



AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE METABOLITOS SECUNDÁRIOS DA MYRACRODRUON URUNDEUVA (AROEIRA) FRENTE À INFLAMAÇÃO CRÔNICA

Francisco E. L. Sousa^{1*}, Yago C. Vasconcelos¹, José W. A. Clemente¹, Solange de O. Pinheiro², Wildson M. B. Silva^{1,3}, Glaydson L. F. Mendonça^{1,3}

¹*Universidade Estadual Vale do Acaraú, UVA, Sobral, Ceará, Brasil.*

² *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Laboratório de Química Inorgânica (LQUIN), Fortaleza, Ceará, Brasil*

³ *Universidade Federal do Ceará (UFC), Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGB), Campus Sobral, Sobral, Ceará, Brasil.*

**endronslsousa11@gmail.com*

Palavras-Chave: *Docking molecular, Agatisflavona, Urundeuvin A.*

Introdução

A inflamação é definida como uma reação tecidual complexa contra infecções, irritações ou substâncias estranhas, atuando como um mecanismo de defesa essencial do hospedeiro. Clinicamente, esse processo manifesta-se através de sinais como rubor (vermelhidão), calor e dor, resultantes de uma resposta biológica coordenada que envolve a liberação de mediadores vasoativos e quimiotáticos, como histamina, bradicinina e prostaglandinas (Krishna *et al.*, 2013)

No nível molecular, a progressão da resposta inflamatória é regulada por enzimas fundamentais, com destaque para as ciclooxigenases (COX-1 e COX-2) e a óxido nítrico sintase induzível (iNOS) (Mazzeinghy *et al.*, 2022). Enquanto a COX-1 é constitutiva, a COX-2 é a isoforma induzível expressa especificamente em resposta a estímulos inflamatórios, sendo o principal alvo terapêutico para reduzir a síntese de prostaglandinas que medeiam o edema e a dor (Moussa; Dayoub, 2023)

A inflamação crônica de baixa intensidade apresenta forte associação com a origem e o agravamento de múltiplas condições de alto impacto na saúde, a exemplo das afecções cardiovasculares, obesidade, diabetes mellitus tipo 2, artrite reumatoide e distúrbios neurodegenerativos (Nacheva *et al.*, 2026). No âmbito dos mecanismos celulares desencadeadores, ressalta-se a sinalização do inflamassoma NLRP3. Este complexo



multiproteico atua na ativação da Caspase-1, viabilizando, assim, a maturação de citocinas de perfil pró-inflamatório, tais como a IL-1 β e a IL-18 (Jiménez *et al.*, 2025).

A *Myracrodruon urundeuva*, integrante da família Anacardiaceae, nativa das regiões tropicais e subtropicais da América do Sul, como no Brasil, Argentina, Paraguai e Bolívia (Lourenço *et al.*, 2025). É amplamente chamada de aroeira-do-sertão, aroeira-preta ou aroeira-do-cerrado. Na cultura popular, ela é muito aplicada como remédio caseiro no trato de infecções urinárias, febres e reumatismo, podendo ser utilizada em apresentações variadas, como chás, preparo para banhos e pomadas de uso tópico. Avaliações toxicológicas mostraram que os extratos retirados da entrecasca dessa planta quase não possuem toxicidade quando administrados via oral, indicando também a ausência de propriedades teratogênicas. Além disso, os extratos aquosos e hidroalcoólico da entrecasca passaram por testes farmacológicos pré-clínicos, que comprovaram claras ações cicatrizantes, analgésicas, antiúlcera e anti-inflamatórias, somadas a um comprovado efeito anti-histamínico e antibradicinínico (Rodrigues, 2024)

Investigações fitoquímicas indicam que a entrecasca e as folhas da *M. urundeuva* possuem uma ampla variedade de compostos fenólicos. Esse conjunto de substâncias forma a base do complexo fitoterápico que garante a eficácia medicinal dos produtos derivados da planta. Os produtos do metabolismo secundário diferem de acordo com a estrutura vegetal: enquanto a entrecasca é responsável por sintetizar polifenóis como as urundeuvinas A, B e C (identificadas como chalconas diméricas), as folhas, sejam da árvore madura, de brotos ou de renovos, concentram flavonoides, como o aromadendrinol, a agatisflavona e a quercetina. Os taninos, por sua vez, representam a classe química compartilhada por todas as partes da planta mencionadas (Rodrigues, 2025).

Desta forma torna-se relevante investigar os principais constituintes químicos da *myracrodruon urundeuva*. Diante desse potencial da aroeira, o objeto deste trabalho é analisar por meio de uma abordagem computacional multialvo, o potencial anti-inflamatório da agatisflavona e urundeuquina A, utilizando ferramentas *in silico* como modelagem das estruturas e *docking* molecular, que consiste em uma técnica capaz estimar a melhor posição de encaixe entre uma molécula (ligante) e o seu alvo (proteína) com o objetivo de formar um complexo estável. O método utiliza modelos estruturais altamente realistas, apoiando-se em cálculos matemáticos da química teórica e no uso da computação gráfica para a manipulação visual dessas estruturas (Alves, 2023).

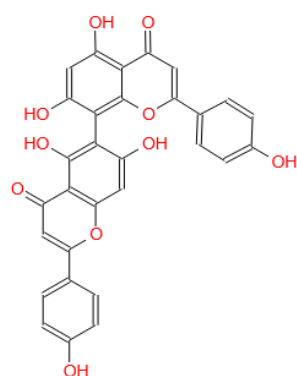
Material e Métodos

Os compostos químicos Agatisflavona (AGVN) e Urundeuquina A (URVN) foram selecionados para este estudo por figurarem entre os constituintes majoritários do óleo essencial da espécie *Myracrodruon urundeuva*. O Paracetamol (PRTM) foi utilizado como molécula de

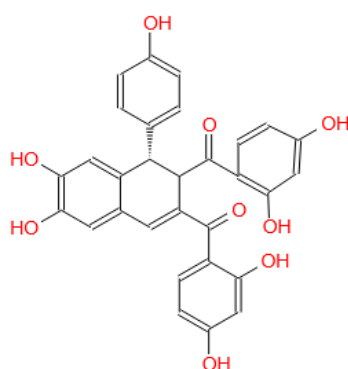


referência para comparação dos parâmetros de afinidade com os alvos moleculares selecionados. A figura 1 apresenta a estrutura molecular dos metabólitos escolhidos para este trabalho e do Paracetamol.

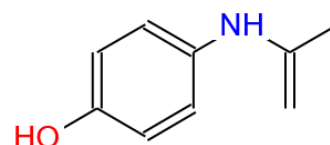
Figura 1: Representação bidimensional da estrutura das moléculas estudadas.



Agatisflavona



Urundeuquina A



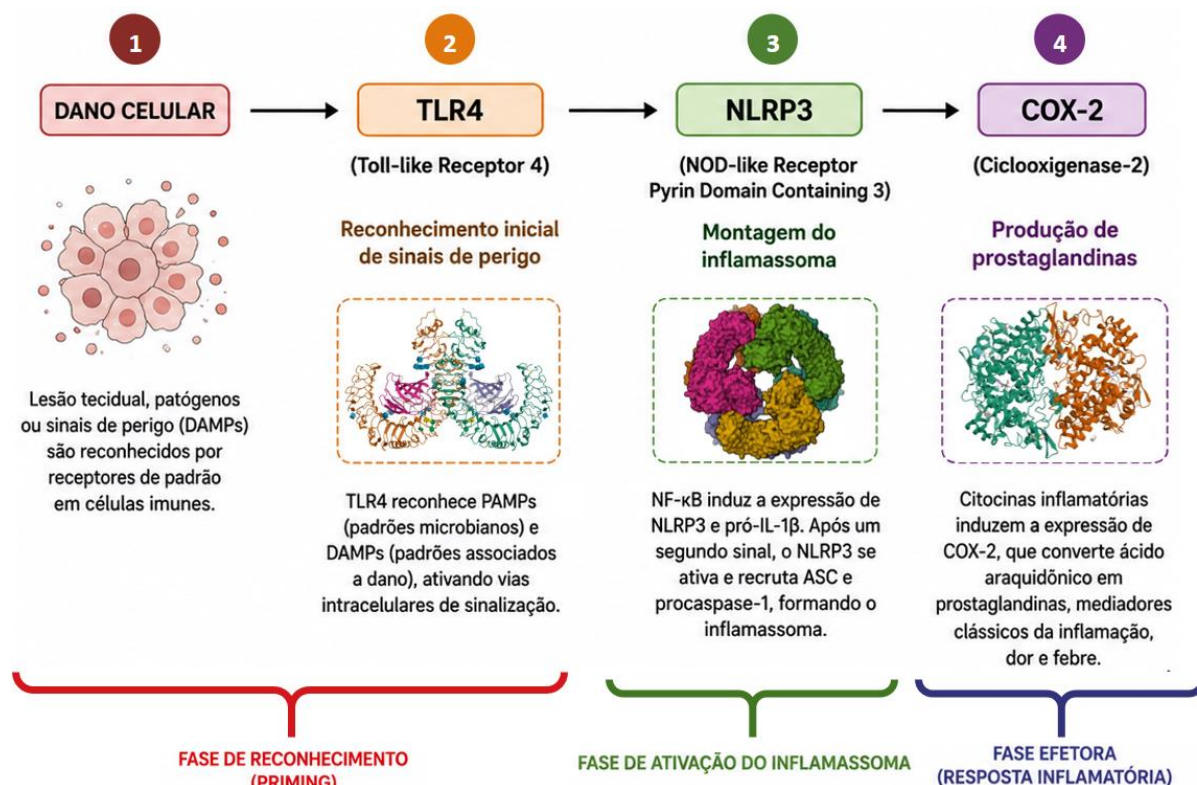
Paracetamol

Fonte: Próprio autor

Num primeiro momento, a construção tridimensional das estruturas dos metabólitos será conduzida por meio do programa Avogadro 1.2.0 (Hanwell *et al.* 2012). O acréscimo de átomos de hidrogênio ocorrerá respeitando o estado de protonação correspondente ao pH fisiológico (7,0). Na sequência, proceder-se-á à minimização energética aplicando o campo de força MMFF94 (Halfren, 1996), com o intuito de alcançar conformações de alta estabilidade estrutural. Em seguida, o preparo dos ligantes dar-se-á no software *AutoDock Tools* (ADT) versão 1.5.7 (MORRIS *et al.* 2009), ambiente em que as moléculas passarão por verificação, receberão a adição de cargas adequadas e serão posteriormente convertidas para a extensão .pdbqt.

Os ensaios de *docking* molecular serão executados com o propósito de explorar os potenciais mecanismos interativos entre os referidos metabólitos da *Myracrodruon urundeuva* e macromoléculas envolvidas na cascata inflamatória (Jiménez *et al.*, 2025). Os modelos cristalográficos das proteínas em questão serão resgatados do Protein Data Bank (PDB). Para tal, três alvos biológicos distintos integrados ao processo inflamatório serão avaliados. A Figura 2 apresenta a estrutura das proteínas selecionadas como alvos moleculares e um breve resumo de suas atuações na cascata inflamatória.

Figura 2: Representação da sequência inflamatória acompanhada da estrutura dos alvos moleculares e suas respectivas funções.



Fonte: Próprio autor

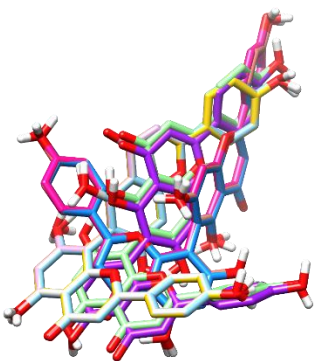
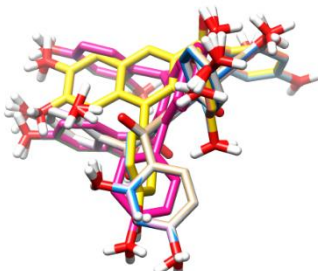
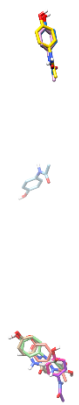
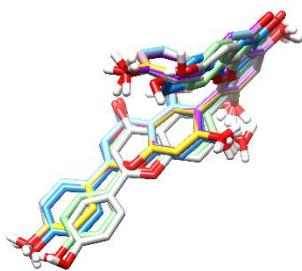
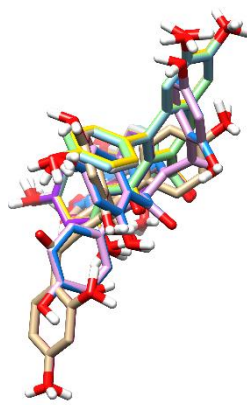
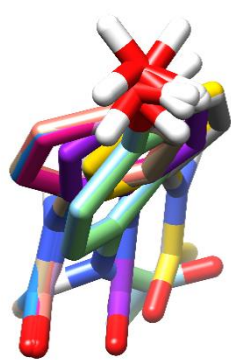
O processamento prévio das proteínas também será realizado através do *AutoDock Tools*. Para todos os sistemas avaliados, proceder-se-á à remoção das moléculas de água (H_2O) e de eventuais ligantes cocrystalizados originais, seguida pela inserção dos hidrogênios polares e cálculo das cargas de Kollman.

O programa *AutoDock Vina* (O. Trott, 2010) será empregado para efetivar as simulações de *docking* entre os fitoconstituintes selecionados e as proteínas-alvo. Cada rodada de simulação gerará dez poses de ligação, relatando seus respectivos valores de energia de interação e o desvio quadrático médio do limite inferior (RMSD l.b.). O processo será repetido sucessivamente até que se acumulem 10 conformações independentes exibindo um RMSD l.b. menor que 2,000 Å em relação à pose de referência. A escolha da pose mais representativa levará em consideração, de forma conjunta, o menor valor de energia de afinidade e a estabilidade evidenciada pelo RMSD.

Resultados e Discussão

Com a finalidade de elucidar a atividade e o mecanismo de ação dos metabólitos secundários Agatisflavona e Urundeuquina A, provenientes da *Myracrodruon urundeuva*, as simulações de acoplamento molecular foram feitas segundo o protocolo indicado anteriormente. O primeiro resultado que iremos discutir, é o possível agrupamento das poses obtidas, esta análise nos indica sobre a reprodutibilidade do resultado, e em consequência disso, a afinidade do ligante com o(s) sítio(s) de interação. A tabela 1 apresenta a superposição das 10 poses obtidas que passaram pelo critério de exclusão de cada sistema.

Tabela 1: Superposição das conformações selecionadas dos ligantes sob cada alvo molecular.

	Agatisflavona	Urundeuquina A	Paracetamol
COX-2 (5IKT)			
TLR4 (3FXI)			
NLRP3 (7VTP)			



Fonte: Próprio autor

Os resultados obtidos para a COX-2 sugerem que a AGVN e a URVN ocupam predominantemente um único sítio ativo. As conformações do ligante ocuparem apenas um único sítio de interação, sugere maior convergência das poses obtidas, características de um bom modulador do alvo molecular. Por sua vez foi possível observar conformações do PRTM em três diferentes sítios, um na parte superior da proteína, que apresentou 3 poses, uma outra zona mais ao centro, tendo apenas uma conformação e uma região localizada numa posição mais inferior, apresentando como resultado 6 estruturas conformacionais. Quando um ligante ocupa mais que um sítio de interação, normalmente temos um acoplamento menos seletivo, sugerindo muitas vezes, interações com um menor *score*.

Nas interações das moléculas em estudo com a TLR4, os resultados indicam que há uma distribuição natural em dois possíveis zonas de interação para todos os metabólitos estudados. Podemos atribuir que essa observação seja resultante da estrutura do alvo molecular, que é constituído por duas cadeias, uma do Toll-like receptor 4 (TLR4) e outra de Fator de diferenciação Mieloide 2 (MD-2), complementando-se. Os ligantes sempre apresentaram melhor interação nas regiões de interfase entre as duas estruturas, reforçando a ideia de uma inibição conjunta deste receptor.

Os resultados obtidos para os acoplamentos com a NLTR3 indicam que as interações de todos os ligantes ocorrem no mesmo sítio de interação, sugerindo que estes atuam de modo seletivo e replicável, características que costumam indicar um bom modulador do alvo molecular.

Para compreender melhor a interação molécula-proteína, faz-se necessário avaliar os valores de energia de interação obtidos pelas simulações de acoplamento. Um outro parâmetro que pode ser utilizado para apresentar a influência do ligante no sistema é a constante de inibição (K_i), que relaciona-se com a afinidade e(ou) inibição do alvo molecular em um modelo cinético, sendo calculada a partir da equação: $K_i = \frac{\Delta G}{eRT}$. A tabela 2 apresenta os valores de energia, RMSD e K_i para as estruturas preferenciais de cada simulação.

Tabela 2: Valores de energia, RMSD e K_i para as estruturas preferenciais.

Alvo	Agatisflavona			Urundeuquina A			Paracetamol		
	E (kcal /mol)	RMSD (Å)	K_i (μM)	E (kcal /mol)	RMSD (Å)	K_i (μM)	E (kcal /mol)	RMSD (Å)	K_i (μM)
COX-2 (5IKT)	-10,5	1,889	0,0206	-10,3	1,632	0,0288	-6,2	1,326	28,92
TLR4 (3FXI)	-10,0	1,087	0,0478	-9,1	1,462	0,2179	-5,2	1,745	156,05

 "Química Inteligente e IA: A Nova Fórmula do Futuro no Nosso Presente" 									
NLRP3 (7VTP)	-10,3	1,192	0,0288	-8,8	1,101	0,3613	-6,1	0,076	34,23

Fonte: Próprio autor

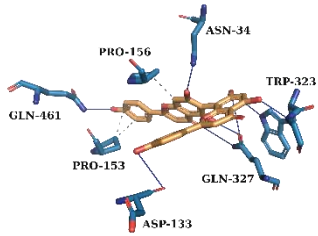
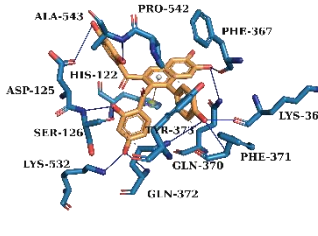
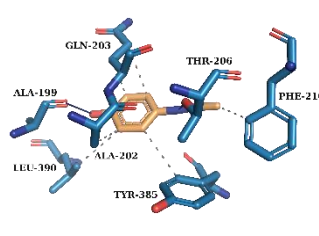
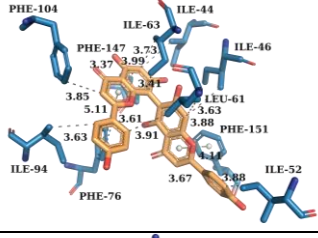
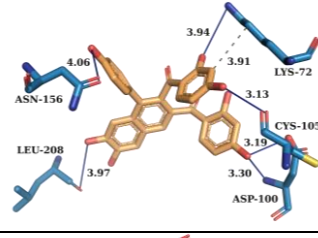
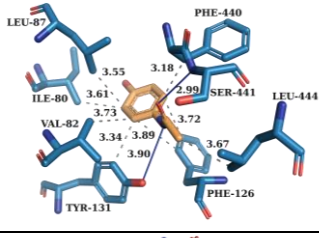
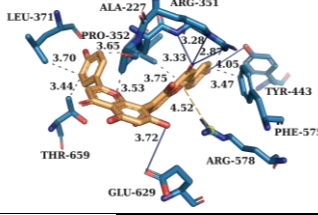
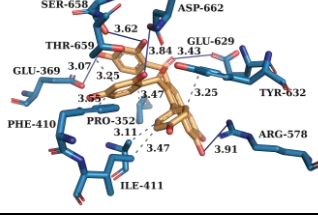
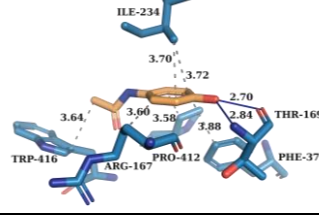
Dentro das condições e da função de pontuação utilizada, quanto mais negativos forem os valores de energia de interação, maior tende a ser a afinidade do ligante pelo sítio ativo do alvo biológico, e consequentemente, maior a estabilidade prevista para o complexo molecular formado. Nesse contexto, os resultados obtidos indicam que a AGVN é o ligante que em todos os alvos apresenta os valores de interação mais favoráveis, embora com intensidades distintas entre as diferentes etapas da cascata inflamatória. A URVN figura sempre com energia de interação mais negativa que a da nossa molécula padrão, o PRTM.

Os *scores* obtidos nos sugerem que tanto a AGVN como a URVN apresentam grande potencial para o tratamento da inflamação crônica. Quando os metabólitos atuam modulando a COX-2, apresentam valores de energia de interação de -10,5 e -10,3 kcal/mol respectivamente, valores bem mais interessantes que o encontrado para o PRTM, que foi de apenas -6,2 kcal/mol. Na interação das moléculas em estudo com a TLR4, os valores observados para o acoplamento foram de -10,0 kcal/mol para a Agatisflavona e -9,1 kcal/mol para a Urundeuvina A, contra 5,2 kcal/mol observado para o Paracetamol. Já quando analisamos os *scores* para a interação com a NLRP3, uma das principais proteínas na formação do inflamassoma, para a AGVN e para a URVN obtemos os valores de -10,3 e -8,8 kcal/mol respectivamente, novamente, dados estes mais interessantes que a do PRTM, que apresentou -6,1 kcal/mol como resultado.

Ao avaliar os valores de K_i é possível perceber que a AGVN possui os menores valores apresentados em todos os sistemas, sugerindo que menores quantidades desta molécula podem fornecer resultados satisfatórios no tratamento da inflamação crônica. Com resultados bons, mas inferiores temos a URVN e por fim, com valores bem menos interessantes o PRTM.

Além destas análises, saber se o ligante interage em um sítio reativo do alvo molecular é fundamental para elucidar sua atuação, para tal, estudamos a interação das moléculas de interesse com os resíduos de aminoácidos que se apresentam próximos durante o acoplamento molecular, destacando também, o tipo de interação entre eles. A Tabela 3 apresenta esquematicamente os ligantes interagindo com os aminoácidos que resultaram em sua vizinhança.

Tabela 3: Superposição das conformações selecionadas dos ligantes sob cada alvo molecular.

	Agatisflavona	Urundeuquina A	Paracetamol
COX-2 (5IKT)			
TLR4 (3FXI)			
NLRP3 (7VTP)			

Fonte: Próprio autor

Pode-se observar que existe a presença de interações hidrofóbicas em todos os sistemas. Os resultados indicam que tanto a AGVN como a URVN apresentam um número mais elevado de ligações de Hidrogênio com os resíduos vizinhos, favorecendo assim os valores mais negativos de energia de interação com os alvos moleculares. Devido a presença de estruturas cíclicas em todos os ligantes, também foi possível observar interações do tipo π - π , principalmente com resíduos de Fenilalanina (PHE)

Conclusões

Os resultados obtidos sugerem fortemente que a Agatisflavona e a Arundeuquina A, metabólitos secundários das *Myracrodruon urundeuva*, popularmente conhecida como Aroeira, podem atuar no tratamento da inflamação crônica.

Por meio da análise de atuação dos sítios ativos, energia de interação, constante de inibição e proximidade dos resíduos, podemos elencar que a AGVN é um bom candidato à estudos *in vitro* e até *in vivo*, seguindo da URVN, sendo que ambos apresentaram dados mais interessantes que o fármaco padrão, o PRTM.



Agradecimentos

Agradeço a UVA onde foi realizado a pesquisa, ao meu orientador e aos colaboradores que auxiliaram na realização deste trabalho.

Referências

- KRISHNA, P.-S. *et al.* In-silico molecular docking analysis of prodigiosin and cycloprodigiosin as COX-2 inhibitors. **SpringerPlus**, [S. l.], v. 2, n. 172, p. 1-6, abr. 2013.
- MAZZINGHY, A.-C.-C. *et al.* Compostos voláteis de *Myracrodruon urundeuva* de fácil extração e biodegradabilidade e avaliação in silico de suas interações com COX-1 e iNOS. In: **Ciências Agrárias: o avanço da ciência no Brasil**. [S. l.]: Editora Científica Digital, 2022. v. 3, p. 13-41. ISBN 978-65-5360-092-8.
- MOUSSA, N.; DAYOUB, N. Exploring the role of COX-2 in Alzheimer's disease: Potential therapeutic implications of COX-2 inhibitors. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [S. l.], v. 31, n. 101729, p. 1-13, ago. 2023.
- LOURENÇO, K.-B. *et al.* Uso tradicional e potenciais farmacológicos da *Myracrodruon urundeuva* (aroeira-do-sertão). In: **Perspectivas multidisciplinares em saúde: práticas integrativas entre Brasil e Portugal**. [S. l.: s. n.], [2024]. v. 1, cap. 111, p. 1002-1013.
- CAVALCANTE, R. M. B. *et al.* Antibiofilm biosynthetic terpene derivatives against clinically and food-relevant bacteria, including synergistic interactions with β -lactam antibiotics: quantum chemical calculations, molecular docking and ADMET study. **Journal of Essential Oil Research**, v. 42, n. 4, 2026.
- ALVES, S. K. S. **Potencial dos constituintes químicos da *Myracrodruon urundeuva* F.F. & M.F. Alemão (Anacardiaceae) na inibição das proteínas de entrada celular do SARS-COV-2: um estudo computacional**. 2023. 48 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Naturais/Química) – Centro de Ciências de São Bernardo, Universidade Federal do Maranhão, São Bernardo, 2023.
- RODRIGUES, J. B. **Modulação não convencional da inflamação em odontologia destacando a utilização da aroeira e do laser de baixa potência: uma revisão de literatura**. 2024. 29 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Centro Universitário Christus, Fortaleza, 2024.
- RODRIGUES, J. F. P. **Desenvolvimento de sabonete líquido antifúngico para uso ginecológico a partir de extrato das folhas de *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira-do-sertão)**. 2025. 137 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2025.