por possuir propriedades físico-químicas que as tornam adequadas para uso terapêutico. Assim, os compostos bioativos da planta encontrados, especialmente o Kaempferol e o Ácido Quínico, mostraram-se promissores em estudos preliminares no que tange ao potencial terapêutico, destacando-se por suas atividades biológicas significativas e baixa toxicidade. Portanto, os achados deste estudo fornecem uma base sólida para futuras investigações, tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo*, utilizando moléculas isoladas do fitoterápico estudado para conseguir testar e provar as ações anti-inflamatórias e gastroprotetoras.

Palavras chaves: Bioatividade, Carobinha, Marcadores biológicos, Plantas Medicinais.

ABSTRACT

Brazil has the greatest biodiversity in the world, with six biomes in its vast territory, including the Cerrado. The plant species *Jacaranda decurrens*, popularly known as “carobinha” or “caroba”, is used for the treatment of some ailments, such as gastrointestinal problems and inflammatory conditions. This study is an *in silico* prediction of the bioactivity of plant-derived compounds. Initially, twenty-five molecules from this species were analyzed, sixteen of which were selected for having the highest scores in the computational analyses. The pharmacodynamic characteristics of the structures were clarified using the PASS prediction servers from the Way 2 Drug platform and Swiss Target Prediction, while the pharmacokinetic characteristics were evaluated using SwissADME. Toxicity analysis was performed using the Pred-hERG tool for cardiotoxicity evaluation and ProTox-II, allowing the exclusion of molecules with some degree of toxicity. After these analyses, two structures were highlighted: the compounds quinic acid and kaempferol, which proved to be highly compatible molecular targets for our study, as well as being very safe in their toxicological prediction, presenting the highest LD50 values among the studied components and no toxicity found in the other analyses. Additionally, they were shown to be drug-like, characterized by possessing physicochemical properties that make them suitable for therapeutic use. Thus, the bioactive compounds found in the plant, especially

Kaempferol and Quinic Acid, proved to be promising in preliminary studies regarding their therapeutic potential, standing out for their significant biological activities and low toxicity. Therefore, the findings of this study provide a solid basis for future investigations, both *in vitro* and *in vivo*, using isolated molecules from the studied phytotherapeutic to test and prove the anti-inflammatory and gastroprotective actions.

Key words: Bioactivity, Carobinha, Biological markers, Medicinal Plants.

INTRODUÇÃO

As fontes naturais foram os primeiros recursos terapêuticos da sociedade frente às enfermidades e aos acometimentos de saúde dos seus habitantes. Dessa forma, os estudos e as tentativas de dar continuidade e de expandir o uso de plantas e suas propriedades terapêuticas são passados de geração a geração, para muito além de preservar a tradição familiar e histórica (Argenta *et al.*, 2011). As plantas medicinais, portanto, são usadas como mecanismo de expansão dos recursos e avanços na busca por diversificar a matriz farmacológica e terapêutica, frente às problemáticas como o aumento da resistência antimicrobiana e os efeitos adversos dos fármacos existentes, devido ao fato de terem uma alta complexidade química e um grande potencial farmacológico (Costa *et al.*, 2022).

Assim, por meio de um decreto, foi instaurada em 2006 a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) que visa estabelecer diretrizes para que a sociedade tenha um acesso seguro, um uso racional e sustentável das plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016). Logo, essa política de saúde pública também almeja crescer a agricultura familiar, gerar emprego, desenvolver todo o processo, desde a retirada da biodiversidade, passando pelo processo industrial até a chegada nos centros de distribuição para entrega e comercialização.

Outrossim, a PNPMF e a posterior criação do programa de plantas medicinais e fitoterápicos em 2008, convergem para a regulamentação e a transformação do conhecimento cultural e milenar em remédios tradicionais, porém com eficácia comprovada cientificamente, trazendo a viabilidade de aliar a prática popular às possibilidades de tratamento dos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e da rede privada.

Dentro deste contexto, a espécie *Jacaranda decurrens* é endêmica do bioma cerrado brasileiro, conhecida popularmente como “carobinha”, “caroba” (Maroni *et al.*, 2016). Essa *Bignoniaceae* é utilizada no cotidiano social para tratamento de processos infecciosos, enfermidades gastrointestinais, ginecológicas, inflamatórias, distúrbios hepáticos e ulcerativos (Serra *et al.*, 2020). Portanto, devido a essas utilizações supracitadas e pelos estudos prospectados a “carobinha” se mostrou interessante para ser objeto de estudo do trabalho que visa encontrar marcadores anti-inflamatórios e gastroprotetores da *Jacaranda decurrens*.

Sendo assim, foram utilizadas ferramentas *in silico* que empregaram simulações computacionais para fazer triagens iniciais eficientes e avaliação da viabilidade das moléculas com base na estrutura, o que contribuiu para a predição de atividades farmacológicas e o desenvolvimento de novos compostos candidatos a serem testados em modelos *in vitro* e *in vivo* (Pinheiro *et al.*, 2022)

Logo, o presente estudo teve como objetivo realizar uma simulação computacional para a investigação de potenciais moléculas com propriedades anti-inflamatórias e gastroprotetoras presentes no fitoterápico *Jacaranda decurrens*, por meio de predições das atividades biológicas, da identificação de similaridades farmacofóricas e da caracterização de compostos bioativos presentes nessa planta medicinal, utilizando ferramentas de modelagem molecular.

METODOLOGIA

Este estudo computacional objetivou realizar uma triagem *in silico* dos compostos presentes no óleo essencial da planta *Jacaranda decurrens*. A seleção dos compostos de origem vegetal foi baseada em uma revisão bibliográfica nas bases de dados Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>) e PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), utilizando descritores como “*Jacaranda decurrens*” e “*Chemical Compounds*”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos que estavam disponíveis gratuitamente na íntegra. Diante disso, dos 28 artigos inicialmente identificados, 5 estavam alinhados com os objetivos da pesquisa, resultando na seleção de 24 componentes para continuidade do estudo e análise de suas funções biológicas. Essas substâncias foram: ácido-2-alfa-hidroxioleanólico,

ácido arjunólico, ácido cafeico, ácido cafeoil, ácido caróbico, ácido gálico, ácido maslínico, ácido oleanólico, ácido quínico, ácido ursólico, beta-sistosterol, carobina, kaempferol, kaempferol-3-O-ramnopiranosídeo, kaempferol-3-O-rutinosídeo, lapachol, luteolina, luteolina-7-O-glicosídeo, quercitina, quercitina-3-O-glicosídeo, quercitina-pentosídeo-hexosídeo, quercitina-hexosídeo, rutina e hidroquinona.

Diversos métodos e ferramentas foram utilizados para explorar os componentes principais da *Jacaranda decurrens*, com o objetivo de realizar análises bioquímicas e funcionais das estruturas relevantes, permitindo evidenciar os efeitos de cada composto estudado no organismo humano. Este método de pesquisa proporcionará um conhecimento mais aprofundado sobre os efeitos terapêuticos das moléculas, auxiliando, assim, na identificação e seleção de promissores protótipos para novos fármacos.

Os compostos químicos foram identificados por meio dos códigos CANONICAL SMILES, obtidos via PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). As características farmacodinâmicas das estruturas foram esclarecidas utilizando os servidores PASS prediction (FILIMONOV, 2014) [<https://www.way2drug.com/passonline/>], Swiss Target Prediction (DAINA, 2019) [<http://www.swisstargetprediction.ch>] e as características farmacocinéticas pelo uso do SwissADME (SWISSADME, 2017) [<http://www.swissadme.ch>]. O Way 2 Drug, em particular, integra servidores de Pass Prediction, que indicam as probabilidades de interação com receptores e as doenças associadas, filtrando moléculas com uma probabilidade superior a 0,7 ($P_a > 0,7$).

Durante o estudo, algumas moléculas foram excluídas por apresentarem duas ou mais violações na Regra dos 5 de Lipinski, uma ferramenta prática utilizada para avaliar se as propriedades físico-químicas de um composto com atividade farmacológica são adequadas para administração oral (ROSKOSKI, 2019). Essas informações foram adquiridas a partir do software Swiss Target. Assim, foi realizado o mapeamento do comportamento molecular e a identificação das propriedades farmacológicas e farmacocinéticas das moléculas, identificando quais moléculas se comportam como fármacos, fenômeno denominado “*Druglikeness*”.

Além das análises moleculares em relação ao comportamento *Druglikeness*, seguindo as Regras de Lipinski, também foram analisadas propriedades de absorção

gastrointestinal, permeabilidade na barreira hematoencefálica e número de citocromos P450 inibidos. Ademais, a análise de toxicidade foi realizada utilizando a ferramenta Pred-hERG para avaliação da cardiotoxicidade e o ProTox-II, o que permitiu a exclusão de mais moléculas configuradas com algum grau de toxicidade para o organismo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No que tange às primeiras descrições do uso de plantas com finalidade terapêutica em nosso país, foi em 1587, com o *Tratado Descritivo do Brasil*, de autoria de Gabriel Soares de Souza, que elas foram feitas, contendo a descrição dos produtos usados pelos povos indígenas e um relato da vinda dos médicos europeus, deixando mais clara a necessidade de uso das plantas no trato terapêutico naquela época, “as árvores e ervas da virtude” (ARGENTA *et al.*, 2011).

Dessa maneira, fica evidente que, desde os primórdios, a biodiversidade brasileira foi foco de diversas citações acerca de sua importância para a comunidade local, nacional e até mundial no quesito saúde, sendo retratada também em obras literárias. “Quem tiver cabeça-inchada, traz aqui, que eu vou curar; com leite de gameleira, resina de jatobá.” (ROSA, 1976). No livro *Urubuquaquá, no Pinhém*, João Guimarães Rosa fez uma de suas citações mais abertas sobre as plantas medicinais e também utilizou outras obras para falar sobre os fitoterápicos do sertão, como em “Sagarana e Grande Sertão Veredas”. O autor da terceira fase modernista mencionou cerca de 964 espécies, lançando mão dos seus conhecimentos como diplomata e médico tentou de forma literária retratar alguns efeitos medicinais, sem revelar os efeitos terapêuticos acreditando que estava protegendo regiões como o cerrado. Isso revela a forte relação do Brasil com os fitoterápicos em variados períodos históricos (BRASIL, 2022).

Nesse sentido, em 2009 foi criada a Relação Nacional De Plantas Medicinais (ReniSUS) com 71 espécies de plantas medicinais fitoterápicas usadas, formando uma lista de espécies prioritárias para pesquisas e para o desenvolvimento, com o intuito de direcionar, de aumentar o estudo sobre as espécies nativas, de fomentar a produção de medicamentos e de produções científicas sobre essa temática (BRASIL. Ministério da Saúde, 2021). A espécie *Jacaranda decurrens* não se encontra na lista do ReniSUS, mostrando que o estudo é promissor para acrescentar uma nova espécie

com variáveis positivas para o possível desenvolvimento de um fármaco, bem como mostrar novas possibilidades de espécie com interesse fitoterápico para o país e para o mundo. Dessa forma, o Plano Nacional de Saúde (PNS) 2020-2023 tem como meta ampliar para 25% o número de municípios que disponibilizam os atuais 12 fitoterápicos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) na atenção primária à saúde (BRASIL, 2024), revelando que o país está cada vez mais interessado em difundir o conhecimento tradicional, a cultura popular, os fitoterápicos e as plantas medicinais como opção terapêutica a todos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

Tendo como base esse arcabouço de informações, a *Jacaranda decurrens* é pauta de estudos como um todo, desde as raízes até as folhas, com enfoque voltado para suas propriedades terapêuticas. Nessa perspectiva, um estudo *in vivo* com ratos Wistar tratados com o extrato vegetal da casca da raiz ou do caule da *Jacaranda decurrens* e submetidos ao teste de edema de pata induzido por carragenina, com posterior análise da espessura do edema e atividade da enzima mieloperoxidase, mostrou que o extrato da *J. decurrens* apresenta atividade anti-inflamatória e quanto a raiz da bignoniaceae, observou-se que o extrato do vegetal em 0,7 L de etanol/água não apresenta sinais de toxicidade até 2000 mg/kg em um estudo *in vivo* com ratos Wistar submetidos ao teste de toxicidade aguda (Santos *et al.*, 2012). Outro estudo de toxicidade aguda *in vivo* realizado com com ratos wistar evidenciou que a *Jacaranda decurrens* não apresenta mortalidade e sinais de toxicidade até a dose de 5000 mg/kg, baseado na análise a partir do extrato macerado da folha da *J. decurrens* que foi inicialmente colocado na solução de 0,8 L de etanol/água com rendimento de 12% e tendo como dose de ensaio 2 e 5 g/kg (Antunes *et al.*, 2016)

A respeito do processo inflamatório, é evidente a necessidade de ampliar os estudos para anti-inflamatórios menos tóxicos e mais seletivos, visto que a resposta inflamatória está inserida na fisiopatologia de várias doenças. Por isso, a busca por novos alvos moleculares que atuem nas mais diversas etapas do processo se faz necessária e importante para diversificar os medicamentos disponibilizados para a sociedade, já que muitos dos disponíveis geram intolerância e toxicidade sistêmica, inclusive gástrica (Etienne *et al.*, 2021).

Assim, segundo a Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBCEP), as doenças que causam inflamações no intestino incidem em cerca de cinco milhões de pessoas no mundo e não possui cura e corroborando para os dados citados, temos

que, no Brasil houve um aumento de 15% no registro das doenças dessas patologias. (Ministério da Saúde, 2023). Logo, buscar os compostos químicos e os alvos moleculares da *Jacaranda decurrens* para encontrar relação com efeitos gastroprotetores e anti-inflamatórios se fazem de suma importância para a continuidade das descobertas de medicamentos que busquem reduzir esses efeitos nocivos da inflamação geral no corpo e da sua incidência local no aparelho gástrico.

Ademais, a execução deste projeto permitiu investigar a correlação entre a estrutura e a atividade dos compostos químicos relatados na literatura sobre a espécie *Jacaranda decurrens*. Nosso objetivo foi elucidar mecanismos de ação biológica já conhecidos e identificar possíveis novos mecanismos, utilizando modelos *in silico* para justificar as atividades esperadas das moléculas Kampferol e Ácido Quínico. Inicialmente, 25 componentes foram selecionados para estudo. No entanto, devido a predições toxicológicas e inadequação para administração oral, apenas 10 compostos permaneceram em análise.

As Moléculas como Kaempferol-3-O-rutinosida e Rutina foram excluídas por apresentarem duas ou mais violações da Regra dos 5 de Lipinski, que avalia a viabilidade de compostos para administração oral, conforme apresentado na tabela 1. Esta regra considera parâmetros como peso molecular, número de doadores e aceptadores de ligações de hidrogênio, e coeficiente de partição octanol-água (log P), sendo essencial para prever a absorção e permeabilidade dos compostos (Karami, 2022).

Tabela 1 – Componentes da *Jacaranda decurrens* segundo a Regra dos 5 de Lipinski.

Moléculas	Regra dos 5 de Lipinski
Luteolina	Drug-like; 0 violações
Kaempferol	Drug-like; 0 violações
Ácido Arjunólico	Drug-like; 0 violações
Ácido Gálico	Drug-like; 0 violações
Ácido Cafeico	Drug-like; 0 violações
Ácido Quínico	Drug-like; 0 violações
Kaempferol-3-O-Ramnopiranosídeo	Drug-like; 1 violação: NHorOH>5
Ácido Ursólico	Drug-like; 1 violação: MLOGP>4.15
Ácido Cafeoil	Drug-like; 0 violações
Kaempferol-3-O-Rutinoside	3 violações: MW>500, NorO>10, NHorOH>5
Rutina	3 violações: MW>500, NorO>10, NHorOH>5

Quercitina -3-O-Glicosídeo	2 violações: NorO>10, NHorOH>5
Luteolina-7-O-Glicosídeo	2 violações: NorO>10, NHorOH>5
Luteolina-7-O-Glicosídeo	2 violações: NorO>10, NHorOH>6
Lapachol	Drug-like; 0 violações
Hidroquinona	Drug-like; 0 violações
Quercetina	Drug-like; 0 violações
Ácido Oleanólico	Drug-like; 1 violação: MLOGP>4.15
Ácido Maslínico	Drug-like; 1 violação: MLOGP>4.15
Ácido 2 Alfa Hidroxioleanólico	Drug-like; 0 violações

Fonte: Elaborada pelos autores com base em Karami, 2022.

O lapachol e a beta-sitosterol foram descartados devido à alta probabilidade de serem bloqueadores cardíacos, conforme indicado pela predição do Pred-HERG na tabela 2. Este modelo preditivo é crucial para avaliar o risco de compostos químicos causarem arritmias cardíacas, um fator limitante significativo na descoberta de novos fármacos (Braga, 2014; Braga, 2015). Além disso, o ácido oleanólico e o ácido maslínico foram excluídos devido às altas probabilidades de toxicidade, conforme o relatório de predição toxicológica.

Tabela 2 – Predição por toxicidade dos componentes da *Jacaranda decurrens* segundo a ferramenta Pred Herg.

Nome	Previsão Binária	Confiabilidade	Consenso Ponderado	Predição Multiclass	Confiabilidade
Quercetina	Não-bloqueador	93.82	Não-bloqueador	Fraco	34.3
Luteolina	Não-bloqueador	84.43	Não-bloqueador	Moderado	34.3
Kaempferol	Não-bloqueador	81.29	Não-bloqueador	Fraco	33.3
Ácido Arjunólico	Não-bloqueador	95.39	Não-bloqueador	Fraco	37.1
Ácido Gálico	Não-bloqueador	99.99	Não-bloqueador	Fraco	40.19
Ácido Cafeico	Não-bloqueador	99.64	Não-bloqueador	Não-bloqueador	33.0
Lapachol	Bloqueador	69.73	Não-bloqueador	Fraco	32.03
Ácido Quínico	Não-bloqueador	99.72	Não-bloqueador	Não-bloqueador	51.1
Kaempferol-3-O-Ramnopiranósido	Não-bloqueador	89.54	Não-bloqueador	Fraco	45533

Ácido Ursólico	Não-bloqueador	94.85	Não-bloqueador	Fraco bloqueador	39.6
Ácido Oleanólico	Não-bloqueador	98.47	Não-bloqueador	Fraco bloqueador	35.2
Ácido Maslínico	Não-bloqueador	91,17	Não-bloqueador	Não-bloqueador	33.2
Ácido Cafeoil	Não-bloqueador	98.73	Não-bloqueador	Fraco bloqueador	36.52
Ácido 2 Alfa Hidroxioleanólico	Não-bloqueador	87.63	Não-bloqueador	Não-bloqueador	39.6
Beta-Sitosterol	Bloqueador	60.8	Bloqueador	Moderado bloqueador	36.37
Hidroquinona	Não-bloqueador	99,96	Não-bloqueador	Não-bloqueador	46,59

Fonte: Elaborada pelos autores com base em Braga, 2015.

A toxicidade potencial desses compostos foi avaliada na tabela 3, utilizando a ferramenta ProTox-II, que considera múltiplos parâmetros toxicológicos, incluindo hepatotoxicidade, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva. O servidor ProTox-II é uma ferramenta baseada em modelos de aprendizado de máquina que prevê a toxicidade de substâncias químicas com base em suas estruturas moleculares, proporcionando uma avaliação abrangente e precisa do risco toxicológico (Banerjee, 2018) (Drawal, 2014).

Tabela 3 - Compostos selecionados da *Jacaranda decurrens* segundo ferramenta ProTox II

Compostos	Atividade	Probabilidade
Kaempferol		
Aryl Hydrocarbon Receptor (Ahr)	Ativo	1.0
Aromatase	Ativo	0.96
Estrogen Receptor Alpha (Er)	Ativo	1.0
Estrogen Receptor Ligand Binding Domain (Er-Lbd)	Ativo	0.95
Mitochondrial Membrane Potential (Mmp)	Ativo	1.0
Phosphoprotein (Tumor Supressor) P53	Ativo	1.0
Ácido Quínico		
Sem Atividade Toxicológica Ativa		

Fonte: Elaborada pelos autores com base em Banerjee, 2018.

A Hidroquinona e Quercetina apresentaram valores de DL50 (Dose Letal Mediana) extremamente baixos, indicando alta toxicidade, conforme a tabela 4. A

DL50 representa a quantidade de uma substância química que, quando administrada em uma única dose por via oral, causa a morte de 50% dos animais expostos dentro de um período de observação. Valores baixos de DL50 são indicativos de alta toxicidade aguda, tornando esses compostos inadequados para uso terapêutico seguro (Friedman, 1985). Posteriormente, foi realizado um estudo individual para identificar moléculas com maior compatibilidade para alvos de função biológica gastroprotetora e anti-inflamatória.

Tabela 4 – Componentes da *Jacaranda decurrens* de acordo com sua dose Letal Mediana (DL50)

Moléculas	LD50 Previsto
Luteolina	3919mg/kg
Kaempferol	3919mg/kg
Ácido arjunólico	2000mg/kg
Ácido gálico	2000mg/kg
Ácido cafeico	2980mg/kg
Ácido Quínico	9800mg/kg
Kaempferol-3-O-ramnopiranosídeo	5000mg/kg
Ácido ursólico	1000mg/kg
Ácido cafeoil	3800mg/kg
Lapachol	680mg/kg
Beta-sitosterol	890mg/kg
Hidroquinona	225mg/kg
Quercetina	159mg/kg
Ácido oleanólico	2000mg/kg
Ácido maslínico	2000mg/kg
Ácido 2 alfa hidroxioleanólico	3400mg/kg

Fonte: Elaborada pelos autores com base em Friedman, 1985.

Este estudo envolveu a análise detalhada de cada composto remanescente, considerando suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, bem como suas interações moleculares com alvos biológicos específicos. Através dessa abordagem, foi possível selecionar os compostos mais promissores para futuras investigações pré-clínicas e clínicas, visando o desenvolvimento de novos protótipos de fármacos.

O ácido arjunólico demonstrou potencial significativo para proteger a barreira epitelial intestinal e melhorar a colite semelhante à doença de Crohn. Este composto

restaurou a composição da microbiota intestinal e inibiu a sinalização do receptor Toll-like 4 (TLR4), resultando na redução da produção de citocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α (ZHANG, 2024). O ácido gálico aumentou a expressão de Nrf2 e HO-1, sugerindo que a ativação dessa via de sinalização é crucial para a proteção gástrica. Além disso, houve uma diminuição na expressão de proteínas pró-apoptóticas (Bax e Caspase-3) e um aumento nas proteínas anti-apoptóticas (Bcl-2). O tratamento com ácido gálico também resultou em uma diminuição na acidez do suco gástrico e um aumento na produção de muco gástrico, contribuindo para a proteção da mucosa gástrica, especialmente em relação a úlceras (ZHOU, 2020). O ácido cafeico é conhecido por seu elevado potencial antioxidante e anti-inflamatório. Estudos demonstram que o ácido cafeico pode modificar lipopolissacarídeos, que estão principalmente envolvidos em respostas inflamatórias (Vargas, 2022). O ácido ursólico também demonstrou possuir propriedades anti-inflamatórias significativas. Estudos indicam que ele pode inibir a produção de mediadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias, e a via NF- κ B, que está ligada a processos inflamatórios (Zhao, 2023). Não foram encontrados estudos significativos sobre as atividades biológicas de interesse para o ácido cafeoilquínico.

Nesse contexto, uma molécula “*drug-like*” é caracterizada por possuir propriedades físico-químicas que a tornam adequada para uso terapêutico, incluindo estabilidade química, solubilidade, biodisponibilidade e um perfil de distribuição favorável no organismo humano (Claus e Abeehausen, 2021), fator este que também foi preponderante na escolha das moléculas de análise e foi mensurada na tabela 5. Após a exclusão dos compostos inadequados, os estudos biológicos dos compostos remanescentes identificaram dois principais candidatos com alta compatibilidade para alvos de função biológica gastroprotetora e anti-inflamatória: o ácido quínico e o kaempferol-3-O-ramnopiranosídeo.

Tabela 5 – Componentes da *Jacaranda decurrens* segundo avaliação *drug-like*.

Moléculas	Absorção GI	Permeabilidade na BHE	CYP1A2 Inibidor	CYP2C19 Inibidor	CYP2C9 Inibidor	CYP2D6 Inibidor	CYP3A4 Inibidor
Quercetina	Alta	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Luteolina	Alta	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Kaempferol	Alta	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim

Ácido Arjunólico	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ácido Gálico	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Ácido Cafeico	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lapachol	Alta	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
Ácido Quínico	Alta	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
Kaempferol-3-O-Ramnopiranósido	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ácido Ursólico	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ácido Oleanólico	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ácido Maslínico	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ácido Cafeoil	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ácido 2 Alfa Hidroxioleanólico	Alta	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Beta-Sitosterol	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Hidroquinona	Alta	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim
Kaempferol-3-O-Rutinosídeo	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rutina	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Quercitina -3-O-Glicosídeo	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luteolina-7-O-Glicosídeo	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luteolina-7-O-Glicosídeo	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não

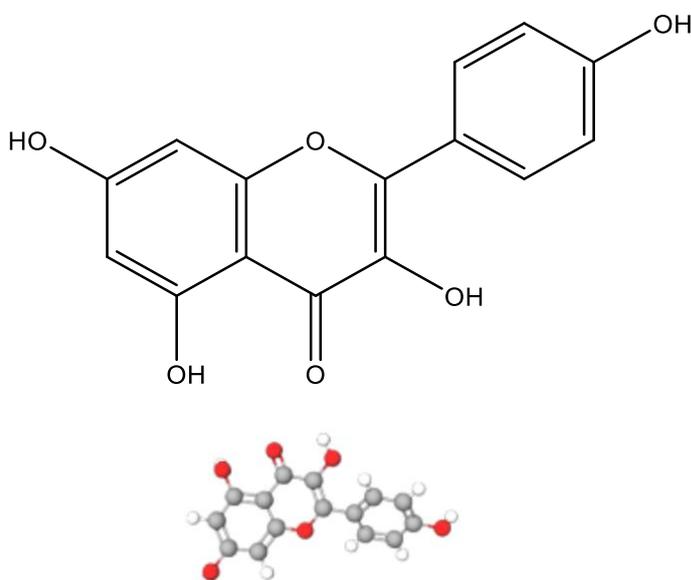
Fonte: Elaborada pelos autores com base em Clauss e Abbehausen, 2021.

O ácido quínico mostrou-se um alvo molecular de grande compatibilidade para nosso estudo, além de ser muito seguro em sua predição toxicológica, apresentando os valores de LD50 mais altos entre os componentes estudados e nenhuma toxicidade encontrada nas demais análises. No entanto, este componente apresentou permeabilidade de entrada na barreira hematoencefálica e possui alguns citocromos que aumentam sua metabolização, como os citocromos CYP1A2 e CYP2C19. Os resultados indicaram que o ácido quínico possui uma atividade anti-inflamatória significativa, ajudando a reduzir a inflamação no cólon de ratos. Este composto demonstrou propriedades gastroprotetoras, aliviando os sintomas da colite ulcerativa e inibindo a produção de mediadores inflamatórios, como citocinas e prostaglandinas, que são responsáveis pela resposta inflamatória no organismo. O ácido quínico atua

inibindo a produção de mediadores inflamatórios, como as citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- α , IL-1 β e IL-6). Essas citocinas são responsáveis por amplificar a resposta inflamatória e, ao serem inibidas, a inflamação é reduzida. Além disso, o ácido quínico protege as células contra danos inflamatórios, promovendo a integridade celular e ajudando na recuperação de tecidos danificados (Ghasemi-Dehnoo, 2023).

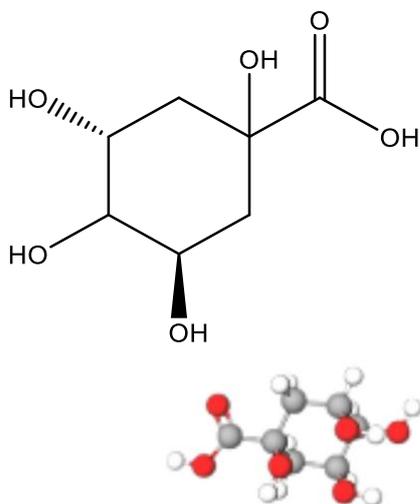
O kaempferol (KAE), juntamente com seu subtipo kaempferol-3-O-ramnopiranosídeo, também foi identificado como um alvo compatível com nossa pesquisa. Este composto apresentou um alto valor de LD50 (5000 mg/kg), indicando baixa toxicidade. Além disso, não é metabolizado pelos citocromos citados e não atravessa a barreira hematoencefálica, apesar de possuir uma menor capacidade de absorção por via gastrointestinal. A atividade gastroprotetora do KAE pode ser atribuída à preservação dos níveis de glicoproteínas da mucosa gástrica, inibição da acumulação de neutrófilos e atividade da mieloperoxidase (MPO), ajuste dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e melhoria da produção de óxido nítrico. O composto mostrou efeitos comparáveis ao omeprazol, um inibidor da bomba de prótons amplamente utilizado para tratar úlceras gástricas, apresentando-se como uma alternativa promissora de tratamento com menos efeitos colaterais em comparação com os medicamentos clínicos atuais (LI, 2018). Dessa forma os compostos mais promissores estão retratados em suas formas moleculares nas figuras 1 e 2.

Figura 1. Representação em 2D e em 3D da molécula kaempferol.



Fonte: Elaborada pelos autores com auxílio de Molview, 2014

Figura 2. Representação em 2D e em 3D da molécula ácido quínico.



Fonte: Elaborada pelos autores com auxílio de Molview, 2014

CONCLUSÃO

O desenvolvimento dessa pesquisa permitiu explorar a relação entre a estrutura e a atividade dos compostos químicos documentados na literatura sobre a espécie *Jacaranda decurrens*. Assim, os compostos bioativos da planta encontrados, especialmente o Kaempferol e o Ácido Quínico, mostraram-se promissores em estudos preliminares no que tange ao potencial terapêutico, destacando-se por suas atividades biológicas significativas e baixa toxicidade. Por isso, os achados deste estudo fornecem uma base sólida para futuras investigações, tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo*, utilizando moléculas isoladas do fitoterápico estudado para conseguir testar e provar as ações anti-inflamatórias e gastroprotetoras. Portanto, essas investigações poderão aprofundar a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes às propriedades terapêuticas observadas, contribuindo para a validação científica e a potencial inclusão desta espécie na Relação Nacional de Plantas Medicinais (ReniSUS).

REFERÊNCIAS

1. ANTUNES, K. A. *et al.* Antiobesity effects of hydroethanolic extract of *Jacaranda decurrens* leaves. **Evid Based Complement Alternat Med**, p.1-8, 2016. doi: 10.1155/2016/4353604
2. ARGENTA, Scheila Crestanello; ARGENTA, Leila Crestanello; GIACOMELLI, Sandro Rogério; CEZAROTTO, Verciane Schneider. **Plantas Mediciniais: Cultura Popular Versus Ciência**. Vivências: Revista Eletrônica de Extensão da URI, v. 7, n. 12, p. 51-60, maio 2011. ISSN 1809-1636
3. BRAGA, R. C.. *et al.* Pred-hERG: **A Novel web-Accessible Computational Tool for Predicting Cardiac Toxicity**. **Molecular Informatics**, v. 34, n. 10, p. 698–701, 2015.
4. BRAGA, R. C. *et al.* Tuning HERG out: **antitarget QSAR models for drug development**. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 1399–1415, 2014.
5. BANERJEE, P. *et al.* **ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals**. *Nucleic Acids Research, Web server issue*, 2018.
6. BANERJEE, P. *et al.* **Prediction is a Balancing Act**: Importance of Sampling Methods to Balance Sensitivity and Specificity of Predictive Models based on Imbalanced Chemical Data Sets. *Frontiers in Chemistry*, 2018.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. **15 anos do Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. **RENISUS: Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

10. B. MARONI, L. C. Di Stasi e S. R. Machado, **Plantas medicinais do Cerrado de Botucatu**, UNESP, São Paulo, Brasil, 1ª edição, 2016.
11. CARVALHO, C. A. DE *et al.* **Atividade antioxidante de *Jacaranda decurrens* Cham., Bignoniaceae**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 19, n. 2b, p. 592–598, jun. 2009.
12. CLAUS, G; ABBEHAUSEN, C. **Estudos *in silico* e experimentais das propriedades "druglike" de complexos de Au(I) com base na regra dos 5 de Lipinski**. In: XXIX Congresso DE Iniciação Científica Da Unicamp, 2021, Campinas. Anais eletrônicos
13. COSTA, Eliane Cristina. **Identificação de compostos fenólicos e avaliação do potencial biológico de plantas do gênero *Jacaranda* (Bignoniaceae)**. 2022. 141 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2022.
14. DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. **SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules**. *Nucl. Acids Res.*, v. 47, n. W1, p. W357-W364, 2019.
15. DRWAL, M. N. *et al.* **ProTox: a web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity**. *Nucleic Acids Research*, Web server issue, 2014.
16. ETIENNE, R.; VIEGAS, F. P. D.; VIEGAS JR., C. **Aspectos fisiopatológicos da inflamação e o planejamento de fármacos: uma visão geral atualizada**. *Revista Virtual de Química*, v. 13, n. 1, p. 167-191, 2021
17. FILIMONOV, D. A. *et al.* **Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource**. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, v. 50, n. 3, p. 444-457, 2014.

18. FRIEDMAN, A. H. The LD50. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 254, n. 1, p. 56, 5 jul. 1985.
19. HERNANDES, L. S. **Farmacologia e fitoquímica de extratos e formulações de Jacaranda decurrens Cham., Jacaranda caroba (Vell.) DC. e Piper umbellatum L.** 2015, 110 p. Tese (Doutorado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós-graduação em Fármacos e Medicamentos, Universidade de São Paulo (USP), 2015.
20. IBRAHIM DIRAR, Amina & Waddad, Ayman & Mohamed, Magdi & Mohamed, Malik & osman, Wadah & Salih, Mona & Elbadawi, Mohamed & Hamdoun, Sami. (2016). ***In silico* pharmacokinetics and molecular docking of three leads isolated from Tarconanthus camphoratus L.** International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 8. 71-77.
21. JESUS, V. M. **padronização de extrativos bioativos e identificação de compostos de Jacaranda decurrens cham.** 2013, São Luís. 96 p. Tese (Mestrado em Saúde e Ambiente) – Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente – Universidade Federal do Maranhão (UFM), 2016.
22. MARIANA B. SERRA, Wermerson A. Barroso, Cláudia Rocha, Pablo G.R. Furtado, Antônio C.R. Borges, Selma N. Silva, Marcelo M. P. Tangerina, Jessyane R. do Nascimento, Wagner Vilegas, Ademilton C. Alves, Denise F. Barbeiro, Heraldo P. de Souza, Iracelle C. Abreu, Marilene O.R. Borges, **"Caracterização Química e Propriedade de Cicatrização de Jacarandá decurrens Cham. (Bignoniaceae): Um Estudo Experimental Baseado em Mecanismos Moleculares"**, Medicina Complementar e Alternativa Baseada em Evidências, vol. 2020, ID do artigo 4749712, 13 páginas, 2020.
23. MENEZES, V. M. *et al.* **estudo químico das folhas de jacaranda decurrens cham / chemical study of the leaves of jacaranda decurrens cham.** Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 3, p. 22055–22070, 2021.

24. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. ISBN 978-85-334-2399-2.
25. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.
26. PINHEIRO, R. B. dos S.; COSTA JÚNIOR, A. C. da.; TÉLLEZ ZEPEDA, C. A.; SANTOS, L. dos.; PINTO, L. P.; CABRAL, O. V.; SOTO, C. A. T. ***In silico* analysis of the pharmacokinetic and toxicological profile of Zinc II thioglycolate complex [Zn (ATG)₂(OH₂)₂]**.
27. ROSA, João Guimarães. **Urubuquaquá, no Pinhém**. Rio de Janeiro: Livraria José Olympio Editora, p.45, 1976.
28. ROSKOSKI, R. **Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors**. *Pharmacological Research*, v. 144, p. 19-50, 2019. ISSN 1043-6618. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.03.006>.
29. SANTOS, J. A. *et al.* **Anti-inflammatory effects and acute toxicity of hydroethanolic extract of Jacaranda decurrens roots in adult male rats**. *J Ethnopharmacol*, v. 144, n. 3, p.802-805, 2012. doi: 10.1016/j.jep.2012.10.024
30. SERRA, M. B. *et al.* **Chemical Characterization and Wound Healing Property of Jacaranda decurrens Cham. (Bignoniaceae): An Experimental Study Based on Molecular Mechanisms**. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2020, p. e4749712, 21 abr. 2020.
31. **SWISSADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules**. *Sci. Rep.*, v. 7, p. 42717, 2017.

32. VARGAS, G. C. de; BELLAVER, E. H. **Estudo da atividade antioxidante dos compostos fenólicos na medicina preventiva: revisão de literatura.** *Visão Acadêmica*, Curitiba, v. 23, n. 1, p. 60, jan./mar. 2022.
33. ZHOU, D.; *et al.* **Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.126, p. 3-8, 2020.
34. ZHAO, Z.; *et al.* **Ursolic acid: A systematic review and meta-analysis of its anti-inflammatory and antioxidant effects.** *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 3-13, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1256946.