



**UEPB**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**KARLA JOANE DA SILVA MENEZES**

**CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTO ISOLADO DE *Varronia globosa* Jacq. (BORAGINACEAE *lato sensu*) E SEUS PERFIS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS *in silico***

**CAMPINA GRANDE  
2021**

KARLA JOANE DA SILVA MENEZES

**CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTO ISOLADO DE *Varronia globosa* Jacq. (BORAGINACEAE *lato sensu*) E SEUS PERFIS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS *in silico***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito à obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

**Área de concentração:** Fitoquímica.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ivana Maria Fechine.

**Co-orientador:** Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura.

**CAMPINA GRANDE  
2021**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

M543c Menezes, Karla Joane da Silva.

Caracterização estrutural de composto isolado de *Varronia globosa* Jacq. (*Boraginaceae lato sensu*) e seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos *in silico* [manuscrito] / Karla Joane da Silva Menezes. - 2021.

72 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2021.

"Orientação : Profa. Dra. Ivana Maria Fachine, Departamento de Farmácia - CCBS."

1. Fitoquímica. 2. Plantas medicinais. 3. Farmacocinética. 4. Etnofarmacologia. I. Título

21. ed. CDD 615.321

KARLA JOANE DA SILVA MENEZES

**CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTO ISOLADO DE *Varronia globosa* Jacq. (BORAGINACEAE *lato sensu*) E SEUS PERFIS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS *in silico***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito à obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Área de concentração: Fitoquímica.

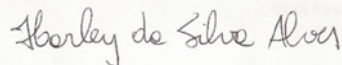
Aprovada em: 01 / 10 / 2021.

**BANCA EXAMINADORA**



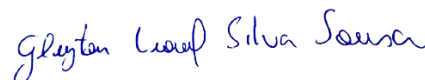
---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ivana Maria Fachine (Orientadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Prof. Dr. Harley da Silva Alves  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Me. Gleyton Leonel Silva Sousa  
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente às Forças Celestiais, que me guiam em toda a minha trajetória pessoal e acadêmica.

Agradeço à minha família, principalmente ao meu pai **Carlos Carmelo**, minha mãe **Joelma Silva**, meu irmão **Kaike Menezes** e minha tia **Verônica Bezerra**, que sonharam esse sonho comigo e me dão asas para alçar voos cada vez mais altos. Amo vocês!

As minhas amigas **Liliane Karine**, **Fernanda Marques**, **Marília Menezes** e o amigo **Luiz Eugênio**, que tornaram meu Ensino Médio memorável, e, mesmo de longe, estão de prontidão para me ajudar. Amo vocês!

À **Yvnni Medeiros**, por me encorajar diversas vezes durante a graduação, pela paciência e disponibilidade de me ensinar os princípios dos estudos *in silico*. Essa dupla vai longe!

À família que as circunstâncias me presentearam, composta por pessoas que contribuem para minha evolução como ser humano. São elas: **Laviniaicha Emanuele**; **Nádson Ricardo**; **Lucas Ermando**; **José Agnaldo**; **Natanael Teles**; **Yuri Nunes**; **Ísis Misaelly**; **Ygor Alexandre**; **Milena Santos**; **Ester Batista**; **Jessé Salvador** e **Taynah Araújo**. Vocês têm um lugar especial em meu coração!

À minha psicóloga, **Dayza Vasconcelos**, que me deu todo o suporte emocional necessário para a escrita do TCC.

À queridíssima professora **Ivana Fechine**, por me confiar na iniciação científica no meu segundo período de graduação, abrir portas para que eu pudesse crescer na Universidade e ser não só uma orientadora, mas uma amiga.

Ao meu querido co-orientador, professor **Ricardo Olímpio**, por ter aceitado fazer parte deste trabalho e me fazer se apaixonar pela Química Farmacêutica. Espero trabalhar com você em breve!

Ao professor **Joan Bruno**, por me ensinar muito mais do que a beleza da Farmacobotânica, agradeço por nossa amizade ter ultrapassado os muros da UEPB. Ao meu tio do coração, professor **Thulio Antunes**, por ter me mostrado a alquimia das plantas medicinais e por ser tão amável. Obrigada, tio!

À **Gleyton Leonel**, por aceitar compor a banca examinadora do TCC e pela boa vontade em me auxiliar. À **Harley Alves**, por ser tão solícito desde que eu entrei no projeto e por aceitar fazer parte da banca examinadora.

A todos os professores que passaram pela minha vida, do Jardim de infância até hoje.  
Essa conquista também é de vocês!

Por fim, fica meu agradecimento a todos que tornam meus dias melhores e acreditam que sou capaz, mesmo que às vezes eu duvide. Muitíssimo obrigada!

## RESUMO

O Brasil possui vasta diversidade biológica em todos os seus biomas. A Caatinga é o único bioma exclusivamente brasileiro, no entanto ainda é pouco estudada em virtude de seu estado de deterioração. A espécie *Varronia globosa* Jacq (Boraginaceae *lato sensu*), conhecida como Maria-Preta, é encontrada na Caatinga e possui diversas atividades farmacológicas de acordo com a Etnofarmacologia, dentre elas atividade anti-inflamatória. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi realizar um estudo fitoquímico da Maria-Preta e estudos *in silico* de ancoragem molecular e perfil farmacocinético. A metodologia aplicada para o estudo fitoquímico foi a obtenção da fase acetato de etila a partir do extrato etanólico bruto do caule da planta, por meio de uma partição. Em seguida, técnicas cromatográficas e espectroscópicas (IV e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) foram usadas para isolar e identificar os produtos oriundos da espécie. Um flavonoide foi identificado. O estudo de ancoragem molecular do composto foi feito utilizando o AutoDockTools 1.5.6 em combinação com o algoritmo genético de Lamarck, os ligantes e os alvos de inflamação foram obtidos do Banco de Dados de Proteínas RCSB, o perfil farmacocinético foi feito através das plataformas SwissADME, pkCSM e Xenosite. Os valores encontrados nos experimentos espectroscópicos foram comparados com os dados da literatura, possibilitando determinar o composto isolado, como sendo o 4',5-dihidroxi-7-metoxiflavanona (sakuranetina), isolado pela primeira vez na espécie *V. globosa* até o momento. A ancoragem molecular de Sakuranetina (isômeros R e S) mostrou resultados interessantes, de interações fortes do ligante com o leucotrieno A4 hidrolase, fosfodiesterase 4  $\beta$ , Janus quinase 3 e tirosina quinase 2, indicando possível atividade anti-inflamatória por diversos mecanismos. Quanto ao perfil farmacocinético da Sakuranetina, a molécula não é substrato da glicoproteína P, possui capacidade de penetrar a membrana hematoencefálica, alta absorção gastrointestinal e não viola as regras de Lipinski, Ghose, Veber, Egan e Muegge, atendendo ao perfil de Druglikeness.

**Palavras-Chave:** Fitoquímica; Plantas medicinais; Farmacocinética; Etnofarmacologia.

## ABSTRACT

There is a vast biological diversity of biomes in Brazil. Caatinga is the unique biome exclusively Brazilian, which has been little studied due to its state of deterioration. The *Varronia globosa* Jacq (Boraginaceae *lato sensu*) species - popularly known as Maria-Preta - is encountered in Caatinga and has vast pharmacological activities defined by Ethnopharmacology, such as anti-inflammatory activity. Therefore, our objective with this research was to realize a phytochemical study of Maria-Preta and studies *in silico* of molecular docking and pharmacokinetic profile. The methodology applied to this phytochemical study was to obtain the ethyl acetate phase from the crude ethanol extract of the plant stem; through a partition. Then, we used chromatographic and spectroscopic techniques (IR and NMR of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ ) to isolate and identify the products from the species. We did the molecular docking study of the compound using AutoDockTools 1.5.6 in combination with Lamarck's genetic algorithm; the ligands and inflammation targets were obtained from the RCSB Protein Database, the pharmacokinetic profile was done using SwissADME platforms, pkCSM, and XenoSite. The values found in the spectroscopic experiments were compared with literature data, making it possible to determine the isolated compound as being the 4',5-dihydroxy-7-methoxyflavanone (sakuranetin), isolated for the first time in *V. globosa* species until this moment. Sakuranetin molecular docking (R and S isomers) presented intriguing results of strong ligand interactions with leukotriene A4 hydrolase, phosphodiesterase 4 $\beta$ , Janus kinase 1, Janus kinase 2, Janus kinase 3, tyrosine kinase 2, indicating anti-inflammatory activity by several mechanisms. As for Sakuranetin's pharmacokinetic profile, the molecule is not a substrate for glycoprotein P, it has capacity to penetrate the blood-brain membrane, high gastrointestinal absorption, and does not violate the rules of Lipinski, Ghose, Veber, Egan, and Muegge, meeting the Drug-Likeness profile.

**Key Words:** Phytochemistry; Medicinal plants; Pharmacokinetics; Ethnopharmacology.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – *Varronia globosa* jacq.
- Figura 2 – Benzoquinona terpenoide
- Figura 3 – Narigenina 4'-7 dimetil éter
- Figura 4 – Eriodictol
- Figura 5 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de KVG8 em  $\text{CDCl}_3$
- Figura 6 – Esqueleto carbônico de uma flavanona
- Figura 7 – Espectro de IV de KVG8
- Figura 8 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de KVG8 em  $\text{CDCl}_3$
- Figura 9 – Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de KVG8 em  $\text{CDCl}_3$
- Figura 10 – Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de KVG8 em  $\text{CDCl}_3$
- Figura 11 – Estrutura química de 4',5-dihidroxi-7-metoxiflavanona (sakuranetina)
- Figura 12 – Posições de ancoragem do roflumilaste no sítio ativo da fosfodiesterase  $4\beta$
- Figura 13 A – Posições de ancoragem de Sakuranetina R no sítio ativo da fosfodiesterase  $4\beta$
- Figura 13 B – Posições de ancoragem de Sakuranetina S no sítio ativo da fosfodiesterase  $4\beta$
- Figura 14 – Posições de ancoragem do peficitinibe no sítio ativo da Janus quinase 3
- Figura 15 A – Posições de ancoragem de Sakuranetina R no sítio ativo da Janus quinase 3
- Figura 15 B – Posições de ancoragem de Sakuranetina S no sítio ativo da Janus quinase 3
- Figura 16 – Posições de ancoragem do peficitinibe no sítio ativo da Tirosina quinase 2
- Figura 17 A – Posições de ancoragem de Sakuranetina R no sítio ativo da Tirosina quinase 2
- Figura 17 B – Posições de ancoragem de Sakuranetina S no sítio ativo da Tirosina quinase 2
- Figura 18 – Boiled egg de Sakuranetina R
- Figura 19 – Boiled egg de Sakuranetina S

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Classificação botânica de *Varronia globosa* Jacq.
- Tabela 2 – Sistema de efluentes da CLC
- Tabela 3 – Comparação entre KVG8 e Sakuranetina com modelos da literatura de Brás (2017) e Santana et al, 2019
- Tabela 4 – Dados das ancoragens

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCDA	Cromatografia em camada delgada analítica
CLC	Cromatografia líquida em coluna
COX 1	Ciclooxigenase 1
COX 2	Ciclooxigenase 2
CRTH2	Receptor CRTH2 da prostaglandina D2
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EEB	Extrato etanólico bruto
FAE	Fase acetato de etila
5-LOX	5-Lipoxigenase
LTA4H	Leucotrieno A 4 hidrolase
PDE 4 $\beta$	Fosfodiesterase 4 $\beta$
TYK 2	Tirosina quinase 2

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	13
2	OBJETIVOS .....	15
2.1	Objetivo geral .....	15
2.2	Objetivos específicos .....	15
3	REFERENCIAL TEÓRICO .....	15
3.1	Uso de plantas e derivados para fins medicinais .....	15
3.2	Estudos etnobotânicos .....	16
3.2.1	<i>Família Boraginaceae</i> .....	16
3.2.2	<i>Distinção de gêneros: <u>Varronia</u> P. Browne e <u>Cordia</u> L.</i> .....	17
3.2.3	<i><u>Varronia globosa</u> Jacq.</i> .....	18
3.3	Estudo fitoquímico .....	19
3.4	Produtos naturais: desenvolvimento tecnológico e fármacos .....	21
3.5	Estudos <i>in silico</i> .....	22
3.5.1	<i>Ancoragem molecular</i> .....	22
3.5.2	<i>Perfil farmacocinético</i> .....	23
4	METODOLOGIA .....	24
4.1	Locais da pesquisa .....	24
4.2	Coleta e identificação do material vegetal .....	24
4.3	Processamento do material vegetal .....	24
4.4	Preparação do EEB do caule de <i>V. globosa</i> .....	24
4.5	Partição do extrato bruto do caule .....	24
4.6	Métodos cromatográficos .....	25
4.7	Métodos espectroscópicos .....	25
4.8	Ancoragem molecular .....	26
4.8.1	<i>Preparação da estrutura do ligante</i> .....	26
4.8.2	<i>Preparação da estrutura dos alvos</i> .....	26
4.8.3	<i>Procedimento de atração</i> .....	26
4.9	Parâmetros farmacocinéticos .....	27
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	28
5.1	Estudos espectroscópicos .....	28
5.2	Estudos <i>in silico</i> .....	33

5.2.1	<i>Ancoragem molecular</i> .....	33
5.2.2	<i>Perfil farmacocinético</i> .....	42
6	<b>CONCLUSÃO</b> .....	45
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	46
	<b>APÊNDICE A – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE BESTATINA NO SÍTIO ATIVO DE LEUCOTRIENO A 4 HIDROLASE</b> .....	52
	<b>APÊNDICE B – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE LEUCOTRIENO A 4 HIDROLASE</b> .....	53
	<b>APÊNDICE C – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE LEUCOTRIENO A 4 HIDROLASE</b> .....	54
	<b>APÊNDICE D – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE AKBA NO SÍTIO ATIVO DE 5-LOX</b> .....	55
	<b>APÊNDICE E – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE 5-LOX</b> .....	56
	<b>APÊNDICE F – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE 5-LOX</b> .....	57
	<b>APÊNDICE G – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE FLUIRBIPROFENO NO SÍTIO ATIVO DE COX-1</b> .....	58
	<b>APÊNDICE H – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE COX-1</b> .....	59
	<b>APÊNDICE I – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE COX-1</b> .....	60
	<b>APÊNDICE J – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE CELECOXIBE NO SÍTIO ATIVO DE COX-2</b> .....	61
	<b>APÊNDICE K – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE COX-2</b> .....	62
	<b>APÊNDICE L – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE COX-2</b> .....	63
	<b>APÊNDICE M – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE FEVIPRANTE NO SÍTIO ATIVO DO RECEPTOR CRTH2 DA PROSTAGLANDINA D2</b> .....	64
	<b>APÊNDICE N – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DO RECEPTOR CRTH2 DA PROSTAGLANDINA D2</b> .....	65

<b>APÊNDICE O – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DO RECEPTOR CRTH2 DA PROSTAGLANDINA D2 .....</b>	<b>66</b>
<b>APÊNDICE P – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE PEFICITINIBE NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 1 .....</b>	<b>67</b>
<b>APÊNDICE Q – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 1 .....</b>	<b>68</b>
<b>APÊNDICE R – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 1 .....</b>	<b>69</b>
<b>APÊNDICE S – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE PEFICITINIBE NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 2 .....</b>	<b>70</b>
<b>APÊNDICE T – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 2 .....</b>	<b>71</b>
<b>APÊNDICE U – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 2 .....</b>	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são recursos terapêuticos comumente utilizados para o restabelecimento da saúde e prevenção de doenças de diversos povos no mundo. Contudo, com o avanço da indústria farmacêutica observou-se uma redução transitória no uso das plantas medicinais. No entanto, estudos apontam que mais de 80% dos brasileiros fazem uso de preparações e produtos à base de plantas medicinais. O Brasil se encontra em posição de extrema importância para o estudo dos produtos naturais, visto que é um país de vasta biodiversidade (BERLINCK et al, 2017; SOARES et al, 2020).

A enorme biodiversidade está distribuída em seis biomas: Floresta Amazônica, Mata Atlântica, Cerrado, Caatinga, Pantanal e Pampas. A Caatinga é o único bioma exclusivamente brasileiro, com características únicas. Apesar disso, o bioma é o mais negligenciado do ponto de vista científico por diversos motivos, dentre eles o extenso processo de deterioração ambiental e a atenção apenas para as principais cidades da região (ALVES, 2010; MAGALHÃES; BANDEIRA; MONTEIRO, 2020).

A família Boraginaceae inclui aproximadamente 2.650 espécies em todo o mundo e é recorrente no bioma Caatinga. A família abrange um conjunto de plantas importantes para a farmacologia e a cosmetologia. A eficácia terapêutica dessas plantas é referente ao conteúdo de muitos compostos farmacologicamente ativos, como naftaquinonas, flavonoides, terpenoides e fenóis (DRESLER; SZYMCZAK; WÓJCIK, 2017).

O gênero *Varronia* P. Browne foi recentemente restabelecido como um gênero segregado de *Cordia* e pertence à família Cordiaceae, da ordem Boraginales, ou Boraginaceae *sensu lato*. No Brasil, ocorre na Amazônia, Caatinga, Mata Atlântica, Cerrado e Pampa, com algumas espécies endêmicas do Nordeste. *Varronia globosa* Jacq., conhecida popularmente como Maria-Preta é utilizada tradicionalmente contra gripes, inflamação da garganta, cólicas menstruais e possui atividade anti-hemorrágica (PAULINO, 2011; SILVA & MELO, 2019).

A melhor maneira de estudar os metabólitos secundários que conferem atividade às plantas medicinais é através da química dos produtos naturais ou fitoquímica. A fitoquímica concentra-se em caracterizar estruturalmente, avaliar propriedades e investigar a biossíntese de produtos naturais produzidos pelo metabolismo secundário de organismos vivos (BRAZ FILHO, 2010).

Para corroborar com os estudos fitoquímicos, os estudos *in silico* vêm ganhando muita visibilidade, por predizer os efeitos farmacológicos de inúmeras substâncias em tempo hábil. Os métodos mais utilizados são a ancoragem molecular e a avaliação do perfil

farmacocinético. A ancoragem molecular é um método que analisa a conformação e a orientação de moléculas no sítio de ligação de um alvo (TORRES, 2019).

Para ser efetiva como medicamento, uma molécula deve atingir seu alvo no corpo em concentração e tempo suficientes para garantir sua atividade. Os modelos computacionais são alternativas válidas para avaliar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

Nesse contexto, esse trabalho teve como objetivo realizar estudo um fitoquímico da espécie *Varronia globosa* Jacq., contribuindo para a valorização científica de espécies da Caatinga, bem como realizar estudos *in silico* de compostos isolados para predizer suas atividades farmacológicas.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Realizar um estudo fitoquímico de *Varronia globosa* Jacq., seguido dos estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos *in silico*.

### 2.2 Objetivos específicos

- Obter o Extrato bruto do caule de *Varronia globosa*
- Particionar o extrato, utilizando um gradiente de polaridade
- Utilizar métodos cromatográficos para isolar e purificar compostos da fase acetato de etila
- Identificar compostos químicos por meio de técnicas espectroscópicas de IV e RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$
- Executar estudo de ancoragem molecular de compostos isolados
- Realizar estudo de perfil farmacocinético.

## 3 REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 Uso de plantas e derivados para fins medicinais

A humanidade sempre necessitou de formas de amenizar suas enfermidades, uma prática muito comum é a utilização de plantas medicinais. O conhecimento acerca desse uso foi passado de geração a geração. Com a ascensão da indústria farmacêutica, houve um declínio na busca por essa terapia. Entretanto, houve a retomada do interesse através do movimento de contracultura. Os efeitos adversos, bem como a toxicidade dos medicamentos sintéticos também têm sido motivos importantes no aumento da utilização de fitoterápicos e plantas medicinais pela população (KIA, LORIGOOINI, KHOEI, 2018; LUZ, 1997; OLIVEIRA, SIMÕES, SASSI, 2006;).

A extensa variedade cultural e natural do Brasil permite a utilização de plantas medicinais em todas as classes sociais, por meio de chás, lambedores, tinturas, banhos e até mesmo a planta *in natura*. O uso de medicamentos sintéticos é prevalente, entretanto os brasileiros estão procurando gradativamente as plantas medicinais e os fitoterápicos no

Sistema Único de Saúde (SUS), o que levou a um de 161% na busca por esses produtos entre 2013 e 2015 (MACIEL, 2016; MONTELES; PINHEIRO, 2007).

No presente momento, a utilização de plantas para fins medicinais é propagada de forma universal, incentivada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), principalmente em países em desenvolvimento. Em 2006, o Ministério da Saúde do Brasil introduziu a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), oferecendo aos usuários do SUS, principalmente no contexto da Atenção básica, a fitoterapia e as plantas medicinais como terapia adjuvante (BRASIL, 2006; KIA, LORIGOOINI, KHOEI, 2018).

### **3.2 Estudos etnobotânicos**

Desde os primórdios, os recursos vegetais disponíveis na natureza têm sido aproveitados pelo homem, fornecendo os mais diversos fins, desde a alimentação até a produção de remédios. Nesse cenário, a etnobotânica se manifesta como uma ciência que estuda as sociedades humanas e suas interações com as plantas. Adicionalmente, a etnofarmacologia procura compreender, detalhadamente, o uso das plantas, através de dose, indicação terapêutica, manejo e todas as informações necessárias para um estudo científico aprofundado (FERREIRA; PASA; NUNEZ, 2020).

De acordo com Maciel e colaboradores (2002), existem várias formas de abordagem para escolha do material vegetal, entretanto três se sobressaem: 1) abordagem randômica, na qual a planta é escolhida aleatoriamente, tendo como determinante sua disponibilidade; 2) abordagem quimiotaxonômica ou filogenética, em que se observam a ocorrência de classes químicas de substâncias presentes em um gênero ou família; 3) abordagem etnofarmacológica, na qual a espécie é selecionada de acordo com observações do uso terapêutico em uma determinada comunidade.

#### **3.2.1 Família *Boraginaceae***

De acordo com a classificação tradicional, *Boraginaceae lato sensu* possui em média 134 gêneros e 2.650 espécies. No Brasil ocorrem nove gêneros, sendo *Cordia*, *Varronia* e *Tournefortia* os gêneros mais numerosos com aproximadamente 125 espécies. A família é subdividida em cinco subfamílias: *Boraginoideae* Arn., *Cordioideae* (Link) Cham., *Ehretioideae* (Mart.) Arn., *Heliotropioideae* (Schrad.) Arn. e *Wellstedioideae* Pilger (VIEIRA et al, 2013).

A família abrange um grupo de vegetais importantes para a Farmacologia e a Cosmetologia. O efeito terapêutico dessas plantas está associado ao conteúdo de muitos compostos biossintéticos, como as naftaquinonas, flavonoides, terpenóides e fenóis. Os constituintes isolados apresentam atividade antimicrobiana, antitumoral, antiviral, anti-inflamatória, cardiotônica, anticoncepcional e antiplaquetária (PAPP et al, 2011; SHARMA et al, 2009; TARAVATI et al, 2014).

O Domínio Fitogeográfico da Caatinga (DFC), situado principalmente no Nordeste do Brasil é uma das maiores áreas semiáridas tropicais do mundo, possui forte sazonalidade e é um importante centro de diversificação taxonômica da família Boraginaceae. Dos 11 gêneros e aproximadamente 137 espécies da família catalogados no Brasil, sete gêneros e 43 espécies são encontradas nesta região. Dentre os seus gêneros, *Cordia* L., *Varronia* P. Browne e *Myriopus* Small são encontrados majoritariamente (BFG, 2015; MORO et al, 2016; VIEIRA; CONCEIÇÃO; MELO; STAPF, 2013).

### 3.2.2 Distinção de gêneros: *Varronia* P. Browne e *Cordia* L.

Nos séculos XIX e XX, muitos autores que estudaram Boraginaceae *lato sensu* consideraram *Varronia* como uma ramificação do gênero *Cordia* Linnaeus. *Varronia* foi descrita inicialmente por Patrick Browne para incluir duas espécies de Boraginaceae da América Central e da Jamaica. No entanto, com base em estudos moleculares, *Varronia* foi segregado de *Cordia* por se tratar de um grupo irmão. Atualmente, o gênero *Varronia* está incluído em Cordiaceae, Boraginales. (GOTTSCHLING et al. 2005; MILLER & GOTTSCHLING 2007; SILVA & MELO, 2019).

Quanto à diferenciação botânica, as espécies de *Cordia* normalmente são árvores com folhas de margens inteiras e inflorescência com muitas flores com um eixo conspícuo. Em contrapartida, as espécies de *Varronia* são geralmente subarbustos, arbustos ou arbustos escandentes com folhas dentadas ou com margens serrilhadas e inflorescências com poucas flores com um eixo discreto, que produz inflorescências em forma de espigas ou globosas (ESTRADA, 1995; MELO & STAPF, 2014).

*Varronia* abrange 125 a 130 espécies, a maioria restrita às regiões quentes dos Neotrópicos, do sul dos EUA a Argentina, mas com centros de diversidade no México e norte da América do Sul, das quais 33 espécies ocorrem no Brasil. As principais localidades no Brasil são a Amazônia, a Caatinga, a Mata Atlântica, o Cerrado e Pampas, com algumas espécies com distribuições muito restritas (BFG, 2020; MILLER, 2013).

### 3.2.3 *Varronia globosa* Jacq.

A espécie *Varronia globosa* Jacq. ou *Cordia globosa* (Jacq.) Kunth é um arbusto conhecido em Cuba como “yerba de la sangre”, adicionalmente é conhecida como por maria-preta, bamburral, pau-pretinho, chumbinho, piçarra ou moleque-duro no Nordeste do Brasil (AGRA et al., 2007; ALMEIDA et al., 2006; MARTINÉZ MARTÍN et al., 2011). Sua distribuição ocorre em grande parte do Nordeste: Ceará, Rio Grande do Norte, Pernambuco, Bahia, Alagoas e Paraíba. Ademais, é encontrada nos Estados Unidos, especificamente na Flórida; México e América Central (VIEIRA; CONCEIÇÃO; MELO; STAPF, 2013).

Arbusto, 1,5–3,5 m, ereto; ramos estrigosos a escabrosos, lenticelas esbranquiçadas. Folhas alternas; lâmina 1,5–4,2 × 0,5–2 cm, membranácea, discolor, lanceolada, oval a lanceolada, base cuneada a truncada, ápice agudo, margem serreada, face adaxial estrigosa a escabrosa, face abaxial escabrosa ou tomentosa, pecíolo 0,2–0,8 mm, estrigoso a hirsuto; venação semicraspedódroma. Inflorescência 0,5–1 cm, glomérulo-globosa, terminal e internodal, congesta; pedúnculo 0,5–5 cm, escabroso a hirsuto. Flores 3–7 mm, sésses; cálice 3–3,5 mm, campanulado, verde, externamente estrigoso a hirsuto, internamente glabro, lacínios 1–1,2 × 1 mm, obovais, ápice filiforme; corola 2,5–5 mm, infundibuliforme, alva, glabra, lobos 1–2 × 1–1,5 mm, truncados; estames 5, epipétalos, livres, pilosos na base, filetes 1,5–2 mm, anteras 0,6–1 mm, oblongas a lanceoladas; ovário ca. 1,5 mm, piriforme, disco nectarífero 0,8–1 mm; estilete ca. 1,2 nas flores brevistilas, 2,4–3,5 mm nas flores longistilas, estigmas 0,5–0,8 mm, clavados. Drupa ca. 3,5 mm compr. × 1,5–2 mm diâm., globosa, vermelha na maturidade, glabra, cálice persistente. Semente 1, ca. 3 mm compr. × ca. 1,5 mm diâm, cônica a ovoide (VIEIRA; CONCEIÇÃO; MELO; STAPF, 2013).

Na tabela 1 está contida a classificação botânica de *V.globosa*

**Tabela 1** – Classificação botânica de *Varronia globosa* Jacq.

<b>Reino</b>	Plantae
<b>Subreino</b>	Tracheobionta
<b>Divisão</b>	Magnoliophyta
<b>Classe</b>	Magnoliopsida
<b>Subclasse</b>	Asteridae
<b>Ordem</b>	Boraginales
<b>Família</b>	Boraginaceae
<b>Gênero</b>	Varronia

**Fonte:** Elaborada pela autora

*Varronia globosa* é utilizada na medicina popular para o tratamento de vários transtornos que afetam os sistemas do organismo. Suas principais atividades são analgésica,

anti-hemorrágica, distúrbio ósseo/muscular, contra gripes, inflamação da garganta e contra cólicas menstruais (AGRA, 2007; MARTÍNEZ MARTÍN et al, 2011; PAULINO et al, 2011). A seguir, encontra-se uma fotografia da Maria-Preta (Figura 1).

**Figura 1** – *Varronia globosa* jacq.



Fonte: Flora do Brasil 2020

Dentre as atividades farmacológicas realizadas com *V. globosa*, tem-se o trabalho publicado por Reis (2014), de atividade anti-inflamatória *in vivo* no modelo de peritonite aguda.

### 3.3 Estudo fitoquímico

De acordo com Braga e colaboradores:

As diferentes indicações terapêuticas atribuídas a uma planta podem dificultar a descoberta e o desenvolvimento de novos princípios ativos. Variadas classes de compostos químicos, produzidos pelo metabolismo secundário das plantas, são encontrados distribuídos nas diferentes partes vegetais. O conhecimento da presença desses compostos fitoquímicos pode servir de predileção para identificação da espécie e elucidação das suas prováveis atividades biológicas (BRAGA et al, 2019).

O Brasil possui grande potencial para pesquisa, devido sua biodiversidade. Não obstante, somente 8%, aproximadamente, de espécies nativas foram analisadas quanto aos compostos bioativos e 1.100 foram estudadas quanto às propriedades medicinais. Por essa razão, o estudo fitoquímico é imprescindível, pois este visa à verificação da presença de grupos de metabólitos e caracterização dos constituintes químicos das plantas. A caracterização pode ser realizada em vegetais os quais a constituição química é desconhecida,

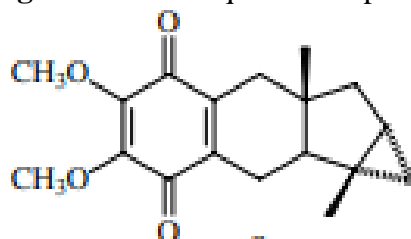
na busca por compostos em espécies já caracterizadas previamente e baseada em aspectos entofarmacológicos e/ou quimiotaxonômicos (BRASIL, 2016; REGINATTO, 2017).

Os produtos derivados do metabolismo nos vegetais são divididos em duas categorias: metabólitos primários e metabólitos secundários. O metabolismo primário, conhecido como metabolismo basal ou de distribuição ubiqüitária é constituído por aminoácidos, açúcares, vitaminas, nucleotídeos e ácidos graxos. Sendo assim, o metabolismo basal das plantas inclui todos compostos e processos que são fundamentais para seu crescimento, desenvolvimento, reprodução e manutenção da vida (KREIS; MUNKERT; PÁDUA, 2017).

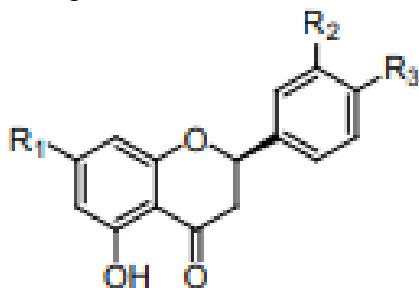
Os Metabólitos Secundários de Plantas (MSP) são analisados há muito tempo nas mais diversas funções. A produção dos MSP é acarretada pelo estresse ambiental, como a escassez hídrica e as altas temperaturas. Diante disso, os vegetais de regiões áridas e semiáridas, como as do Nordeste brasileiro, tendem a produzir intensamente metabólitos secundários. O metabolismo secundário das plantas, através das substâncias formadas no metabolismo primário, desenvolve vários compostos orgânicos que possuem atividade farmacológica. As principais classes de metabólitos secundários identificados em espécies vegetais são os compostos nitrogenados, compostos fenólicos e terpenos (LIMA NETO et al., 2015; LÓPEZ-PALACIOS & PEÑA-VALDIVIA, 2020; MCGEHEE; ALIMOHAMMADI; KHODAKOVSKAYA, 2019; OLIVEIRA et al, 2021).

Uma benzoquinona terpenoide (1aS \*, 1bS \*, 7aS \*, 8aS \*) - 4,5-dimetoxi1a, 7a-dimetil-1,1a, 1b, 2,7,7a, 8,8a-octahidrociclopropa [3,4] ciclopenta [1,2b] naftaleno-3,6-diona (Figura 2); duas flavanonas: 5-hidroxi-4', 7-dimetoxiflavanona (narigenina-4', 7-dimetil éter) (Figura 3) e 3', 4', 5,7-tetrahidroxiflavanona (eriodictiol) (Figura 4) isoladas de *V. globosa* foram relatadas na literatura (SILVA et al, 2010; VIEIRA et al, 2008).

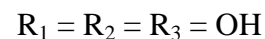
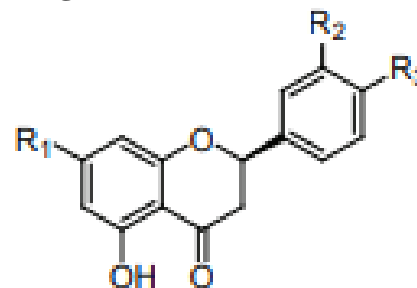
**Figura 2** – Benzoquinona terpenoide



Fonte: Vieira et al (2008)

**Figura 3** – Narigenina 4'-7 dimetil éter

Fonte: Silva et al (2010)

**Figura 4** – Eriodictol

Fonte: Silva et al (2010)

O estudo fitoquímico de plantas se dá pela obtenção do material vegetal, que é a abordagem de escolha da planta (randômica, quimiotaxonômica ou etnofarmacológica) e sua coleta. Prospecção preliminar, na qual devem ser realizadas a secagem e moagem do material, em seguida devem ser preparados extratos do pó obtido. A técnica de separação e isolamento aplicada à triagem fitoquímica é denominada cromatografia, esta funciona com abordagens qualitativas e quantitativas nas quais as misturas complexas da planta interagem com uma fase estacionária e uma fase móvel, fluindo continuamente por um tempo controlado até ocorrer a separação de acordo a interação do composto com a fase estacionária ou a fase móvel (CAVALARO & OLIVEIRA, 2018).

Com o desenvolvimento tecnológico, diversas técnicas de extração, isolamento e purificação foram surgindo, são exemplos: cromatografia líquida em coluna (CLC); cromatografia em camada delgada (CCD); cromatografia gasosa (CG) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Já na elucidação ou identificação estrutural, os compostos separados, chamados eluídos, são detectados por um detector instrumental que varia desde absorção no ultravioleta até intensidade de íons, como a espectrometria no ultravioleta (UV), espectrometria no infravermelho (IV) e espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN) de carbono e hidrogênio, utilizando métodos uni e bidimensionais. A harmonia entre essas técnicas provê informações necessárias para desenhar a molécula estudada (FALKENBERG; SANTOS; SIMÕES, 2007).

### 3.4 Produtos naturais: desenvolvimento tecnológico e fármacos

Com o avanço da Química Medicinal, foi possível aperfeiçoar as técnicas de aplicação das plantas medicinais. Atualmente, além de sua utilização *in natura*, em forma de chá e afins, há a produção de medicamentos de forma robusta e com controle de qualidade.

Nas palavras de Rodrigues:

Surgiu uma nova era na área da farmacologia, em que produtos químicos puros, em vez de extratos puros e semi-puros de animais, plantas, microrganismos e minerais, passaram a ser utilizados como o tratamento padrão para as doenças. Desta forma, muitos compostos bioativos responsáveis pelos efeitos dos extratos puros foram descobertos e tiveram a sua estrutura química explicada (RODRIGUES, 2018).

Existem diversas fontes para obtenção de substâncias naturais, o Reino *Plantae* é o majoritário tanto no tratamento animal, quanto no humano. A diversidade e multiplicidade de substâncias biossintetizadas por vegetais promovem sua utilização de diferentes formas, como ingredientes ativos e adjuvantes farmacêuticos. Inúmeros fármacos existentes são derivados direta ou indiretamente de plantas, por meio de processos extrativos de isolamento ou por semissíntese (BERNARDES et al., 2017; MONTANARI; BOLZANI, 2001).

Em linhas gerais, em torno de 50% das substâncias farmacêuticas foram elaboradas baseando-se em compostos inicialmente encontrados ou isolados em plantas, o restante está distribuído entre microrganismos, animais e insetos. Cerca de 80% dessas substâncias, são drogas antimicrobianas, imunossupressoras, cardiovasculares e antineoplásicas (PAN et al, 2013).

### **3.5 Estudos *in silico***

A avaliação inicial de compostos potenciais direcionados a alvos específicos ocorre pelos métodos *in silico*. Atentando para o célere desenvolvimento da tecnologia computacional e, conseqüentemente, aumento de dados estruturais, químicos e biológicos disponíveis de alvos terapêuticos, percebe-se como as abordagens *in silico* vêm aumentando nas últimas décadas por permitirem a triagem virtual de compostos em tempo hábil, reduzindo os custos iniciais de identificação de acertos e melhorando as chances de encontrar os candidatos a fármacos desejáveis, cujas moléculas devem apresentar alta atividade biológica e baixa toxicidade, além disso, deve ser analisado o acesso e a concentração no alvo terapêutico do organismo (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017; PINZI & RASTELLI, 2019). Para isso, são utilizadas diversas ferramentas computacionais que têm norteado a química medicinal como os estudos *in silico* de docking molecular e predições farmacocinéticas.

#### **3.5.1 Ancoragem molecular**



A ancoragem molecular é um método *in silico* muito popular, sendo utilizado desde 1970, que analisa a conformação e a orientação de moléculas no local de ligação de um alvo macromolecular, com funções de pontuação geradas por algoritmos de pesquisa. No fluxo de trabalho geral de cálculos de ancoragem molecular as abordagens geralmente começam pela obtenção de estruturas 3D do alvo e dos ligantes. Logo após, os estados de protonação e as cargas parciais são atribuídos (TORRES et al., 2019).

Através da ancoragem molecular, pode ser feita uma predição *in silico* de moléculas promissoras que agem inibindo alvos relacionados a doenças que afligem a humanidade, como as doenças inflamatórias. Vários mecanismos levam à inflamação, os eicosanoides são hormônios derivados do metabolismo do ácido araquidônico, como as prostaglandinas, os leucotrienos e as lipoxinas. Algumas doenças inflamatórias decorrentes desses mecanismos são artrite reumatoide, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (ANTONY & CHAKRABORTY, 2020; KIM & KANG, 2016; THUNNISSEN; NORDLUND; HAEGGSTRÖM, 2001).

### **3.5.2 Perfil farmacocinético**

Além da ancoragem molecular, é fundamental estimar os parâmetros farmacocinéticos a fim de reduzir falhas farmacocinéticas na fase clínica do possível medicamento. A técnica comumente utilizada para considerar a farmacocinética é decompor os efeitos que afetam o acesso ao alvo em parâmetros individuais, os chamados parâmetros ADME (para absorção, distribuição, metabolismo e excreção). Adicionalmente, são avaliados alguns critérios que mostram se a molécula pode se tornar um medicamento oral, com base em sua biodisponibilidade. Um exemplo disso é a regra dos cinco, estabelecida por Lipinski, que envolve o peso molecular, lipofilicidade, número de ligações rotativas, polaridade, número de aceptores e doadores de hidrogênio (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). Esses parâmetros são importantes para detectar *druglikness*, com o intuito de fazer triagem de fármacos com perfis farmacocinéticos desejáveis.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Locais da pesquisa**

Os procedimentos fitoquímicos foram conduzidos no Laboratório de Fitoquímica (LAFIT) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB); os procedimentos espectroscópicos foram realizados no IPeFarM da Universidade Federal da Paraíba (UFPB); os procedimentos de estudos *in silico* foram realizados em parceria com o Laboratório de Desenvolvimento e Síntese de Fármacos (LDSF) da UEPB.

### **4.2 Coleta e identificação do material vegetal**

A espécie *V. globosa* Jacq. foi coletada na zona rural do município de Puxinanã, Paraíba (S 07°08'998' min / W 035° 58'638'), em 01/02/2016, e uma exsicata encontra-se depositada no herbário Lauro Pires Xavier, Departamento de Sistemática e Evolução, Centro de Ciências Exatas e Naturais da UFPB, catalogada como JPB 36075, *Varronia globosa* Jacq. Brasil: Paraíba: Santa Luzia, M. F. Agra 6561- 01/03/2006.

### **4.3 Processamento do material vegetal**

O material vegetal foi processado no LAFIT, no qual foi separado entre folhas, caules e raízes. Posteriormente, as partes foram levadas à secagem em estufa de ar circulante, com temperatura de 50° C, por aproximadamente três dias. As partes secas foram trituradas em moinho de facas, obtendo-se 108,538 g de droga vegetal do caule, 47,762 g de droga vegetal das folhas e 7,060 g das raízes. Optou-se por trabalhar com o caule.

### **4.4 Preparação do EEB do caule de *V. globosa***

O pó do caule ou droga vegetal (108,538 g) foi submetido à maceração com etanol a 96% (EtOH), substituindo-se o solvente diariamente, até a perda da coloração do agente extrator. Em seguida, o solvente foi evaporado em evaporador rotativo a 50° C, fornecendo assim o EEB.

### **4.5 Partição do extrato bruto do caule**

A partir do EEB do caule, foram realizadas partições com solventes de polaridade crescente: hexano, clorofórmio e acetato de etila. A FAE, que pesou (0,995 g) foi alvo do nosso estudo.

#### 4.6 Métodos cromatográficos

Foi empregada uma cromatografia líquida em coluna na análise da FAE do caule de *V. globosa*. Uma coluna de vidro contendo sílica gel como fase estacionária e eluentes de polaridade crescente, puros ou em mistura, como fase móvel. A eluição ocorreu como mostrada na tabela 2.

**Tabela 2** – Sistema de eluentes da CLC

<b>Fase móvel</b>	<b>Proporção (v/v)</b>
Hexano	100%
Hexano:Clorofórmio	50% - 50%; 35% - 65%; 20% - 80%
Clorofórmio	100%
Clorofórmio: AcOEt	80% - 20%; 60% - 40%; 20% - 80%
AcOEt	100%
AcOEt:Metanol	99% - 1%; 98% - 2%; 97% - 3%; 96% - 4%; 94% - 6%; 90% - 10%; 80% - 20%; 70% - 30%; 60% - 40%

**Fonte:** Dados da pesquisa

As 94 frações, de aproximadamente 10 mL, foram coletadas em frascos e monitoradas por meio de CCDA. As que obtiveram o mesmo fator de retenção foram reunidas em subfrações.

#### 4.7 Métodos espectroscópicos

Uma subfração promissora foi observada com base em sua feição na placa de CCDA. A mesma foi codificada como KVG8 (15 mg), devidamente separada e conduzida para o IPeFarM/UFPB para a realização da espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de carbono e hidrogênio, bem como espectroscopia de infravermelho.

## 4.8 Ancoragem molecular

As interações nos alvos de inflamação relacionados foram avaliadas por meio de docking molecular usando AutoDockTools 1.5.6 em combinação com o algoritmo genético de Lamarck.

### 4.8.1 *Preparação da estrutura do ligante*

As moléculas de água e heteroátomos foram removidas com o uso de PyMOL, os hidrogênios não polares foram fundidos com os carbonos correspondentes e os hidrogênios polares adicionados às estruturas das proteínas usando AutoDockTools. Posteriormente, as estruturas dos enantiômeros do composto foram desenhadas com o software Chemdraw profissional 3D 15.0 e otimizadas no método semi-empírico MM2. Os hidrogênios não polares foram fundidos com os carbonos correspondentes e, em seguida, as cargas parciais dos átomos foram calculadas usando o procedimento de Gasteiger no AutoDockTools.

### 4.8.2 *Preparação da estrutura dos alvos*

As estruturas cristalinas utilizadas foram obtidas do Banco de Dados de Proteínas RCSB, são elas: peficitinibe co-cristalizado com tirosina quinase 2 (PDB ID: 6AAM), Janus quinase 1 (PDB ID: 6AAH), Janus quinase 2 (PDB ID: 6AAJ), Janus quinase 3 (PDB ID: 6AAK); Feviprante co-cristalizado com receptor de prostaglandina D2 (PDB ID: 6D26); AKBA (ácido 3-acetil-11-ceto-beta-boswélico) co-cristalizado com 5-lipoxigenase (PDB ID: 6NCF); Flurbiprofeno co-cristalizado com COX-1 (PDB ID: 3N8Z); Celecoxibe co-cristalizado com COX-2 (PDB ID: 3LN1); Roflumilaste co-cristalizado com o domínio catalítico da fosfodiesterase 4 $\beta$  humana (PDB ID: 1XMU); Bestatina co-cristalizada com leucotrieno A4 hidrolase (PDB ID: 1HS6).

### 4.8.3 *Procedimento de atração*

Durante o procedimento de docking, o centro da grade foi definido para a posição do ligante co-cristalizado e para encontrar a melhor conformação, bem como a orientação dos ligantes no local de ligação, foi aplicado o algoritmo genético Lamarckiano, no qual 100 corridas foram realizadas. Através do Discovery Studio Visualizer foi possível analisar as

posturas obtidas no experimento de ancoragem e validar o procedimento no qual foi executado o *redocking* do ligante co-cristalizado na estrutura em estudo. O estudo de *redocking* avalia se o programa de ancoragem é capaz de prever como se dará a interação entre um biorreceptor e uma molécula. A técnica consiste em fazer a ancoragem entre a proteína ou enzima em estudo e o ligante co-cristalizado com a mesma, a avaliação se dá pelos valores de *Root-mean-square-deviation* (RMSD). Se as interações com os resíduos de aminoácidos e a orientação espacial do ligante forem mantidas, os valores de RMSD serão < 2,0 Å. Um dos parâmetros analisados foi a energia livre de ligação, pois quanto menor a energia livre de ligação, mais estável o complexo formado entre o ligante e o receptor e maior sua afinidade (BALI, OHRI, DEB, 2012; ELIAS, 2014).

#### **4.9 Parâmetros farmacocinéticos**

Os perfis ADME foram analisados com o uso das plataformas da web SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) e Xenosite (<https://swami.wustl.edu/xenosite/submit>).

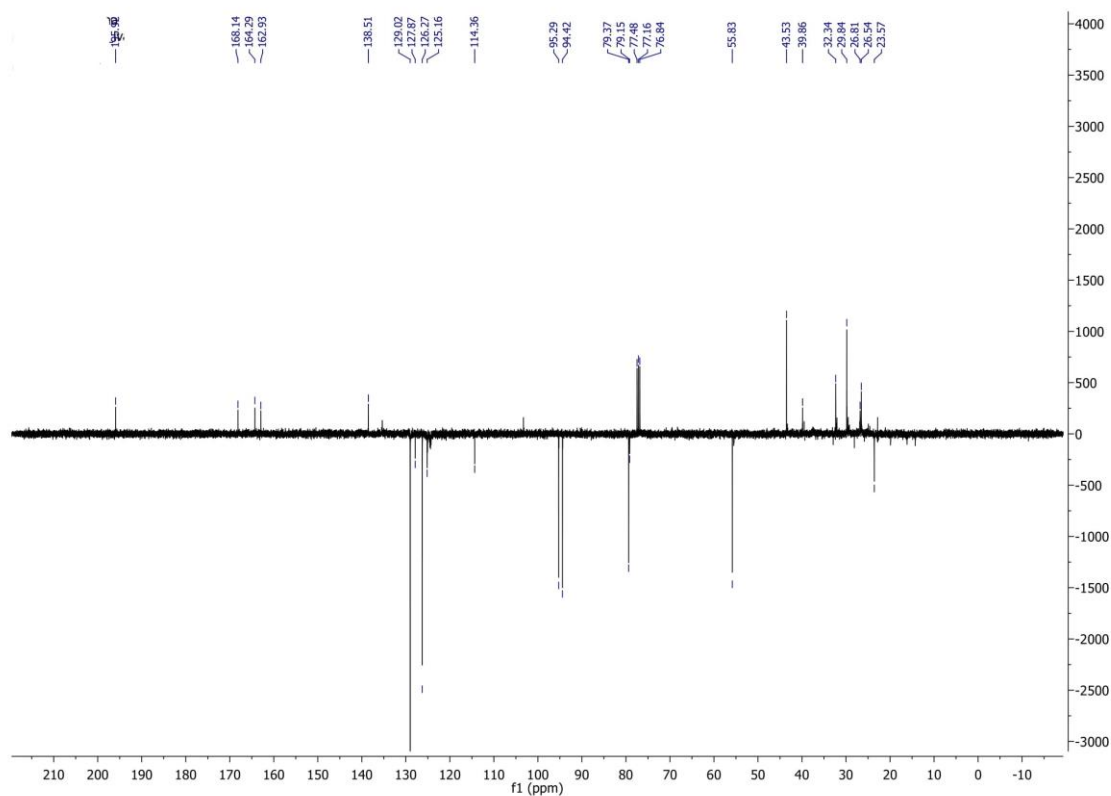
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 Estudos espectroscópicos

Com o composto KVG8, de cor amarela, solúvel em clorofórmio, foi realizada a Ressonância Magnética Nuclear de carbono, em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ).

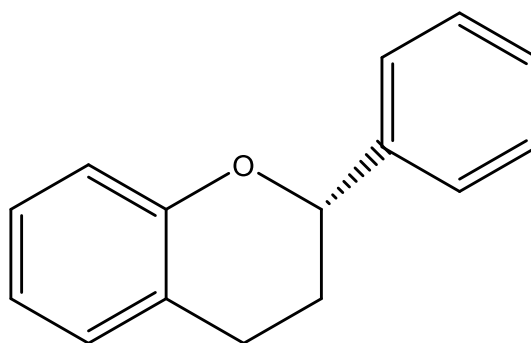
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  com a técnica APT 135 ° RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) apresentou dezesseis sinais referentes à molécula.

**Figura 5** – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de KVG8 em  $\text{CDCl}_3$



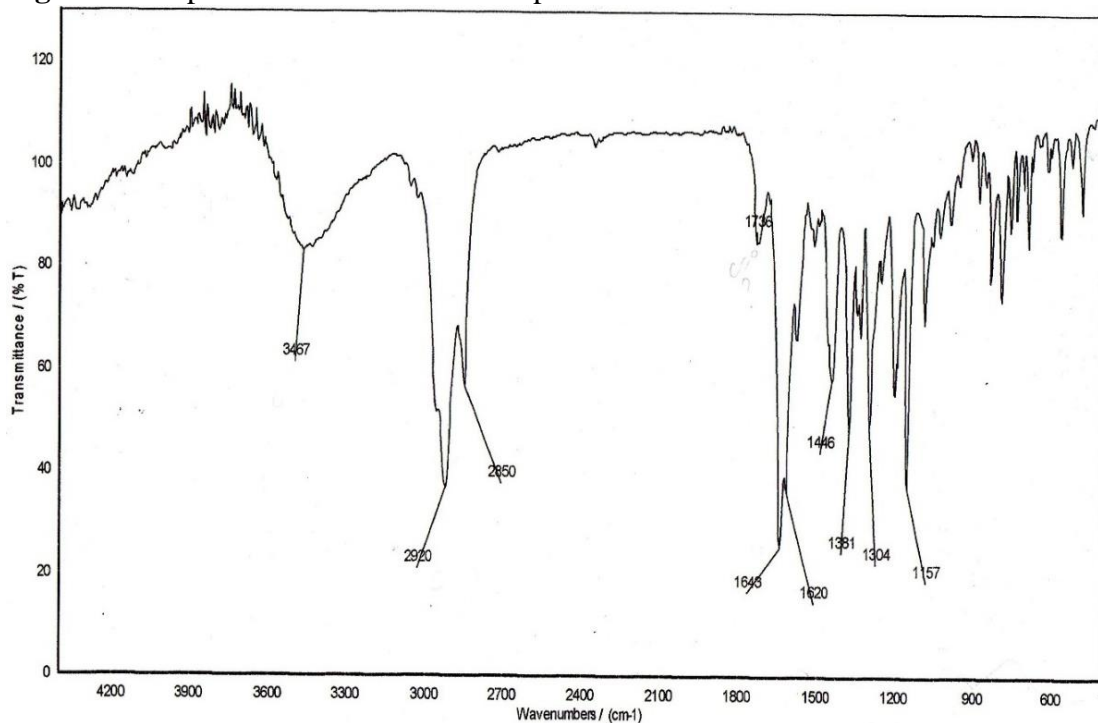
**Fonte:** Dados da pesquisa

Por meio dos valores dos deslocamentos químicos, observou-se sinais referentes a carbonos metínicos aromáticos, como  $\delta_c$ : 96,49 e  $\delta_c$ : 94,42, sugestivos do carbono 6 e carbono 8;  $\delta_c$ : 126,27 (C2'/ C6'),  $\delta_c$  114,36 (C3'/ C5'). O espectro também mostrou sinais referentes a carbonos aromáticos com posições oxigenadas, como  $\delta_c$ : 164,29 (C-5),  $\delta_c$ : 55,83 ( $\text{OCH}_3$ ),  $\delta_c$ : 138 (C-9),  $\delta_c$ : 168,14 (C-4'), sendo o sinal em  $\delta_c$ : 195,92 sugestivo de carbonila (C-4) (SANTANA et al, 2019). A associação destes dados inferiu que o composto tratava-se de uma flavanona (Figura 6), por possuir sinais característicos para carbonila, carbono 3 ( $\delta_c$ : 43,53) e carbono 2 ( $\delta_c$ : 79,1) (BRÁS, 2017).

**Figura 6** – Esqueleto carbônico de uma flavanona

Fonte: Dados da pesquisa

Com a mesma amostra, foi realizada a espectroscopia no infravermelho em pastilha de KBr (Figura 7).

**Figura 7** – Espectro de IV de KVG8 em pastilha de KBr

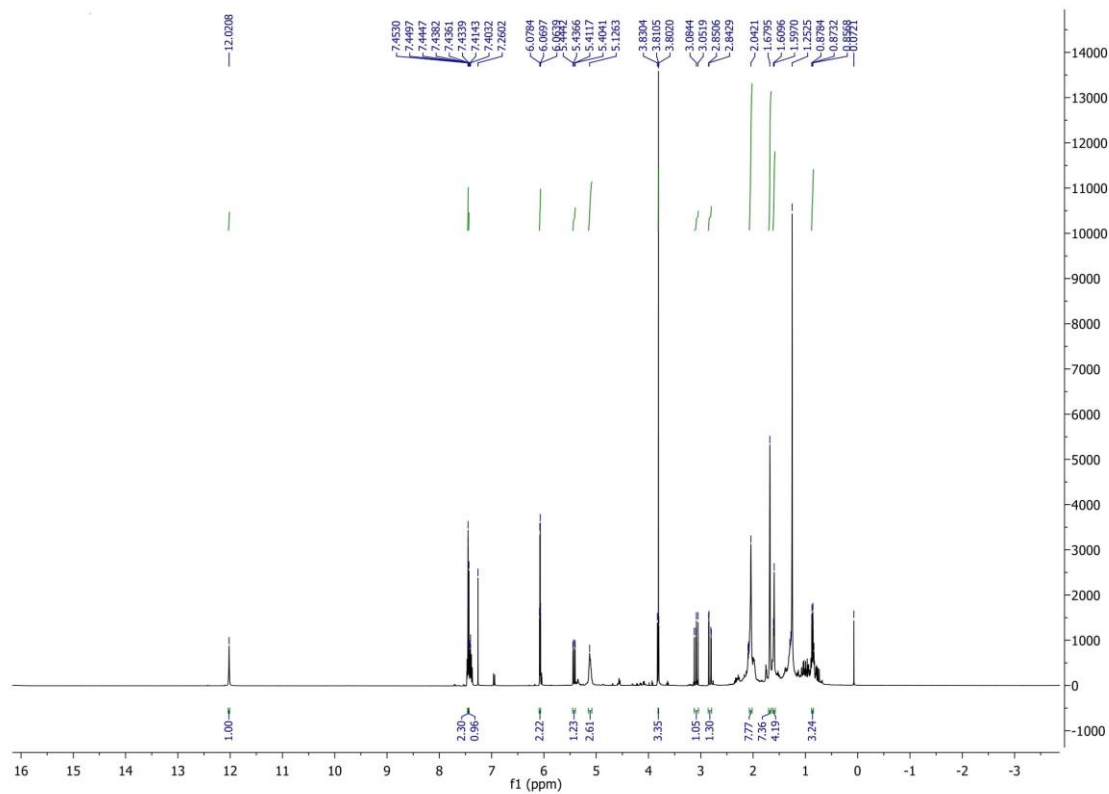
Fonte: Dados da pesquisa

Em  $3457\text{ cm}^{-1}$  foi vista uma banda larga de média intensidade, sugestiva de hidroxila, além de bandas em  $2920\text{ cm}^{-1}$  e  $2850\text{ cm}^{-1}$ , características de estiramento C-H de carbono  $\text{sp}^3$ . Em  $1736\text{ cm}^{-1}$ ,  $1645\text{ cm}^{-1}$  e  $1620\text{ cm}^{-1}$  visualizou-se bandas sugestivas de carbonila de cetona e de ligação C=C de anel aromático. Em  $1446\text{ cm}^{-1}$ ,  $1361\text{ cm}^{-1}$  e  $1157\text{ cm}^{-1}$  foram vistas

bandas de média intensidade de grupamento metilênico, metílico e ligação C-O, respectivamente.

Além disso, foi realizada a Ressonância magnética nuclear  $^1\text{H}$  da amostra, solúvel em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ).

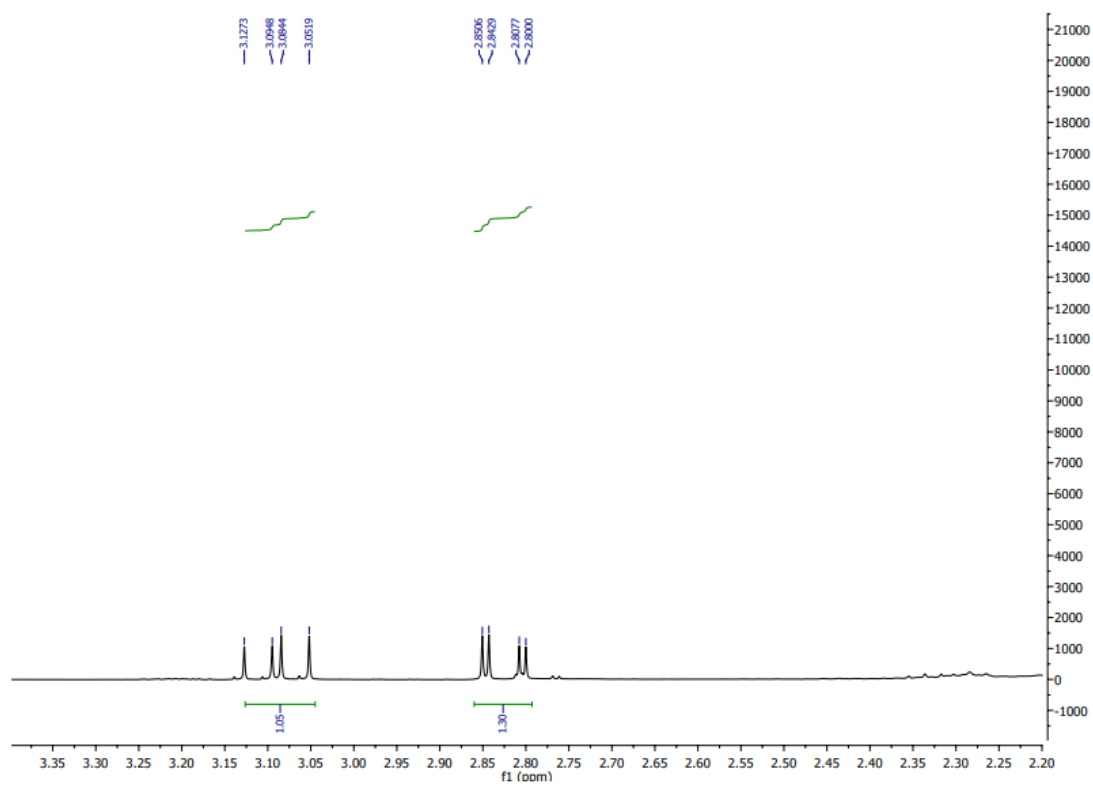
**Figura 8** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de KVG8 em  $\text{CDCl}_3$



**Fonte:** Dados da pesquisa

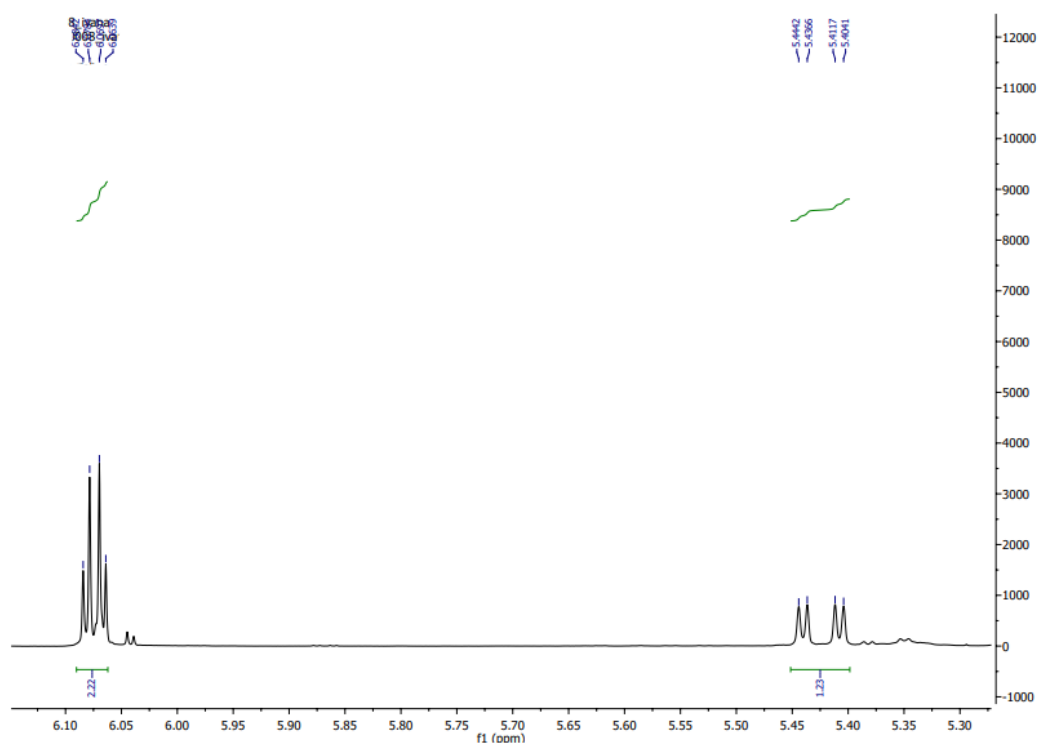
**Figura 9** – Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de KVG8 em  $\text{CDCl}_3$





Fonte: Dados da pesquisa

**Figura 10** – Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de KVG8 em  $\text{CDCl}_3$



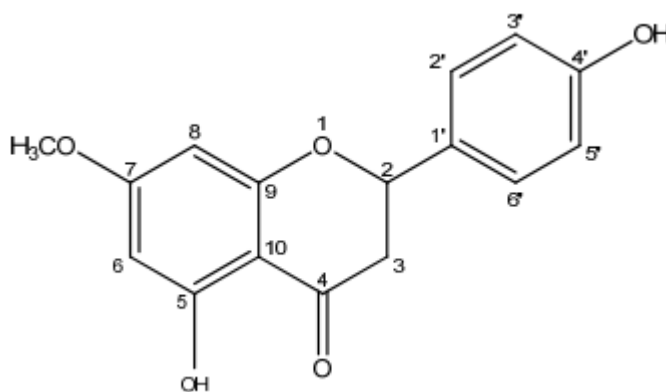
Fonte: Dados da pesquisa

O espectro de H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) apresentou sinais em  $\delta$  5,42 (dd,  $J = 3,0$  e  $3,0$  Hz, 1H),  $\delta$  3,09 (dd,  $J = 13$  e  $17,1$  Hz, 1H), e  $\delta$  2,82 (dd,  $J = 3,1$  e  $17,1$  Hz, 1H), sugestivos de H-2 e H-3, respectivamente, indicam a presença de anel aromático dissubstituído. Os sinais em 6,08 (d,  $J = 2,3$  Hz), atribuído ao carbono 6 e 6,06 (d,  $J = 2,3$  Hz), atribuído ao carbono 8, sugerem a presença de anel aromático metassubstituído. O espectro mostrou também multipletos atribuídos a H-3 ' / H-5' em  $\delta$  7,43 e para H-2 ' / H-6' em  $\delta$  7,45, bem como um simpleto atribuído a uma hidroxila quelada em  $\delta$  12,02. O simpleto observado em  $\delta$  3,81 (3H) foi atribuído a um grupo metoxila ligado a C-7.

Os espectros mostraram a caracterização de um flavonoide do tipo flavanona. Comparando os sinais de KVG8 com os sinais observados na literatura, viu-se grande semelhança e os dados são consistentes com a 4',5-dihidroxi-7-metoxiflavanona, conhecida como sakuranetina (Figura 11).

Sakuranetina (4',5-dihidroxi-7-metoxiflavanona) é uma flavanona fitoalexina, encontrada em espécies de *Prunus*, *Baccharis*, *Eriodictyon*, *Dodonaea*, *Betula*, no arroz, entre outras. Este flavonoide apresenta atividades antifúngicas, espasmolíticas, anticâncer e antiinflamatórias já relatadas na literatura. Até o momento, Sakuranetina não havia sido encontrada em *Varronia globosa* Jacq. (Boraginaceae *sensu lato*) (GRECCO et al, 2014; KIM & KANG, 2016; LIU et al, 1992; ROJAS et al, 1996; SAKODA et al, 2016; SANTANA et al, 2019; YAMAUCHI et al, 2018).

**Figura 11** – Estrutura química de 4',5-dihidroxi-7-metoxiflavanona (sakuranetina)



Fonte: Brás (2017)

Foi elaborada uma tabela (Tabela 3), comparando os sinais químicos observados por Grecco et al (2014) e os picos sugestivos observados no presente estudo no RMN de carbono e RMN de hidrogênio.

**Tabela 3** – Comparação entre KVG8 e Sakuranetina com modelos da literatura de Brás (2017) e Santana et al (2019)

Posição	KVG8		BRÁS, 2017		SANTANA et al, 2019	
	$\delta H$	$\delta C$	$\delta H$	$\delta C$	$\delta H$	$\delta C$
2	5,42 (dd, $J = 3.0$ e 13 Hz)	79,1	5.34 (dd, $J = 3.0$ e 13 Hz)	79,1	5.27 (dd, $J = 13$ e 3.0 Hz)	79.1
3	3,084 (dd, $J = 13$ e 17.1 Hz) 2,82 (dd, $J = 3.1$ e 17.1 Hz)	43,53	3.07 (dd, $J = 17.2$ e 13 Hz) 2.77 (dd, $J = 17.2$ e 3.0 Hz)	43,3	3.04 (dd, $J = 17,1$ e 13 Hz) 2.70 (dd, $J = 17 1$ e 3.0 Hz)	42.8
4	-	195,92	-	196,19	-	196,5
5	12.02 (s)	164,29	-	164,30	-	163.0
6	6,08 (d, $J = 2,3$ Hz)	96,49	6.05 (d, $J = 2,3$ Hz)	95,38	-	94.9
7	-	162,93	-	168,2	-	163.6
8	6,06 (d, $J = 2,3$ Hz)	94,42	6.03 (d, $J = 2,3$ Hz)	94,41	-	93.9
9	-	138	-	163,05	-	157.4
10	-	102,8	-	103,30	-	102.8
1'	-	129,02	-	130,73	-	129.0
2'	7.45 (m)	126,27	7.31 (d, $J = 8.8$ Hz)	128,10	7.23 (d, $J = 8,6$ Hz)	127.7
3'	7.43 (m)	114,36	6.86 (d, $J = 8.8$ Hz)	115,83	6.81 (d, $J = 8,6$ Hz)	115.3
4'	-	168,14	-	156,29	-	168,0
5'	7.43 (m)	114,36	6.86 (d, $J = 8.8$ Hz)	115,83	6.81 (d, $J = 8,6$ Hz)	115.3
6'	7.45 (m)	126,27	7.31 (d, $J = 8.8$ Hz)	128,10	7.23 (d, $J = 8,6$ Hz)	127.7
7-OCH <sub>3</sub>	3,81 (s)	55,83	3.78 (s)	55,83	3,74 (s)	55,3

Fonte: Dados da pesquisa

## 5.2 Estudos *in silico*

### 5.2.1 Ancoragem molecular

Devido o composto Sakuranetina possuir carbono quiral, foi feito o docking molecular de seus dois enantiômeros (R e S) nesta pesquisa, em dez alvos diferentes de inflamação, sendo estes responsáveis pela asma, DPOC, artrite reumatoide, além de outras doenças inflamatórias. Os dados das ancoragens estão plotados na Tabela 4.

**Tabela 4** – Dados das ancoragens

<i>Ligante</i>	<i>Alvo PDB</i>	<i>RMSD</i>	<i>Energia de ligação</i>
Roflumilaste	1XMU (PDE 4 $\beta$ )	0.25	-7,7 kcal/mol
Sakuranetina R	1XMU	-	-7,07 kcal/mol
Sakuranetina S	1XMU	-	-7,94 kcal/mol
Peficitinibe	6AAK (JAK 3)	1.22	-7.91 kcal/mol
Sakuranetina R	6AAK	-	-7.49 kcal/mol
Sakuranetina S	6AAK	-	-8.53 kcal/mol
Peficitinibe	6AAM (TYK 2)	1.06	-8.3 kcal/mol
Sakuranetina R	6AAM	-	-7.34 kcal/mol
Sakuranetina S	6AAM	-	-8.79 kcal/mol
Bestatina	1HS6 (LTA4H)	0.85	-9.44 kcal/mol
Sakuranetina R	1HS6	-	-8.09 kcal/mol
Sakuranetina S	1HS6	-	-9.75 kcal/mol
Peficitinibe	6AAH (JAK 1)	0.9	-9.61 kcal/mol
Sakuranetina R	6AAH	-	-8.03 kcal/mol
Sakuranetina S	6AAH	-	-8.57 kcal/mol
Peficitinibe	6AAJ (JAK 2)	1.54	-8.4 kcal/mol
Sakuranetina R	6AAJ	-	-7.36 kcal/mol
Sakuranetina S	6AAJ	-	-8.08 kcal/mol
Feviprante	6D26 (CRTH2)	0.71	-10.09 kcal/mol
Sakuranetina R	6D26	-	-7.5 kcal/mol
Sakuranetina S	6D26	-	-7.76 kcal/mol
AKBA	6NCF (5-LOX)	1.71	-10.28 kcal/mol
Sakuranetina R	6NCF	-	-6.11 kcal/mol
Sakuranetina S	6NCF	-	-7.02 kcal/mol
Flurbiprofeno	3N8Z (COX 1)	0.61	-8.86 kcal/mol
Sakuranetina R	3N8Z	-	-6.48 kcal/mol
Sakuranetina S	3N8Z	-	-7.55 kcal/mol

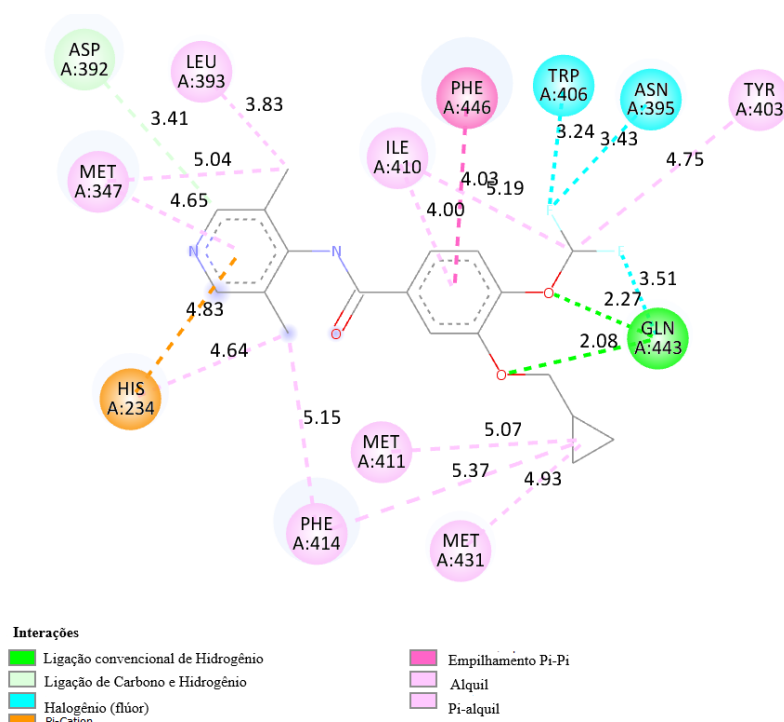
Fonte: Dados da pesquisa

Serão mostrados os alvos nos quais a Sakuranetina apresentou melhor potencial anti-inflamatório, os demais estão localizados nos apêndices.

No primeiro estágio do procedimento, foi feito o *redocking* do roflumilaste no sítio ativo da fosfodiesterase 4 $\beta$  (PDB: 1XMU RMSD: 0.25), apresentando uma energia livre de ligação de -7.7 kcal/mol, enquanto os enantiômeros R e S da Sakuranetina se ligaram ao alvo, obtendo valores de energia livre de ligação de -7.07 kcal/mol e -7.94 kcal/mol respectivamente. Sakuranetina apresentou interações em comum com o roflumilaste no alvo co-cristalizado. A seguir, algumas ligações com resíduos de aminoácidos em comum para o roflumilaste, Sakuranetina R e S: Asp: 392, His: 234, Phe: 446 e Ile: 410. Apenas uma interação em comum com o roflumilaste se destaca para Sakuranetina R (Phe: 414), enquanto Gln: 443, Tyr: 403 e Trp: 406 encontram-se no roflumilaste e na Sakuranetina S.

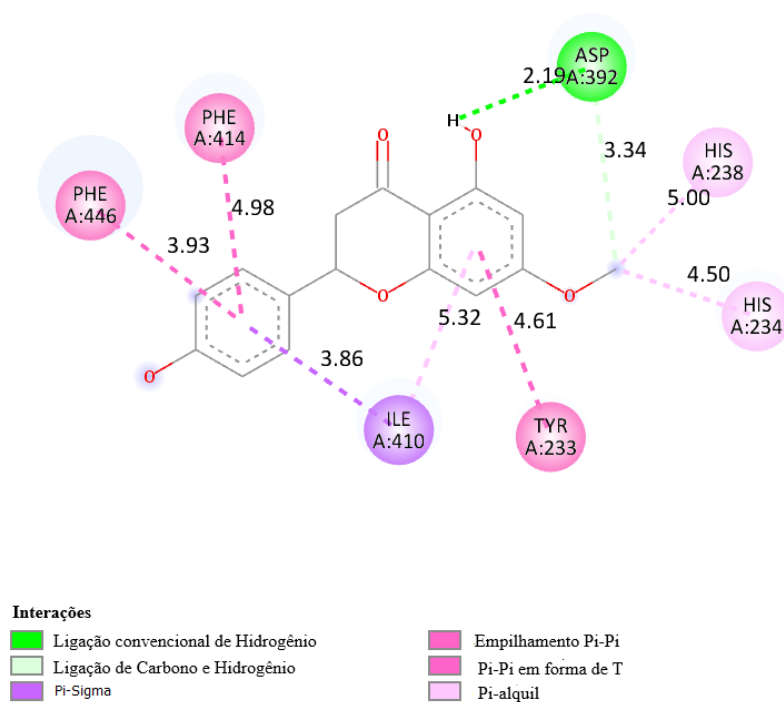
O complexo formado entre Sakuranetina R e S e a fosfodiesterase 4 $\beta$  foi estabilizado principalmente por empilhamento Pi-Pi e ligações convencionais de hidrogênio. O valor de energia livre um pouco maior da Sakuranetina R em relação ao roflumilaste pode ocorrer pela menor quantidade de ligações com os resíduos de aminoácidos. Em contrapartida, o valor de energia livre da Sakuranetina S foi ligeiramente menor em relação ao valor de energia livre do roflumilaste, podendo ser atribuído às distâncias e os tipos de interações com os resíduos de aminoácidos no alvo. O resíduo de Glutamina, que forma um grampo hidrofóbico com outros dois resíduos é importante para a atividade (CARD et al, 2004), roflumilaste e Sakuranetina S fazem interação de hidrogênio com esse resíduo. As posições de ancoragem de roflumilaste, Sakuranetina R e Sakuranetina S no sítio ativo de fosfodiesterase 4 $\beta$  são mostradas nas Figuras 12, 13 A e 13 B respectivamente.

**Figura 12** – Posições de ancoragem do roflumilaste no sítio ativo da fosfodiesterase 4 $\beta$



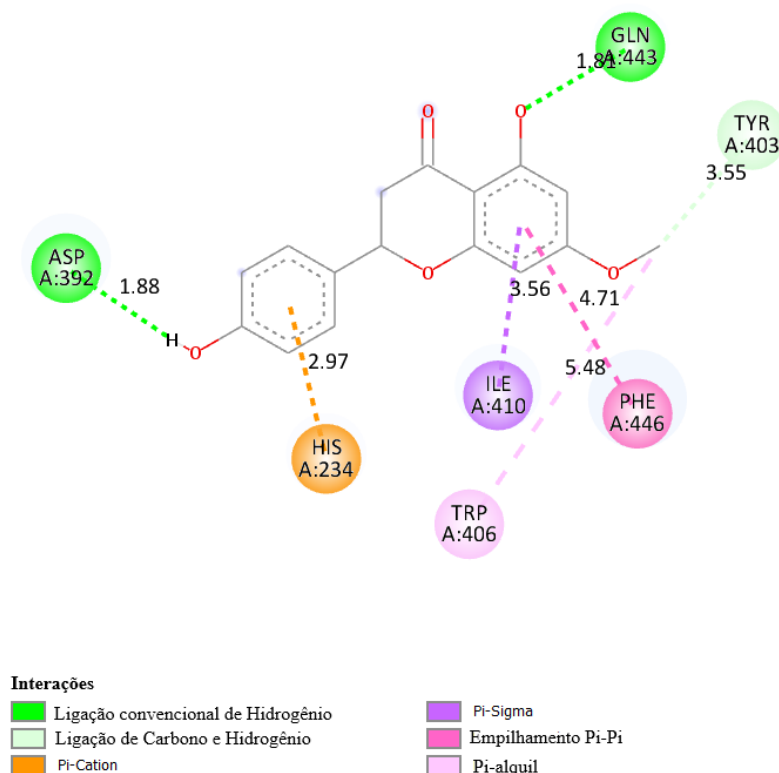
Fonte: Dados da pesquisa

**Figura 13 A** – Posições de ancoragem de Sakuranetina R no sítio ativo da fosfodiesterase 4 $\beta$



Fonte: Dados da pesquisa

**Figura 13 B** – Posições de ancoragem de Sakuranetina S no sítio ativo da fosfodiesterase 4 $\beta$



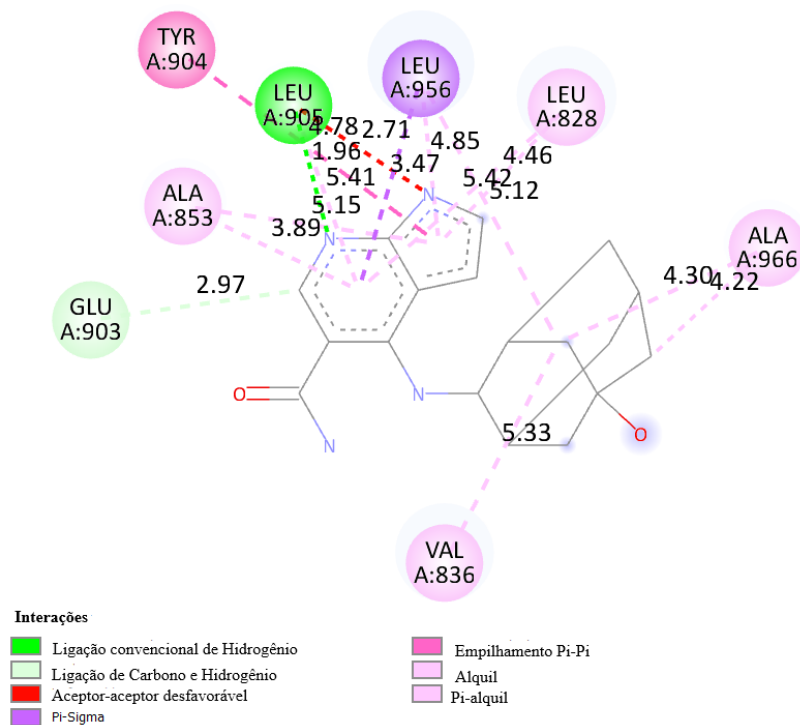
**Fonte:** Dados da pesquisa

Foi realizado o *redocking* do peficitinibe no sítio ativo da Janus quinase 3 (PDB: 6AAK RMSD: 1.22), apresentando um valor de energia livre de ligação de -7.91 kcal/mol, ao passo que os enantiômeros R e S da Sakuranetina se ligaram ao alvo, apresentando valores de ligação de energia livre de -7.49 kcal/mol e -8.53 kcal/mol respectivamente. As ligações com os seguintes resíduos de aminoácido se destacam para Sakuranetina R e S, bem como para o peficitinibe: Tyr: 904, Leu: 905, Ala: 853, Glu: 903, Ala: 966, Leu: 828, Leu: 956. Val: 836 se destaca apenas para Sakuranetina S e peficitinibe.

O complexo formado entre Sakuranetina e a Janus quinase 3 foi estabilizado principalmente por interações pi-alquil. O ligeiro aumento no valor de energia livre de Sakuranetina R em comparação ao do peficitinibe pode ser justificado pelas diferenças nos tipos de ligação com os resíduos de aminoácidos, ou pelo menor número de interações. O valor da energia livre de ligação da Sakuranetina S foi menor, quando comparado ao valor do peficitinibe, isso pode ser atribuído às menores distâncias nas interações, formando complexos mais estáveis, bem como a uma interação pi-sigma com Met: 902, que ocorreu apenas nessa molécula com o alvo. Os resíduos de aminoácidos Leu: 905 e Glu: 903 são importantes para a inibição de JAK3 (HAMAGUCHI et al, 2018), ambos os enantiômeros

fazem interação com estes resíduos. As posições de ancoragem de peficitinibe, Sakuranetina R e Sakuranetina S no sítio ativo de Janus quinase 3 são mostradas nas Figuras 14, 15 A e 15 B respectivamente.

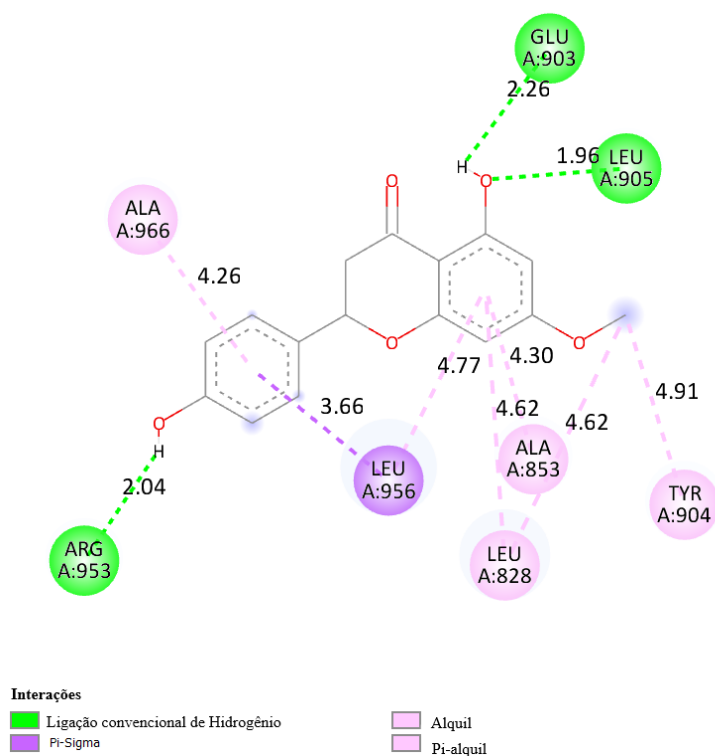
**Figura 14** – Posições de ancoragem do peficitinibe no sítio ativo da Janus quinase 3



**Fonte:** Dados da pesquisa

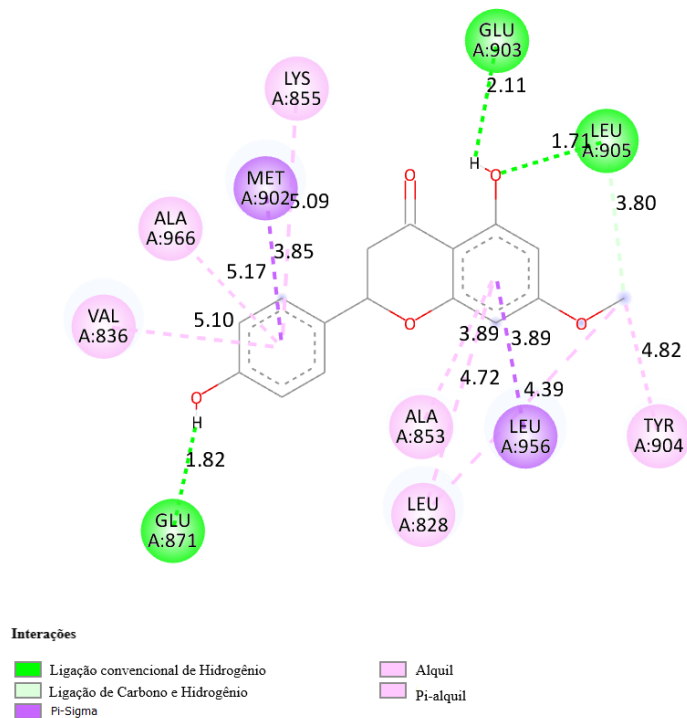
**Figura 15 A** – Posições de ancoragem de Sakuranetina R no sítio ativo da Janus quinase 3





Fonte: Dados da pesquisa

**Figura 15 B** – Posições de ancoragem de Sakuranetina S no sítio ativo da Janus quinase 3



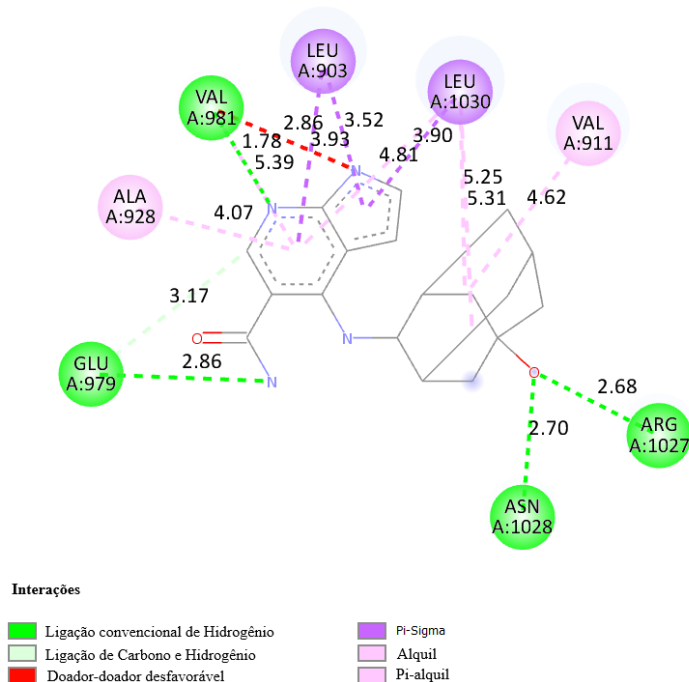
Fonte: Dados da pesquisa

Foi realizado o *redocking* do peficitinibe no sítio ativo da Tirosina quinase 2 (PDB: 6AAM RMSD: 1.06), apresentando energia livre de ligação de -8.3 kcal/mol, enquanto os

enantiômeros R e S da Sakuranetina se ligaram ao alvo, apresentando valores de ligação de energia livre de  $-7.34$  kcal/mol e  $-8.79$  kcal/mol respectivamente. As ligações com os seguintes resíduos de aminoácido se destacam para Sakuranetina R e S, bem como para o peficitinibe: Ala: 928, Leu: 1030, Leu: 903, Val: 981. Os resíduos Arg: 1027 e Val: 911 se destacam apenas para Sakuranetina R e peficitinibe. Glu: 979 se destaca apenas para Sakuranetina S e peficitinibe, sendo desfavorável para Sakuranetina S por ser interação acceptor-acceptor.

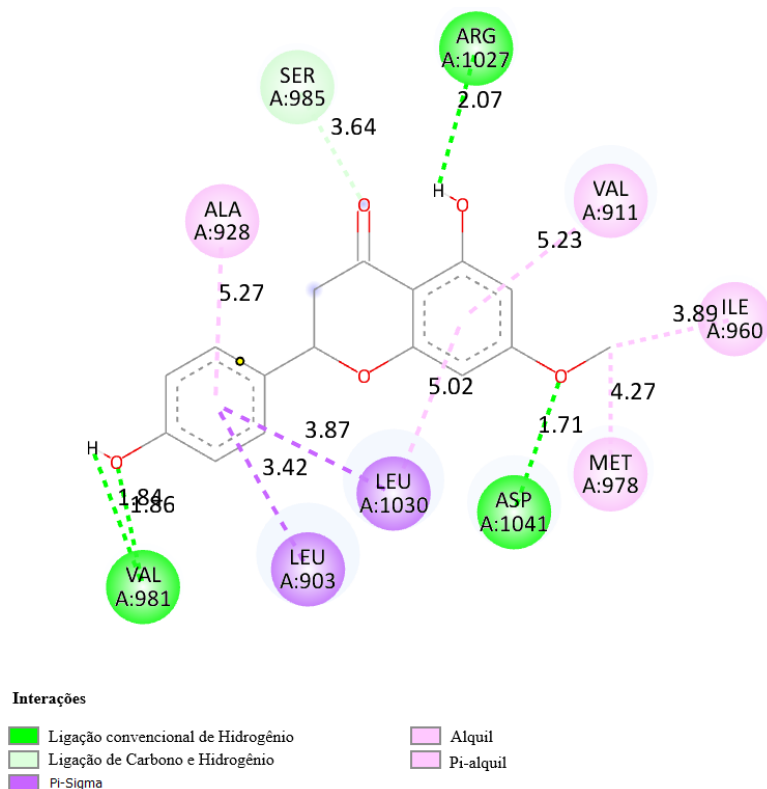
O complexo formado entre Sakuranetina e a Tirosina quinase 2 foi estabilizado principalmente por interações pi-alquil e ligação convencional de hidrogênio. O valor da energia livre de ligação da Sakuranetina S foi menor, quando comparado ao valor do peficitinibe; no entanto, Sakuranetin R fez uma interação adicional com o resíduo de aminoácido Asp: 1041. Segundo HAMAGUCHI e colaboradores (2018), os resíduos responsáveis pela atividade são Val: 981, Glu: 979 e Asp: 1041. As posições de ancoragem de peficitinibe, Sakuranetina R e Sakuranetina S no sítio ativo de Tirosina quinase 2 são mostradas nas Figuras 16, 17 A e 17 B respectivamente.

**Figura 16** – Posições de ancoragem do peficitinibe no sítio ativo da Tirosina quinase 2



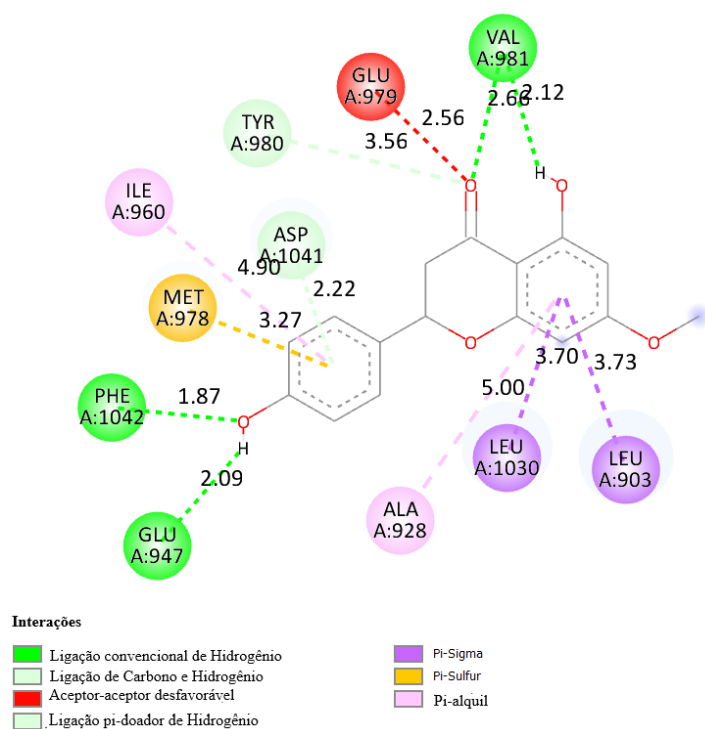
**Fonte:** Dados da pesquisa

**Figura 17 A** – Posições de ancoragem de Sakuranetina R no sítio ativo da Tirosina quinase 2



Fonte: Dados da pesquisa

**Figura 17 B** – Posições de ancoragem de Sakuranetin S no sítio ativo da Tirosina quinase 2



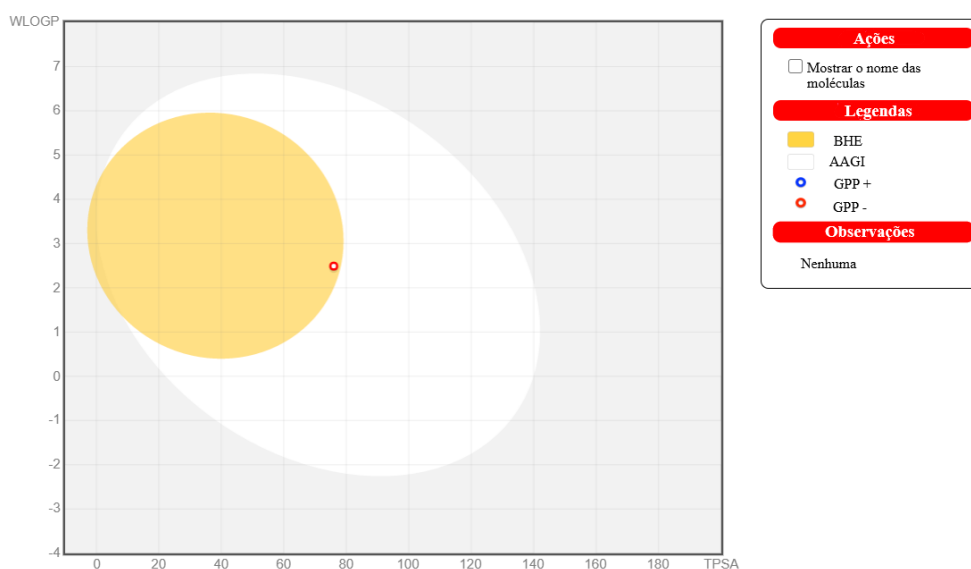
Fonte: Dados da pesquisa

Os alvos foram promissores para suposta atividade anti-inflamatória da Sakuranetina. Na Fosfodiesterase 4 $\beta$  o enantiômero S se sobressaiu por obter energia de ligação ligeiramente menor que o ligante roflumilaste e fazer interação com resíduo importante para a atividade; na Janus quinase 3 o enantiômero S obteve energia menor que o ligante peficitinibe, no entanto ambos os enantiômeros fizeram interação com resíduos importantes para a atividade; na Tirosina quinase 2 a Sakuranetina S teve energia menor, porém o enantiômero R fez interação com um resíduo importante para a atividade.

### 5.2.2 Perfil farmacocinético

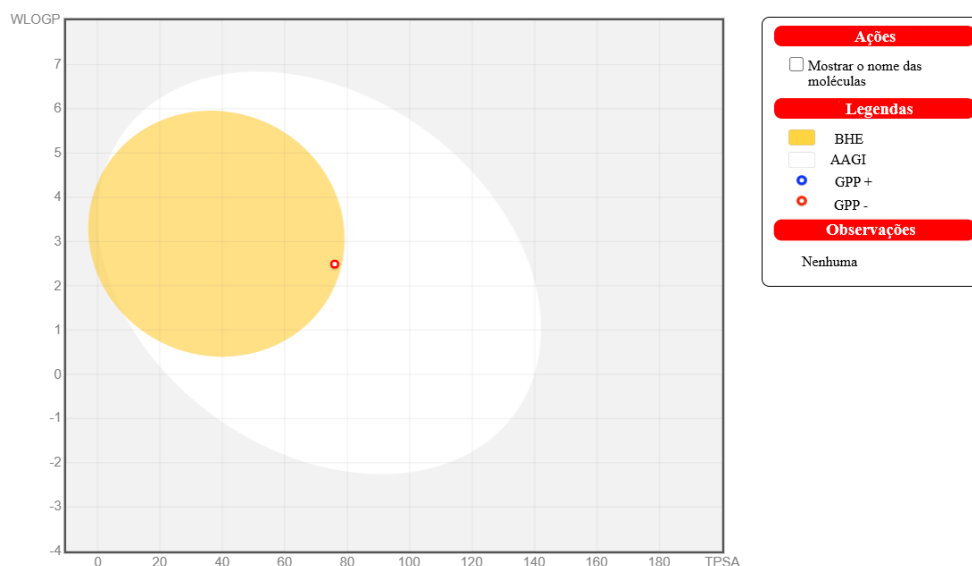
De acordo com o *Boiled egg*, método de validação disponibilizado na plataforma SWISSADME, tem-se que a Sakuranetina possui capacidade de penetrar a membrana hematoencefálica, tem alta absorção gastrointestinal e não é substrato da glicoproteína P.

**Figura 18** – *Boiled egg* da Sakuranetina R



**Fonte:** Dados da pesquisa

**Figura 19** – *Boiled egg* da Sakuranetina S



**Fonte:** Dados da pesquisa

O SWISSADME mostrou resultados idênticos para os dois enantiômeros da Sakuranetina. Primeiramente, a molécula possui peso molecular: 286.28 g/mol; Refratividade molar: 76.04; TPSA: 75.99 Å<sup>2</sup>; Fração Csp<sup>3</sup>: 0.19; Log P o/a: 2.25. Portanto, se apresenta dentro dos padrões de lipofilicidade (com valor entre -0.7 e +5.0), tamanho (150 a 500 g/mol), polaridade (TPSA-Topological Polar Surface Area- entre 20 e 130 Å<sup>2</sup>), que indica alta probabilidade de absorção no intestino delgado humano, solubilidade (Log S menor que 6) e flexibilidade (não mais que 9 ligações rotacionáveis). Os padrões de insaturação não estão de acordo (fração de carbonos na hibridização sp<sup>3</sup> maior que 0.25).

Molécula considerada solúvel e moderadamente solúvel de acordo com o método de avaliação de log S. Log S (ESOL): solúvel, com log S: -3.70 e solubilidade: 5.70e-02 mg/mL; 1.99e-04 mol/L. Log S (Ali): Moderadamente solúvel, com Log S: -4.10 e solubilidade: 2.25e-02 mg/mL; 7.86e-05 mol/l. Log S (SILICOS-IT): Moderadamente solúvel, com Log S: -4.12 e solubilidade: 2.19e-02 mg/mL; 7.66e-05 mol/L. Que é o esperado de candidatos a fármacos (MACARINI, 2019).

O composto é inibidor das isoformas da CYP450: CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4; não sendo inibidor de: CYP2D6 e CYP2C9. A CYP3A4 metaboliza 50% dos fármacos, Sakuranetina pode aumentar a concentração sistêmica dos fármacos metabolizados por essa via, uma vez que é um possível inibidor. A CYP2C9 é a via de metabolização dos coxibes, ibuprofeno e outros AINEs, Sakuranetina não prejudica a metabolização destes fármacos por não inibir a via (MACARINI, 2019).

Score de biodisponibilidade: 0.55. O score de biodisponibilidade prevê que um composto tem, pelo menos, 10% de biodisponibilidade oral, baseando-se na não violação às regras de Lipinski, TPSA e carga total. Compostos que seguem esses padrões possuem o score de biodisponibilidade de 0.55 (MARTIN, 2005; DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

O composto atende ao perfil de *druglikeness* por não violar as regras de Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge, ou seja, dentro dos padrões desejáveis para um bom candidato a fármaco.

## 6 CONCLUSÃO

Diante dos resultados apresentados, tem-se que o estudo fitoquímico da espécie *Varronia globosa* Jacq. (Boraginaceae *lato sensu*) contribui para a disseminação do conhecimento acerca das plantas da Caatinga, valorizando o saber popular e científico.

A flavanona 4',5-dihidroxi-7-metoxiflavanona (Sakuranetina) foi isolada pela primeira vez na espécie *V. globosa*.

Infere-se que ambos os enantiômeros possuem atividade anti-inflamatória *in silico*. O enantiômero R mostrou melhores resultados na Tirosina quinase 2; o enantiômero S se destacou na Fosfodiesterase 4 $\beta$  e Janus quinase 3.

Sakuranetina tem um bom perfil farmacocinético, com solubilidade adequada e alta absorção gastrointestinal. Características semelhantes a fármacos administrados por via oral.

É interessante a obtenção do composto através de uma síntese orgânica futura, para analisar bioisómeros que favoreçam o aumento da atividade anti-inflamatória.

Compostos isolados de plantas, bem como produtos sintéticos podem ser utilizados em estudos de ancoragem molecular.

Compostos isolados de plantas, bem como produtos sintéticos podem ser utilizados em estudos de ancoragem molecular.

## REFERÊNCIAS

AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in northeast of Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.17, n.1, p.114-140,2007.

ALBUQUERQUE, U.P. et al. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. *J. Ethnopharmacol.*, v.114, n.3, p.325-354, 2007.

ALVES, L.F. **Plantas Medicinais e Fitoquímica no Brasil: Uma Visão Histórica**. 2010. Tese de Doutorado (Pós-graduação em história das ciências, das técnicas e epistemologia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

ANTONY, T.; CHAKRABORTY, K. Anti-inflammatory polyether triterpenoids from the marine macroalga *Gracilaria salicornia*: Newly described natural leads attenuate pro-inflammatory 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2. *Algal Research*, v. 47, 2020.

BALI, A.; OHRI, R.; DEB, P. K. Synthesis, evaluation and docking studies on 3-alkoxy-4-methanesulfonamido acetophenone derivatives as non ulcerogenic anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 49, p. 397-405, 2012.

BERLINCK, R. G. S.; BORGES, W. S.; SCOTTI, MA. T.; VIEIRA, P. C. A Química de Produtos Naturais do Brasil do Século XXI. *Quim. Nova*, v. 40, n. 6, p. 706-710, 2017.

BERNARDES, L.S.C. et al. Produtos naturais e o desenvolvimento de fármacos. In: SIMÕES, C.M.O. et al. **Farmacognosia: do Produto Natural ao Medicamento**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2017. cap. 9, p. 107-128.

BFG. Growing knowledge: an overview of Seed Plant diversity in Brazil. *Rodriguésia*, v.66, n.4, p.1085-1113, 2015.

BRAGA, P. M. S. et al. Análise fitoquímica, toxicidade, potencial antioxidante e atividade antibacteriana da *Ceiba speciosa* (A.St.-Hil.) Ravenna. *Revista Fitos*, v. 13, n.1, p. 9-21, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília: **Ministério da Saúde**, p. 92, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2016.



- BRÁS, A. A. Q. **Estudo fitoquímico e de potenciais atividades biológicas de *Mimosa tenuiflora* (Willd) Poir.** 2017. Dissertação (Pós graduação em Produtos Naturais e sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.
- BRAZ FILHO, R. Contribuição da fitoquímica para o desenvolvimento de um país emergente. **Quím. Nova**, v. 33, n. 1, p. 229-239, 2010.
- CARD, G. L.; ENGLAND, B. P.; SUZUKI, Y.; FONG, D.; POWELL, B.; LEE, B.; LUU, C.; TABRIZAD, M.; GILLETTE, S.; IBRAHIM, P. N.; ARTIS, D. R.; BOLLAG, G.; MILBURN, M. V.; KIM, S.; SCHLESSINGER, J.; ZHANG, K. Y.J. Structural Basis for the Activity of Drugs that Inhibit Phosphodiesterases. **Structure**, v. 12, p. 2233–2247, 2004.
- CAVALARO, V.; OLIVEIRA, C.R. Fitoquímica: triagem em extratos de plantas com abordagens cromatográficas “estado da arte”. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 3, n. 1, 2018.
- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, n. October 2016, p. 1–13, 2017.
- DRESLER, S.; SZYMCZAK, G.; WÓJCIK, M. Comparison of some secondary metabolite content in the seventeen species of the Boraginaceae Family. **Pharmaceutical biology**, v. 55, n. 1, p. 691–695, 2017.
- ELIAS, T. C. **Simulação computacional de mutações em *Plasmodium falciparum* que podem conferir resistência e busca de novos fármacos capazes de combater o mutante.** 2014. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Alfenas – Alfenas, 2014.
- ESTRADA, J. Flora de Colombia. *Cordia*. Universidad Nacional de Colombia, **Instituto de Ciencias Naturales**, 176 pp, 1995.
- FALKENBERG, M.B.; SANTOS, R.I.; SIMÕES, C.M.O. **Introdução à análise fitoquímica.** In: SIMÕES, C.M.O. et al. Farmacognosia: Da planta ao medicamento. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2007, p. 229-245.
- FERREIRA, A. L. S.; PASA, M. C.; NUNEZ, C. V. A etnobotânica e o uso de plantas medicinais na Comunidade Barreirinho, Santo Antônio de Leverger, Mato Grosso, Brasil. **Interações**, v. 21, n. 4, p. 817-830, out./dez. 2020.
- FLORA DO BRASIL 2020. **Flora do Brasil online 2020.** Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>. Acesso em: 04 ago. 2021.
- GILBERT, N. C.; GERSTMEIER, J.; SCHEXNAYDRE, E. E.; BÖRNER, F.; GARSCHA, U.; NEAU, D. B.; WERZ, O.; NEWCOMER, M. E. **Nature chemical biology**, v. 16, p. 783–790, 2020.
- GRECCO, S. S.; DORIGUETO, A. C.; LANDRE, I. M.; SOARES, M. G.; MARTHO, K.; LIMA, R.; PASCON, R. C.; VALLIM, M. A.; CAPELLO, T. M.; ROMOFF, P.; SARTORELLI, P.; LAGO, J. H. G. Structural Crystalline Characterization of Sakuranetin —

An Antimicrobial Flavanone from Twigs of *Baccharis retusa* (Asteraceae). **Molecules**, v. 19, n. 6, p. 7528-7542, 2014.

GOTTSCHLING, M., MILLER, J.S., WEIGEND, M. & HILGER, H.H. Congruence of a phylogeny of Cordiaceae (Boraginales) inferred from ITS1 sequence data with morphology, ecology, and biogeography. **Annals of Missouri Botanical Garden**, v. 92, p. 425–437, 2005.

HAMAGUCHI, H.; AMANO, Y.; MORITOMO, A.; SHIRAKAMI, S.; NAKAJIMA, Y.; NAKAI, K.; NOMURA, N.; ITO, M.; HIGASHI, Y.; INOUE, T. Discovery and structural characterization of peficitinib (ASP015K) as a novel and potent JAK inhibitor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 18, p. 4971-4983, 2018.

KIA, F. J.; LORIGOOINI, Z.; KHOEI, H. A. Medicinal plants: Past history and future perspective. **J Herbmed Pharmacol**, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2018.

KIM, K.; KANG, H. Sakuranetin inhibits inflammatory enzyme, cytokine, and costimulatory molecule expression in macrophages through modulation of JNK, p38, and STAT1. **Hindawi**, 2016.

KREIS, W.; MUNKERT, J.; PÁDUA, R. M. Biossíntese de metabólitos primários e secundários. In: SIMÕES, C.M.O. et al. Farmacognosia: do Produto Natural ao Medicamento. Porto Alegre: **Artmed Editora**, p. 147-166, 2017.

LIMA NETO, G. A.; KAFFASHI, S.; LUIZ, W.T.; FERREIRA, W. R.; SILVA, Y. S. A. D.; PAZIN, G.V.; VIOLANTE, I. M. P. Quantificação de metabólitos secundários e avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante de algumas plantas selecionadas do Cerrado de Mato Grosso. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 17, n. 4, p. 1069-1077, 2015.

LIU, Y. L.; HO, D. K.; CASSADY, J. M.; COOK, V. M.; BAIRD, W. M. Isolation of potential cancer chemopreventive agents from *Eriodictyon californicum*. **J. Nat. Prod.** 1992, 55, 357–363.

LÓPEZ-PALACIOS, C.; PEÑA-VALDIVIA, C. B. Screening of secondary metabolites in cladodes to further decode the domestication process in the genus *Opuntia* (Cactaceae). **Planta**, v. 251, n. 74, p. 2-14, 2020.

LUZ, M. T. Cultura contemporânea e medicinas alternativas: novos paradigmas em saúde no fim do século XX. **Physis**, v. 7, n. 1, p. 13-43, 1997.

MACARINI, A. F. **Design, síntese e atividade *in silico* e *in vitro* de heterociclos pirazólicos como inibidores da COX 2**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2019.

MACIEL, M.A.M. et al. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Quím. Nova**, São Paulo, v.25, n.3, p.429-438, 2002

MACIEL, V. **Uso de fitoterápicos e plantas medicinais cresce no SUS**. jun. 2016. Disponível em:

[http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia\\_saude/24205-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais-cresce-no-sus](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia_saude/24205-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais-cresce-no-sus). Acesso em: 14 jun. 2021.

MAGALHÃES, K. N.; BANDEIRA, M. A. M.; MONTEIRO, M. P. **Pantas medicinais da Caatinga do Nordeste brasileiro: Etnofarmacopeia** do professor Francisco José de Abreu Matos. Fortaleza: Imprensa universitária UFC, 2020.

MARTÍNEZ MARTÍN, S.M. et al. Efecto diurético de la tintura al 50% de *Varronia globosa* Jacq. (yerba de la sangre) en ratas. **Rev. Cubana Plant. Med.**, v.16, n.2, p.174-182, 2011.

MARTIN, Y. C. A bioavailability score. **Journal os Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 9, p. 3164-3170, 2005.

MCGEHEE, D.L., ALIMOHAMMADI, M.; KHODAKOVSKAYA, M.V. Carbon-based nanomaterials as stimulators of production of pharmaceutically active alkaloids in cell culture of *Catharanthus roseus*. **Nanotechnology**, v. 30, n. 27, 2019.

MELO, J.I.M.; STAPF, M.N.S. Clave para los géneros de Boraginaceae sensu lato nativos del Brasil. **Biotemas**, v. 27, n. 4, p. 43–50, 2014.

MILLER, J.S. New Boraginales from Tropical America 5: new names and typifications for Neotropical species of *Cordia* and *Varronia*. **Novon**, v. 17, n. 3, p. 372–375, 2007.

MILLER, J.S. New Boraginales from tropical America 8: Nomenclatural notes on *Varronia* (Cordiaceae: Boraginales). **Brittonia**, v. 65, n. 3, p. 342–344, 2013.

MONTANARI, C.A.; BOLZANI, V.S. Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. **Quím. Nova**, v.24, n.1, p.105-111, 2001

MONTELES, R.; PINHEIRO, C.U.B. Plantas medicinais em um quilombo maranhense: uma perspectiva etnobotânica. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v. 7, n. 2, p. 38-48, 2007.

MORO, M.F. et al. A Phytogeographical Metaanalysis of the Semiarid Caatinga Domain in Brazil. **The Botanical Review**, New York, v. 82, n. 2, p. 91-148, 2016.

OLIVEIRA, M. J. R.; SIMÕES, M. J. S.; SASSI, C. R. R. Fitoterapia no sistema de saúde pública (SUS) no Estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 8, n. 2, p 39-41, 2006.

OLIVEIRA, J. F. F. et al. Metabólitos secundários presentes na palma forrageira: benefícios e potencialidades. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, 2021.

PAN, Si-Yuan et al. New perspectives on how to discover drugs from herbal medicines: CAM's outstanding contribution to modern therapeutics. **J. Evidence-Based Complementary Altern. Med.**, v. 2013, 2013.

PAULINO, R.D.C. et al. Influência do substrato na propagação por estaquia de *Cordia globosa*. **Cad. Agro**, v. 6, p.1–5, 2011.

PAPP, N. et al. Estudo histológico de algumas populações de *Echium vulgare*, *Pulmonaria officinallis* e *Symphytum officinale*. **Nat Prod Commun**, v. 10, p. 1475-1478, 2011.

PINZI, L.; RASTELLI, G. Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, 2019.

PRATHAP, L.; JAYARAMAN, S.; ROY, A.; SANTHAKUMAR, P.; JEEVITHA, M. Molecular docking analysis of stachydrine and sakuranetin with IL-6 and TNF- $\alpha$  in the context of inflammation. **Bioinformatics**, v. 17, n. 2, p. 363–368, 2021.

REIS, M. M. L. **Avaliação fitoquímica e potencial farmacológico do extrato etanólico bruto do caule de *Varronia globosa* (Boraginaceae)**. 2014. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2014.

RODRIGUES, A. R. M. **Produtos Naturais na Descoberta de Fármacos**. 2018. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2018.

ROJAS, A.; CRUZ, S.; PONCE-MONTER, H.; MATA, R. Smooth Muscle Relaxing Compounds from *Dodonaea viscosa*. **Planta Medica**, v. 62, p. 154-159, 1996.

SAKODA, C. P. P.; TOLEDO, A. C.; PERINI, A.; PINHEIRO, N. M.; HIYANE, M. I.; GRECCO, S. S.; TIBÉRIO, I. F. L. C.; CÂMARA, N. O. S.; MARTINS, M. A.; LAGO, J. H. G.; RIGHETTI, R. F.; PRADO, C. M. Sakuranetin reverses vascular peribronchial and lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic pulmonary inflammation. **Acta Histochemica**, v. 118, n. 6, p. 615-624, 2016.

SANTANA, F. P. R.; SILVA, R. C.; GRECCO, S. S.; PINHEIRO, A. J. M. C. R.; CAPERUTO, L. C.; ARANTES-COSTA, F. M.; CLAUDIO, S. R.; YOSHIZAKI, K.; MACCHIONE, M.; RIBEIRO, D. A.; TIBÉRIO, I. F. L. C.; LIMA-NETO, L. G.; LAGO, J. H. G. PRADO, C. M. Inhibition of MAPK and STAT3-SOCS3 by Sakuranetin attenuated chronic allergic airway inflammation in mice. **Hindawi**, 2019.

SHARMA, R. A. et al. Ethnomedicinal, pharmacological properties and chemistry of some medicinal plants of Boraginaceae in India. **J Med Plants Res**, v. 13, p. 1153-1175, 2009.

SILVA, S.A.S.D., AGRA, M.D.F., TAVARES, J.F., CUNHA, E.V., BARBOSA-FILHO, J.M., SILVA, M.S.D. Flavanones from aerial parts of *Cordia globosa* (Jacq.) Kunth, Boraginaceae. **Rev. Bras. Farmacogn**, v. 20, n. 5, p. 682-685, 2010.

SILVA, T. S; MELO, J. I. M. A New Species and a New Record of *Varronia* (Cordiaceae) from Brazil. **Systematic Botany**, v. 44, n. 3, p. 692–696, 2019.

SILVA, T. S; MELO, J. I. M. New synonym, new combination and typifications in *Varronia* (Cordiaceae, Boraginales). **Phytotaxa**, v. 411, n.4, p. 293–300, 2019.

SOARES, J. A. S.; CIMBLERIS-ALKMIM, ANA.; OLIVEIRA, D. R.; MENDONÇA, S. A. M.; RODRIGUES, I. V. Potencialidades da prática da atenção farmacêutica no uso de fitoterápicos e plantas medicinais. **Japhac**, v. 7, p. 10-21, 2020.

TARAVATI, G.; MASOUDIAN, N.; GHOLAMIAN, A. Avaliação de metabólitos médicos na família Boraginaceae. **J Chem Health Risks**, v. 4, p. 53-61, 2014.

TORRES, P. H. M. et al. Key topics in molecular docking for drug design. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, p. 1–29, 2019.

THUNNISSEN, M. M. G.M.; NORDLUND, P.; HAEGGSTRÖM, J. Z. Crystal structure of human leukotriene A4 hydrolase, a bifunctional enzyme in inflammation. **Nature structural biology**, v. 8, n. 2, 2001.

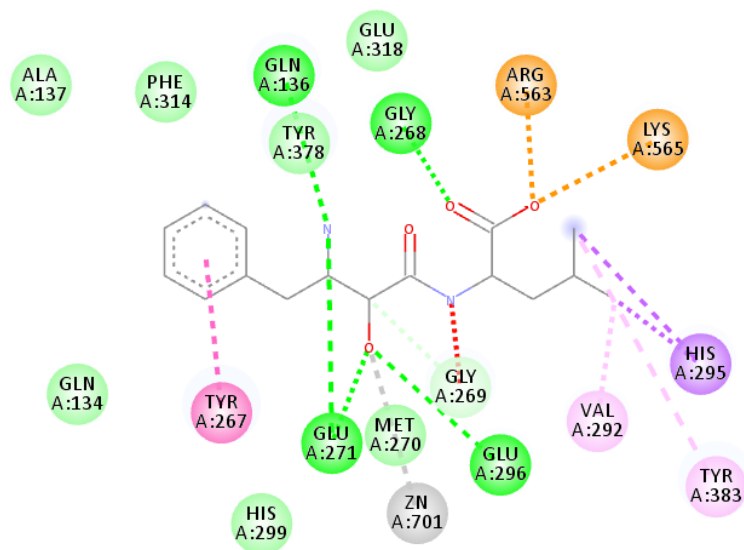
VIEIRA, N. C; SALMEN, L. E.; MARTINS, J. S.; VERAS, M. L.; LOIOLA, O. D. P.; MOITA, S. P.; MENDONCA, R. A.; SOUSA, M. A. L.; ROCHA, E. S. Trypanocidal activity of a new pterocarpan and other secondary metabolites of plants from Northeastern Brazil flora. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 16, n. 4, p. 1676-1682, 2008.

VIEIRA, D.D.; CONCEIÇÃO, A.S.; MELO, J.I.M.; STAPF, M.N.S. Boraginaceae sensu lato in the APA Serra Branca/Raso da Catarina, Bahia, Brasil. **Rodriguésia**, v.64, n.1, p.151-168, 2013.

WANG, L.; YAO, D.; DEEPAK, R.N.V. K.; GONG, W.; WEI, Z.; ZHANG, C. Structures of the Human PGD2 Receptor CRTH2 Reveal Novel Mechanisms for Ligand Recognition. **Molecular Cell**, v. 72, p. 48–59, 2018.

YAMAUCHI, Y.; OKUYAMA, T.; ISHII, T.; OKUMURA, T.; IKEYA, Y.; NISHIZAWA, M. Sakuranetin downregulates inducible nitric oxide synthase expression by affecting interleukin-1 receptor and CCAAT/enhancer-binding protein  $\beta$ . **Journal of Natural Medicines**, 2018.

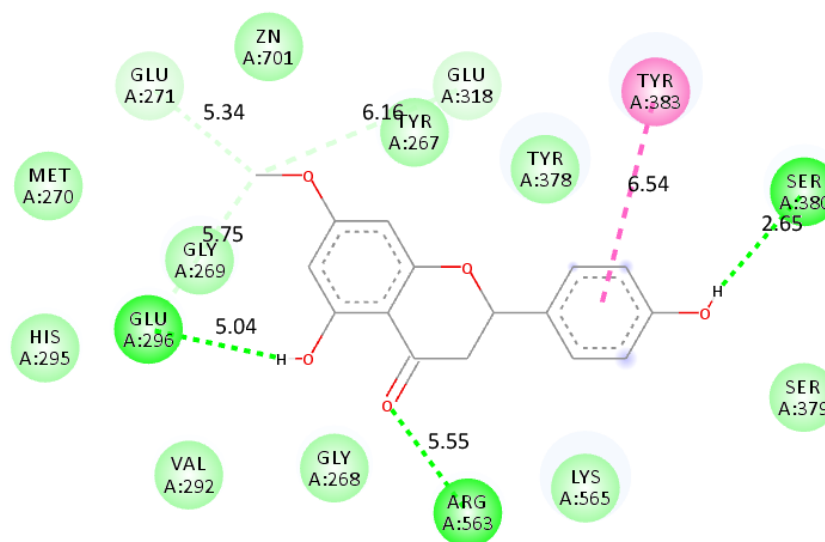
## APÊNDICE A – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE BESTATINA NO SÍTIO ATIVO DE LEUCOTRIENO A 4 HIDROLASE



### Interações

<span style="color: green;">■</span> van der Waals	<span style="color: red;">■</span> Doador-doador desfavorável
<span style="color: orange;">■</span> Ponte de sal	<span style="color: purple;">■</span> Pi-Sigma
<span style="color: brown;">■</span> Carga atrativa	<span style="color: magenta;">■</span> Empilhamento Pi-Pi
<span style="color: green;">■</span> Ligação convencional de Hidrogênio	<span style="color: pink;">■</span> Alquil
<span style="color: lightgreen;">■</span> Ligação de Carbono e Hidrogênio	<span style="color: lightpurple;">■</span> Pi-alquil
<span style="color: gray;">■</span> Metal-aceptor	

## APÊNDICE B – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE LEUCOTRIENO A 4 HIDROLASE



### Interações

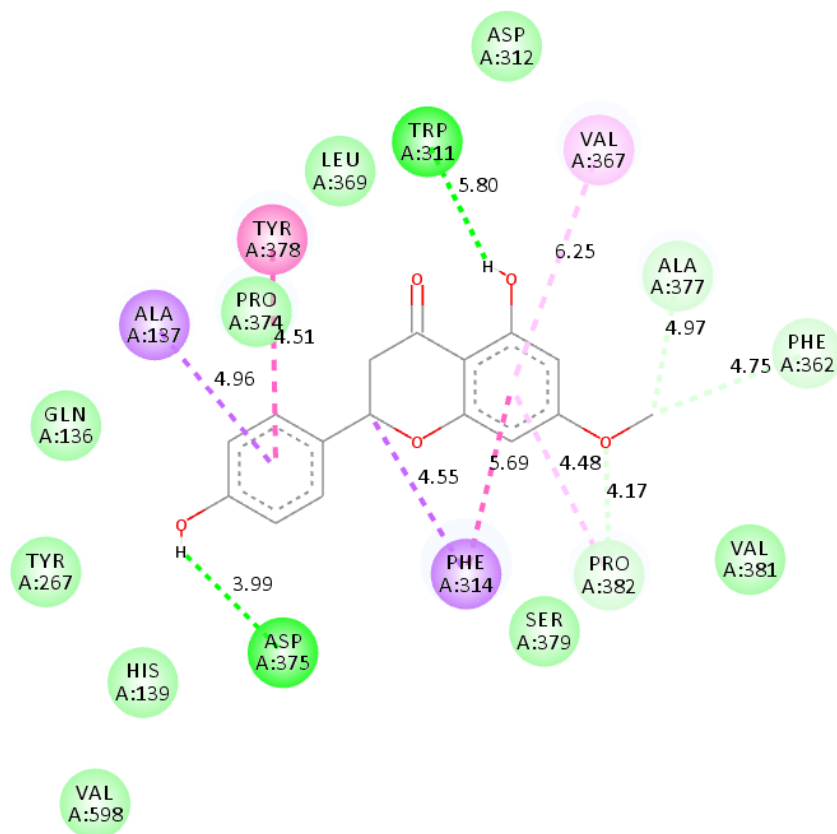
van der Waals

Ligação convencional de Hidrogênio

Ligação de Carbono e Hidrogênio

Empilhamento Pi-Pi

## APÊNDICE C – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE LEUCOTRIENO A 4 HIDROLASE



### Interações

van der Waals

Ligação convencional de Hidrogênio

Ligação de Carbono e Hidrogênio

Pi-Sigma

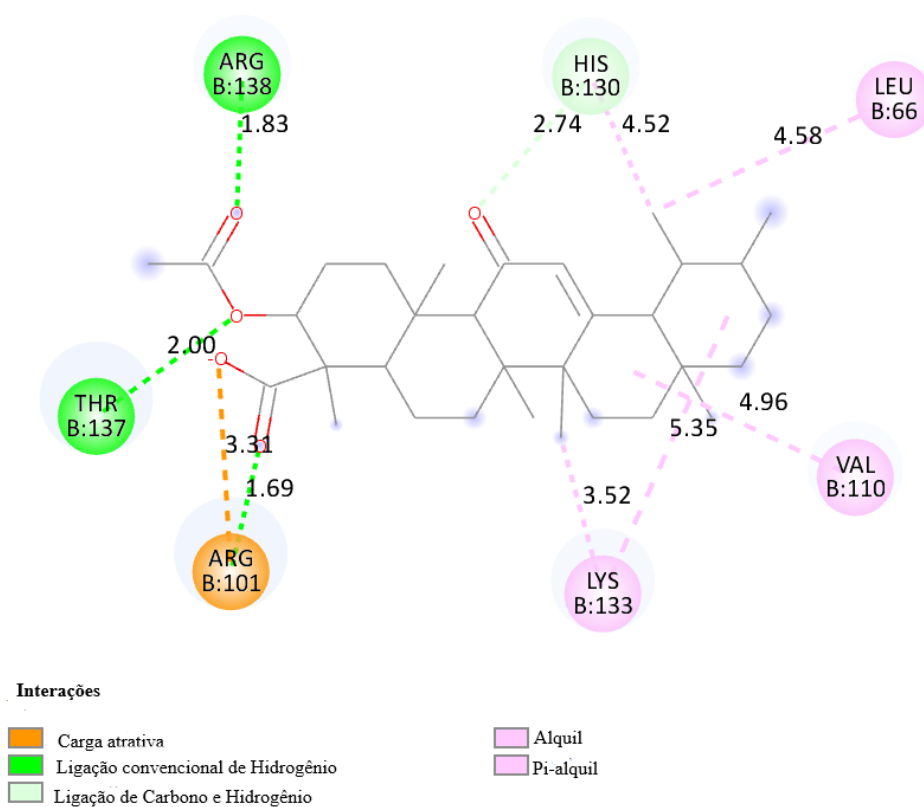
Empilhamento Pi-Pi

Pi-Pi em forma de T

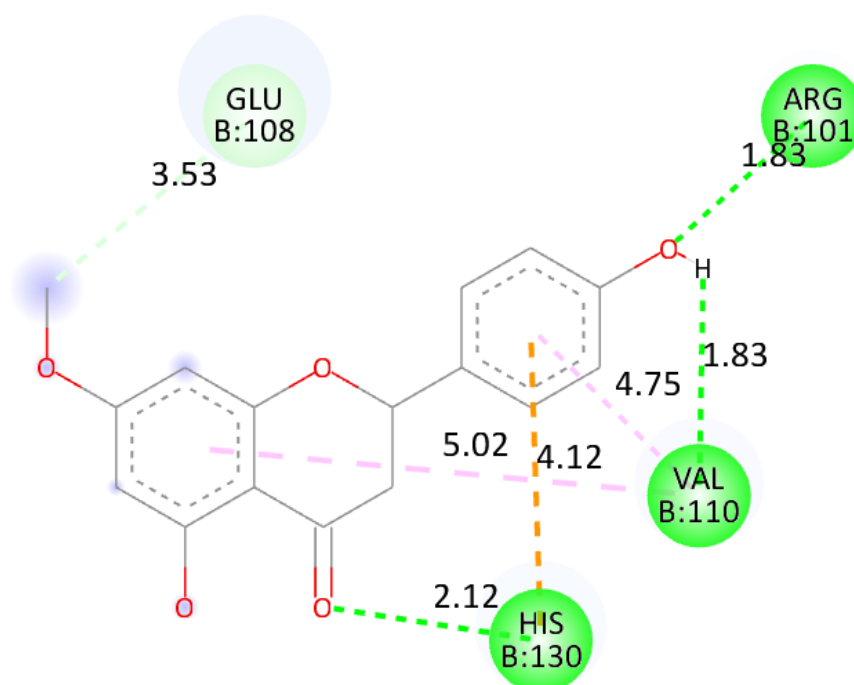
Pi-alkil



## APÊNDICE D – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE AKBA NO SÍTIO ATIVO DE 5-LOX



## APÊNDICE E – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE 5-LOX

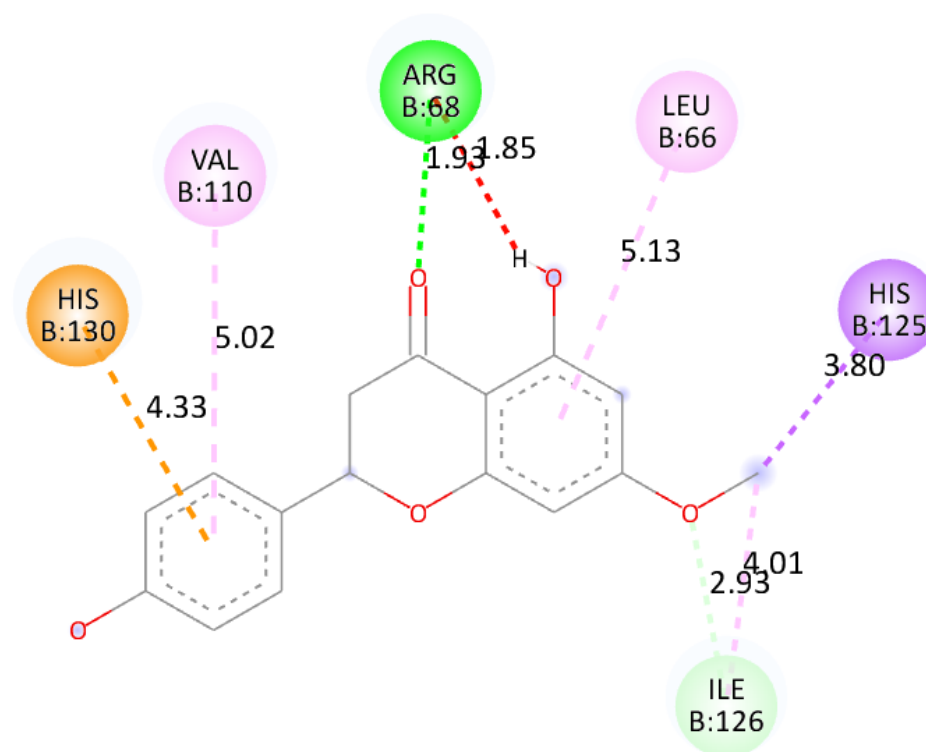


### Interações

- Ligação convencional de Hidrogênio
- Ligação de Carbono e Hidrogênio
- Pi-Cation

- Empilhamento Pi-Pi
- Pi-alkil

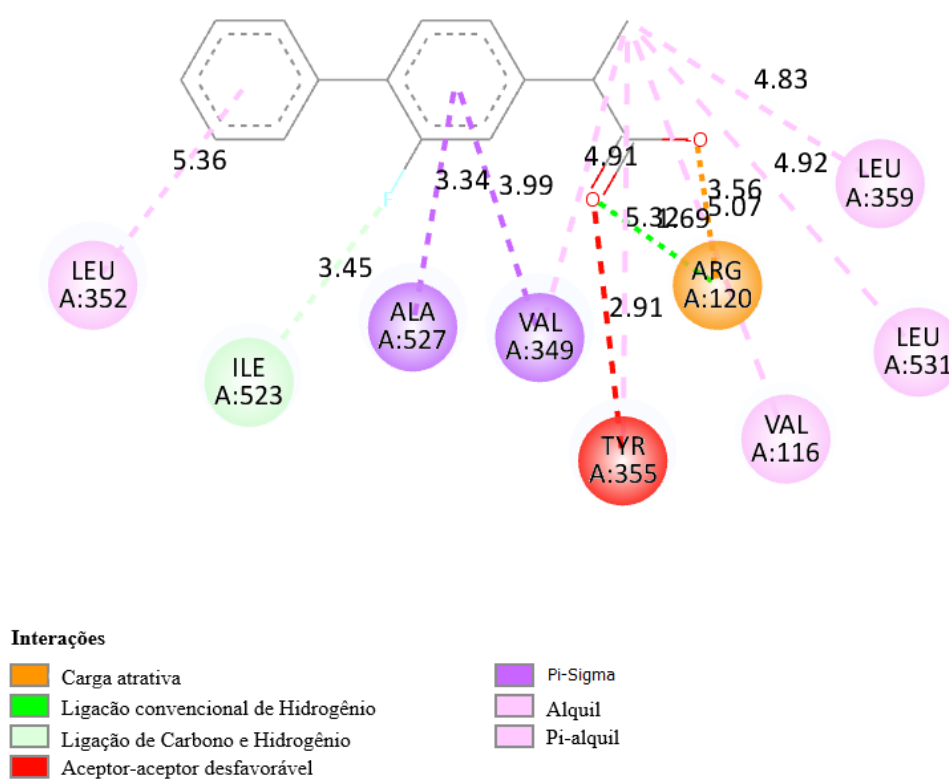
## APÊNDICE F – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE 5-LOX



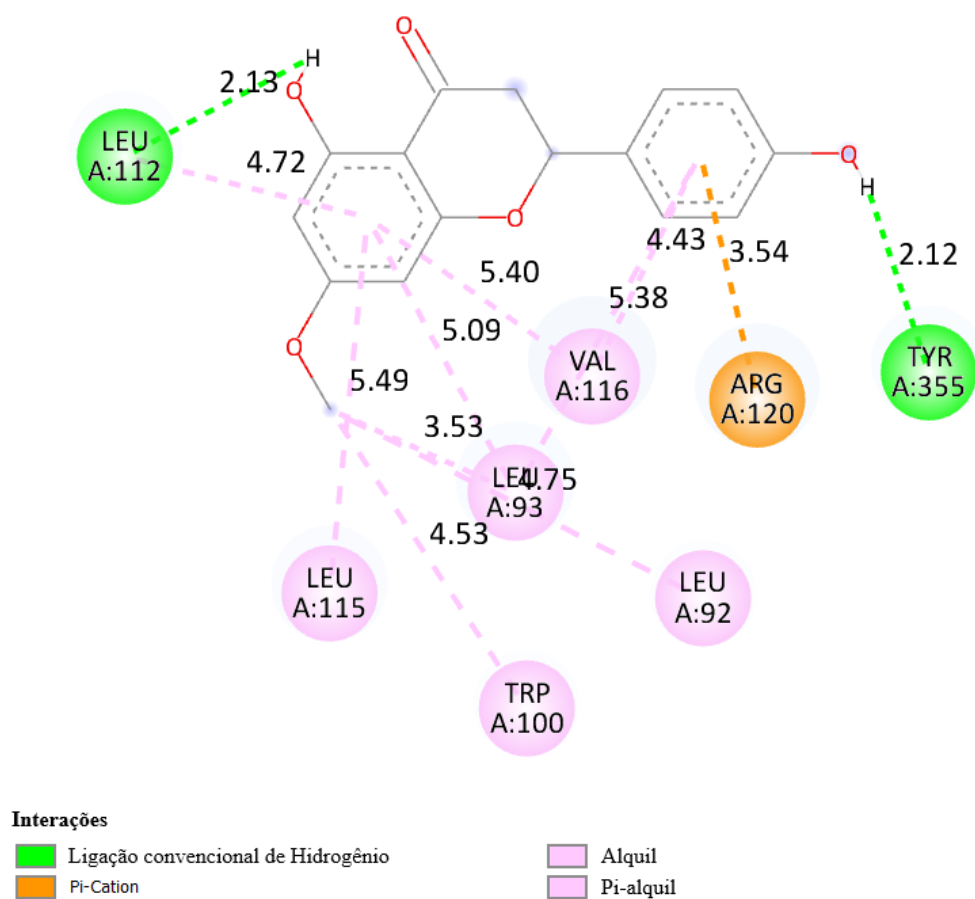
### Interações

<span style="color: green;">■</span> Ligação convencional de Hidrogênio	<span style="color: orange;">■</span> Pi-Cation
<span style="color: lightgreen;">■</span> Ligação de Carbono e Hidrogênio	<span style="color: purple;">■</span> Pi-Sigma
<span style="color: red;">■</span> Doador-doador desfavorável	<span style="color: pink;">■</span> Alquil
<span style="color: darkred;">■</span> Aceptor-aceptor desfavorável	<span style="color: lightpink;">■</span> Pi-alkil

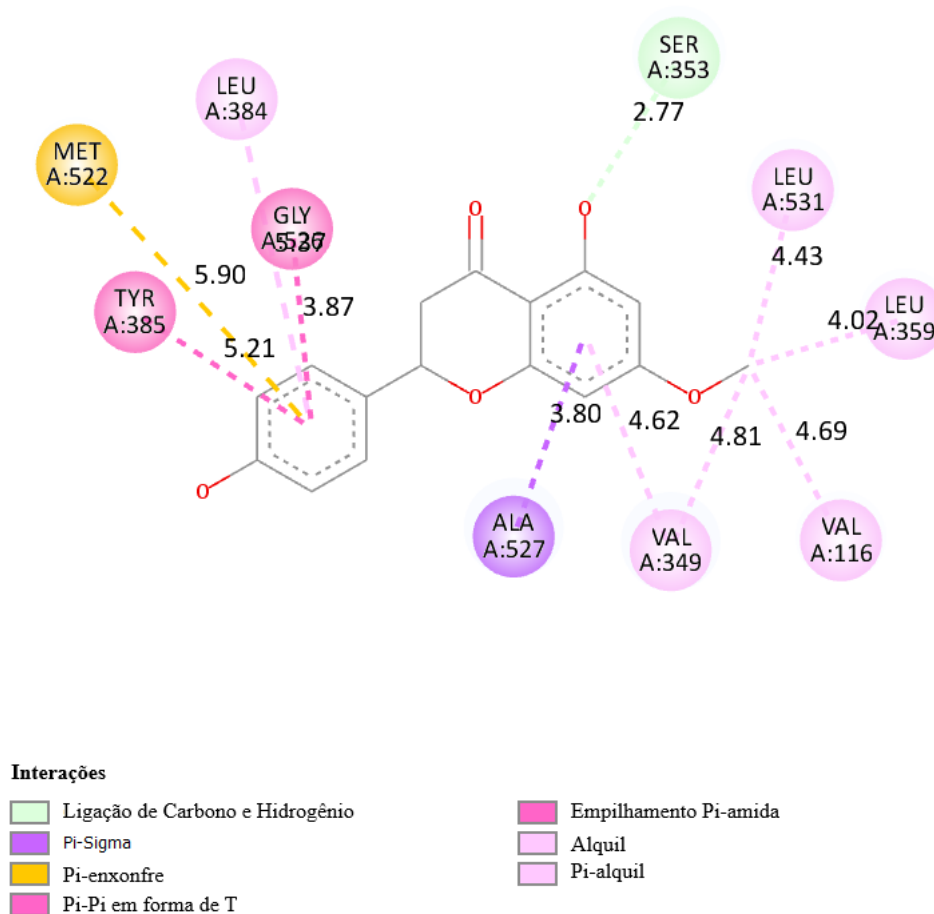
## APÊNDICE G – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE FLUIRBIPROFENO NO SÍTIO ATIVO DE COX-1



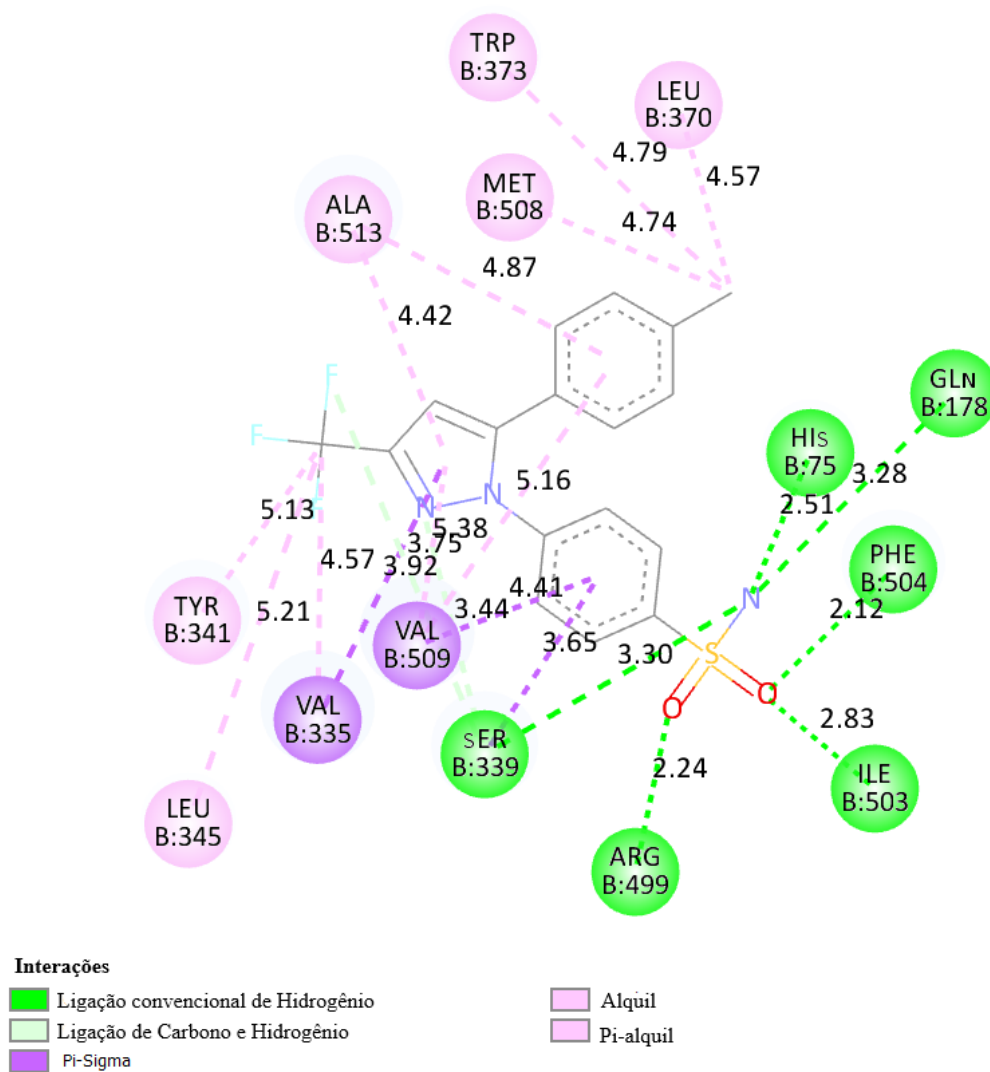
## APÊNDICE H – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE COX-1



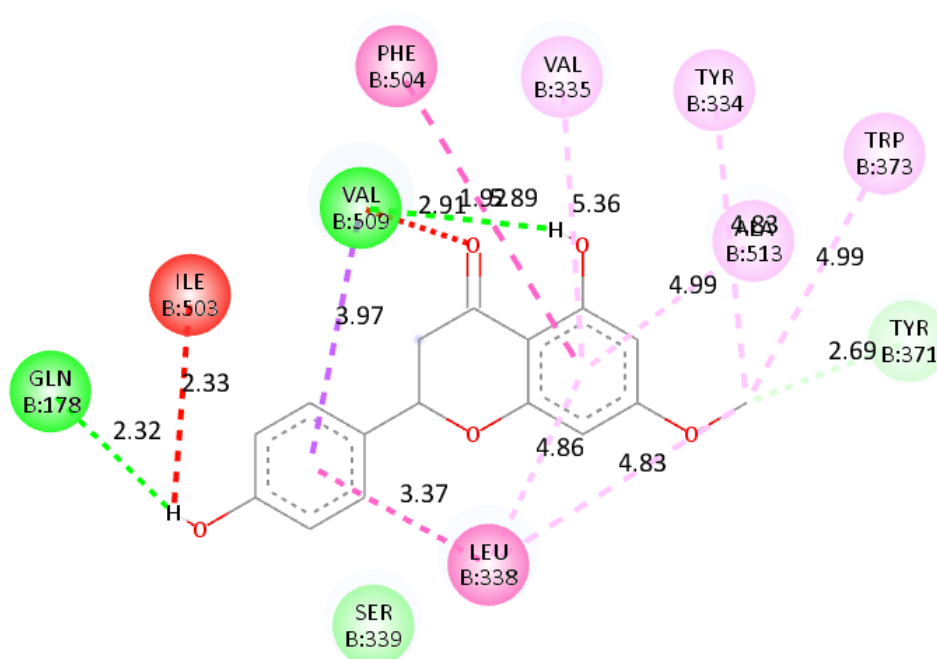
## APÊNDICE I – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE COX-1













## APÊNDICE J – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE CELECOXIBE NO SÍTIO ATIVO DE COX-2



## APÊNDICE K – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE COX-2

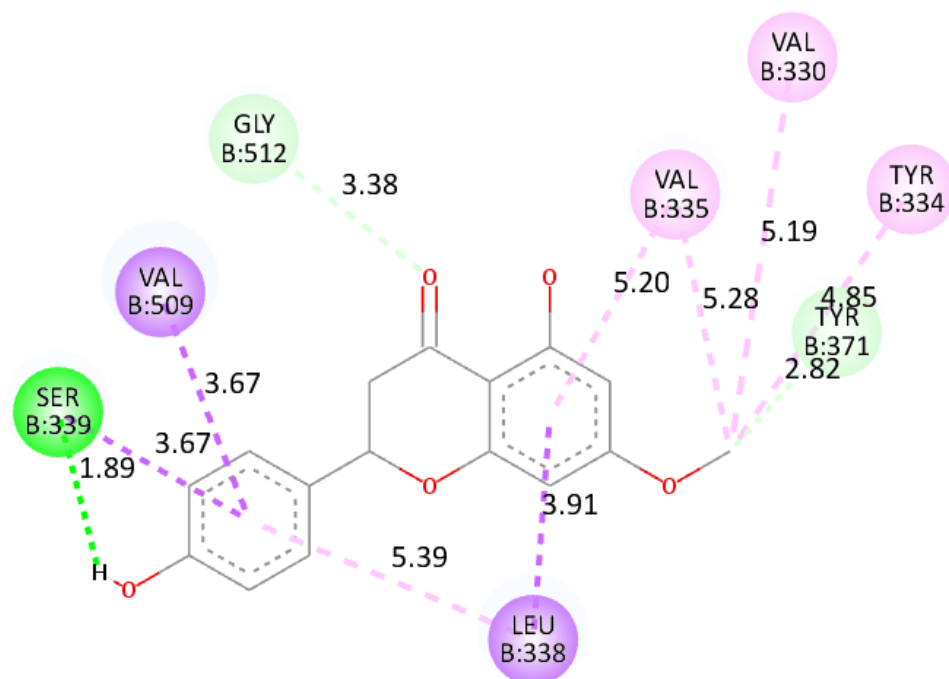


### Interações

	van der Waals		Pi-Sigma
	Ligação convencional de Hidrogênio		Pi-Pi em forma de T
	Ligação de Carbono e Hidrogênio		Empilhamento Pi-amida
	Doador-doador desfavorável		Alquil
	Aceptor-aceptor desfavorável		Pi-alquil



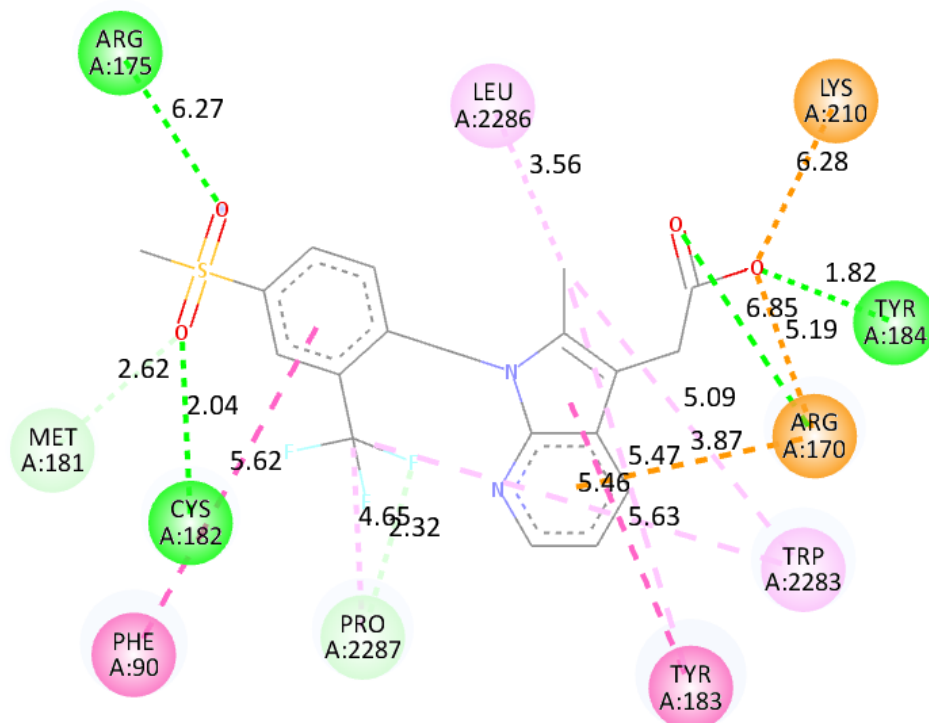
## APÊNDICE L – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE COX-2



### Interações

	Ligação convencional de Hidrogênio		Alquil
	Ligação de Carbono e Hidrogênio		Pi-alquil
	Pi-Sigma		

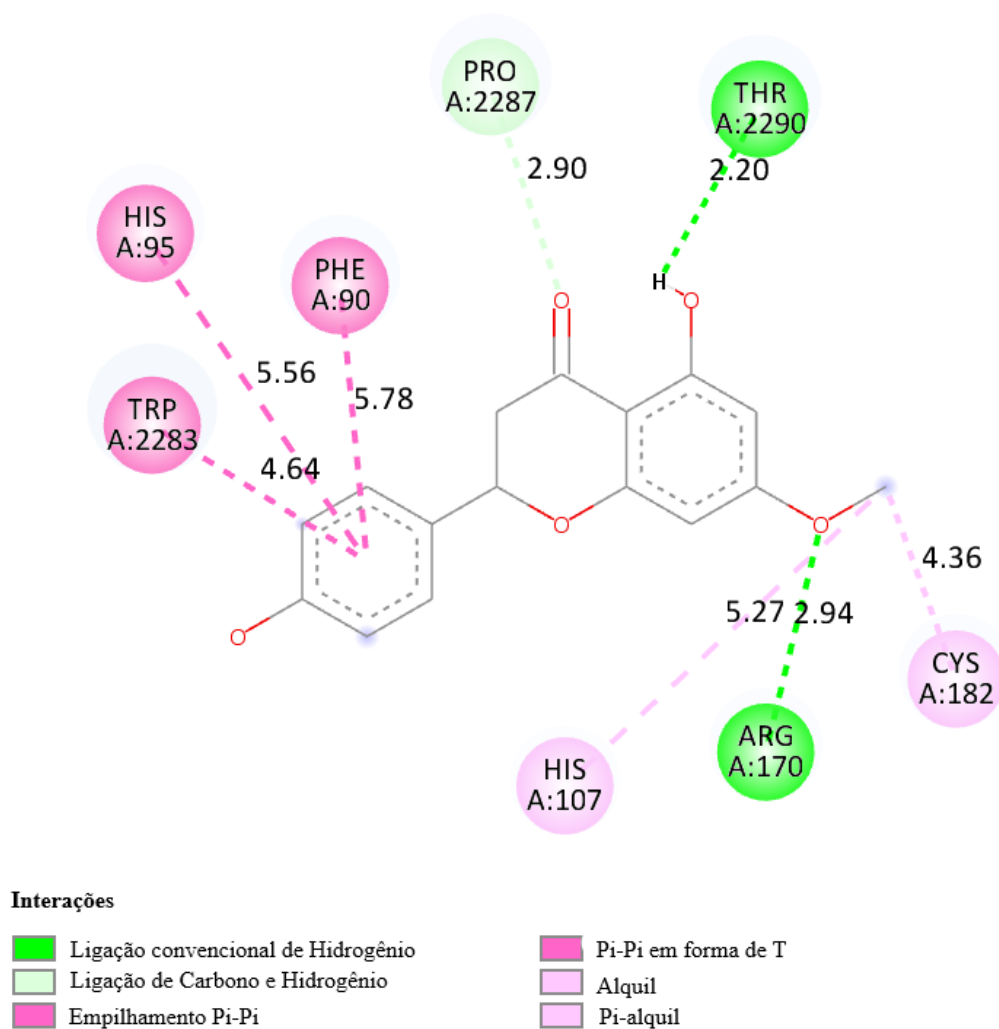
**APÊNDICE M – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE FEVIPRANTE NO SÍTIO ATIVO DO RECEPTOR CRTH2 DA PROSTAGLANDINA D2**



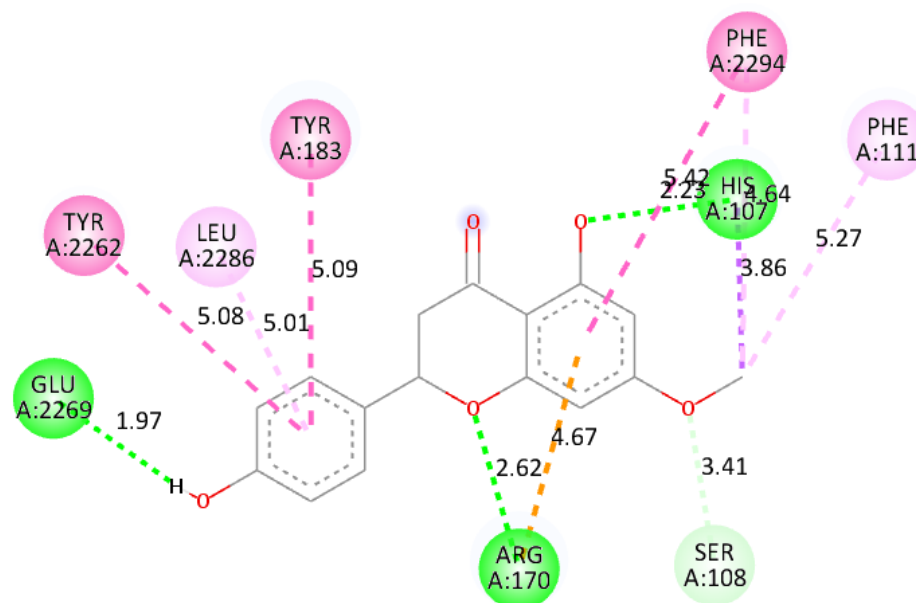
**Interações**

- |  |                                    |  |                     |
|--|------------------------------------|--|---------------------|
|  | Ponte de sal                       |  | Pi-Cation           |
|  | Carga atrativa                     |  | Pi-Pi em forma de T |
|  | Ligação convencional de Hidrogênio |  | Alquil              |
|  | Ligação de Carbono e Hidrogênio    |  | Pi-alquil           |







**APÊNDICE N – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DO RECEPTOR CRTH2 DA PROSTAGLANDINA D2**



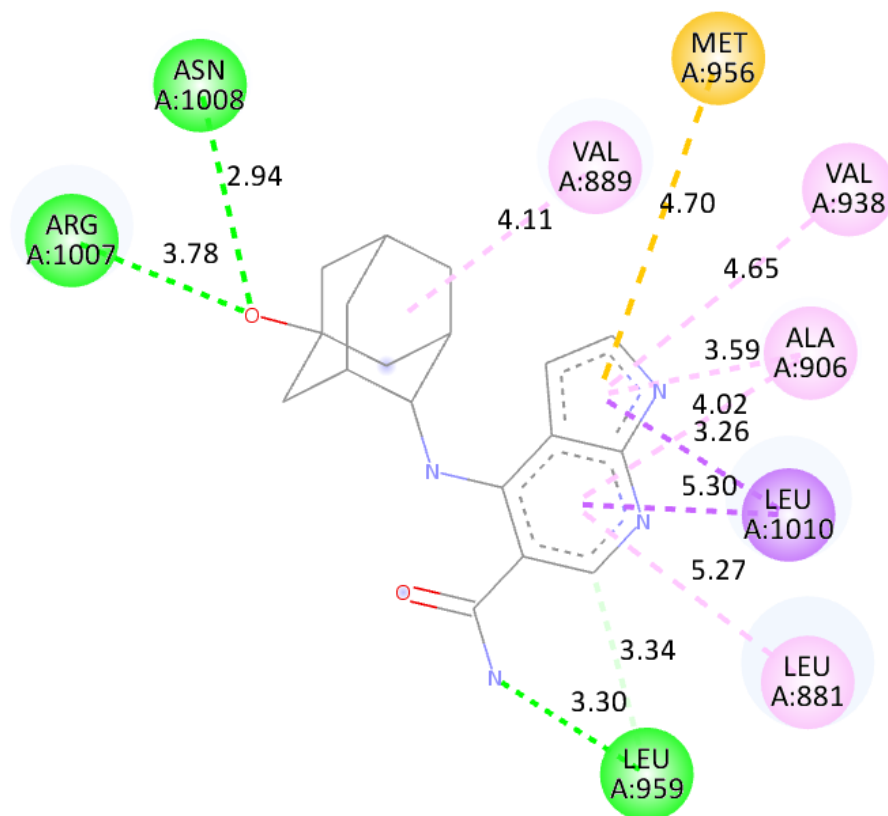
## APÊNDICE O – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DO RECEPTOR CRTH2 DA PROSTAGLANDINA D2



### Interações

	Ligação convencional de Hidrogênio		Pi-Sigma
	Ligação de Carbono e Hidrogênio		Pi-Pi em forma de T
	Pi-Cation		Pi-alquil

## APÊNDICE P – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE PEFICITINIBE NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 1

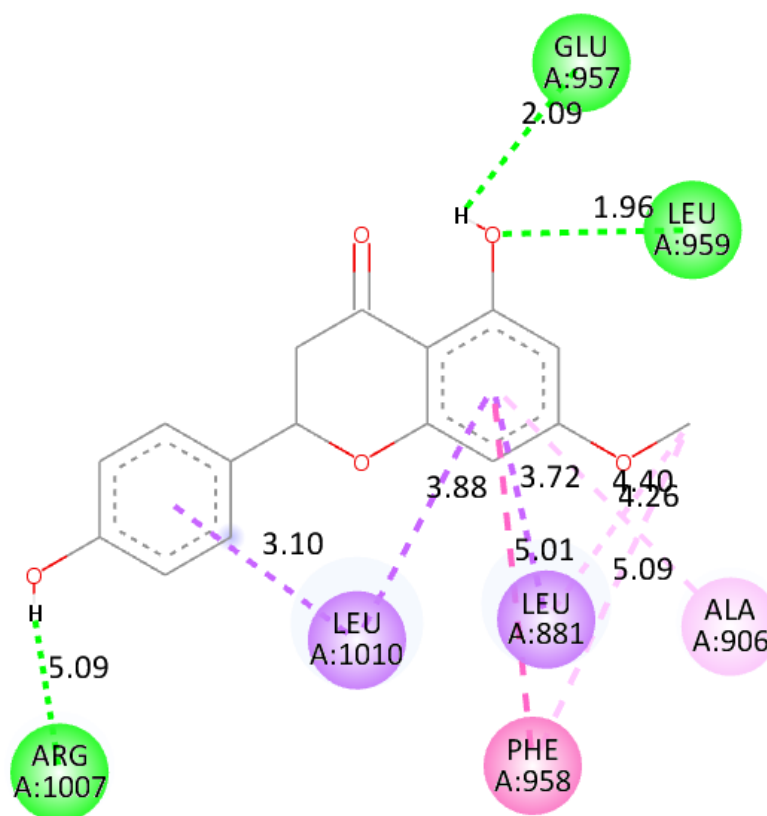


### Interações




- Ligação convencional de Hidrogênio
- Ligação de Carbono e Hidrogênio
- Pi-Sigma



- Pi-enxofre
- Alquil
- Pi-alkil

## APÊNDICE Q – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 1

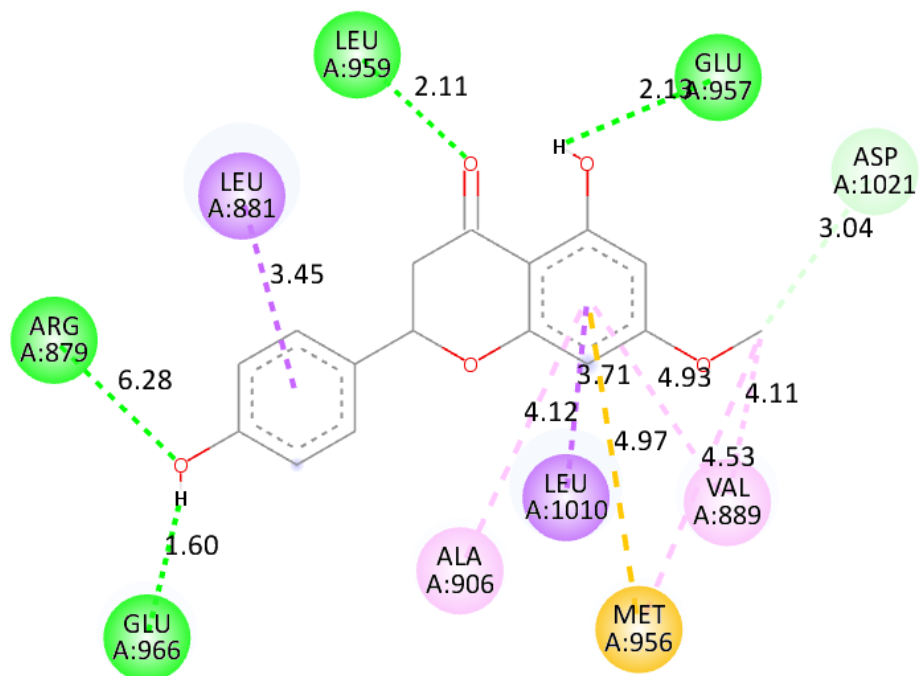


### Interações

-  Ligação convencional de Hidrogênio
-  Pi-Sigma
-  Empilhamento Pi-Pi

-  Alquil
-  Pi-alkil

## APÊNDICE R – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 1

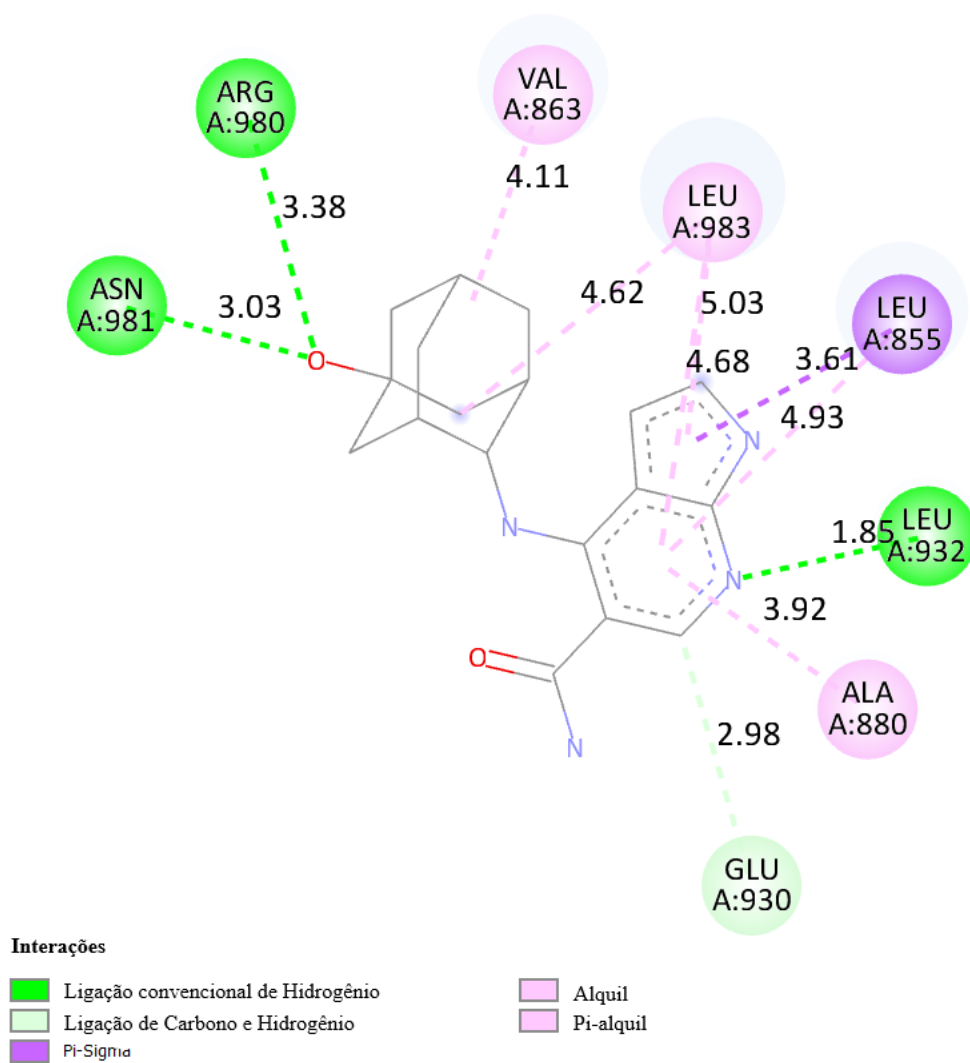


### Interações

- Ligação convencional de Hidrogênio
- Ligação de Carbono e Hidrogênio
- Pi-Sigma

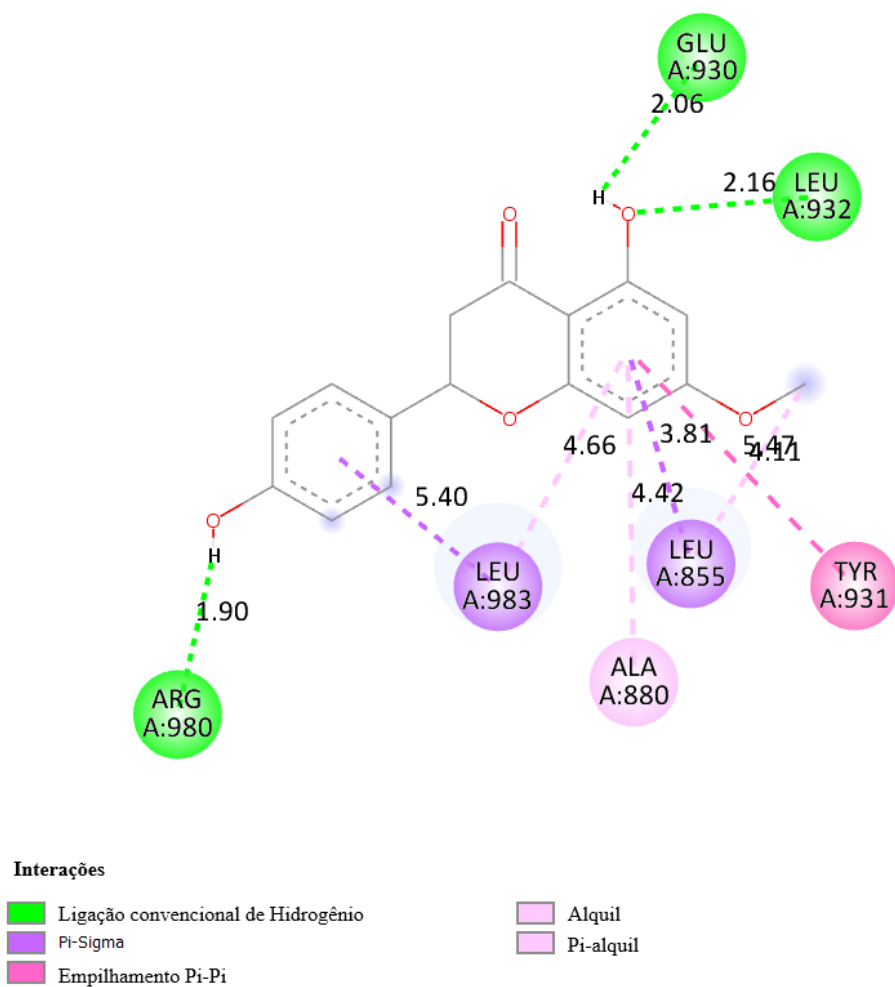
- Pi-enxofre
- Alquil
- Pi-alquil

## APÊNDICE S – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE PEFICITINIBE NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 2





## APÊNDICE T – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA R NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 2



## APÊNDICE U – POSIÇÕES DE ANCORAGEM DE SAKURANETINA S NO SÍTIO ATIVO DE JANUS QUINASE 2

