

Estudo *in silico* das atividades de compostos isolados de *Bauhinia variegata* Linn
***In silico* study of the activities of isolated compounds of *Bauhinia variegata* Linn**
Estudio *in silico* de las actividades de compuestos aislados de *Bauhinia variegata* Linn

Recebido: 19/12/2020 | Revisado: 26/12/2020 | Aceito: 28/12/2020 | Publicado: 29/12/2020

Lucas dos Santos Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3063-9617>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: lucasfarmaufpa@gmail.com

Jayanne Lilian Carvalho Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9783-3129>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: jayliligomes@gmail.com

Hanna Patrícia dos Santos Martins

<https://orcid.org/0000-0002-3486-4048>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: hannamartins77@gmail.com

Maria Fâni Dolabela

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-5804>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: fanidolabela20@gmail.com

Resumo

A *Bauhinia variegata* Linn pertence à família Fabaceae e é utilizada popularmente como hipoglicemiante. Estudos fitoquímicos isolaram flavonoides, terpenos, esteroides e derivados do naftaleno, e por essa razão, este artigo objetiva descrever os resultados de farmacocinética, toxicidade e atividades biológicas obtidos em estudos *in silico* das moléculas isoladas para *B. variegata*. As bases de dados *online* para coleta dos dados foram: PreADMET e PASS *online*. Para o desenho das estruturas químicas e caracterização físico-química: MarvinSketch, Mcule property calculator e Chemicalize. Os resultados sugeriram que o Caempferol, 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-3,4-metilenodioxichalcona, Campferol3-O- α -L-ramnosídeo, (2S)-5,7-dimetóxi-3',4'-metilenodioxiflavanona e 5,6-dihidro-1,7-dihidroxi-3,4-dimetóxi-2-metildibenz[b,f]oxepina apresentaram melhor padrão farmacocinético, devido as características

físico-químicas serem alinhadas com Lipinsk, entretanto, todos os compostos apresentaram inibição sobre o citocromo P450 (CYP). O Lupeol foi o mais favorável enquanto antineoplásico; o β -Sitosterol e o Heptatricontan-12, 13-diol capacidade antiviral; os flavonoides (Campferol3-O- α -L-ramnosídeo e 2'-hidroxi-4',6'- dimetoxi-3,4-metilenodioxichalcona) e o Lupeol atividade antiparasitária; o Campferol3-O- α -L-ramnosídeo e o Lupeol potencial anti-inflamatório. A ação hipoglicemiante não foi encontrada, mas a via de liberação do hormônio pode ser outra. Os compostos obtiveram resultados tóxicos nos diferentes níveis tróficos e em relação à avaliação da carcinogenicidade e mutagenicidade. Com base nestes aspectos, o Campferol3-O- α -L-ramnosídeo e o Lupeol parecem ser as moléculas mais promissoras em atividades biológicas, podendo atuar como antimaláricos, com modificações necessárias na sua estrutura para a diminuição dos seus efeitos tóxicos, bem como apresentando aspectos farmacocinéticos aceitáveis caso sejam candidatos à fármacos.

Palavras-chave: *Bauhinia variegata* Linn; Predição; Farmacologia.

Abstract

Bauhinia variegata Linn belongs to the Fabaceae family and is popularly used as a hypoglycemic agent. Phytochemical studies isolated flavonoids, terpenes, steroids and naphthalene derivatives, and for this reason, this article aims to describe the results of pharmacokinetics, toxicity and biological activities obtained in *in silico* studies of the isolated molecules for *B. variegata*. The online databases for data collection were: PreADMET and PASS online. For the design of chemical structures and physico-chemical characterization: MarvinSketch, Mcule property calculator and Chemicalize. The results suggested that Caempferol, 2'-hydroxy-4',6'-dimethoxy-3,4-methylenedioxyhalhal, Campferol3-O- α -L-ramnoside, (2S)-5,7-dimethoxy-3',4'-methylenedioxyflavanone and 5,6-dihydro-1,7-dihydroxy-3,4-dimethoxy-2-methylidibenz [b, f] oxepine showed a better pharmacokinetic pattern, due to the physical characteristics -chemicals are aligned with Lipinsk, however, all compounds showed inhibition on cytochrome P450 (CYP). Lupeol was the most favorable as an antineoplastic agent; β -Sitosterol and Heptatricontan-12, 13-diol antiviral capacity; flavonoids (Campferol3-O- α -L-ramnoside and 2'-hydroxy-4',6'-dimethoxy-3,4-methylenedioxyhalhal) and Lupeol antiparasitic activity; Campferol3-O- α -L-ramnoside and Lupeol potential anti-inflammatory. The hypoglycemic action has not been found, but the hormone release pathway could be different. The compounds obtained toxic results at different trophic levels and in relation to the evaluation of carcinogenicity and mutagenicity. Based on these aspects, Campferol3-O- α -L-ramnoside and Lupeol appear to be the most promising

molecules in biological activities, being able to act as antimalarials, with necessary modifications in their structure to reduce their toxic effects, as well as presenting acceptable pharmacokinetic aspects if they are candidates for drugs.

Keywords: *Bauhinia variegata* Linn; Prediction; Pharmacology.

Resumen

Bauhinia variegata Linn pertenece a la familia de las Fabaceae y se utiliza popularmente como agente hipoglucemiante. Los estudios fitoquímicos aislaron flavonoides, terpenos, esteroides y derivados de naftaleno, por lo que este artículo tiene como objetivo describir los resultados de farmacocinética, toxicidad y actividades biológicas obtenidos en estudios *in silico* de las moléculas aisladas de *B. variegata*. Las bases de datos en línea para la recolección de datos fueron: PreADMET y PASS en línea. Para el diseño de estructuras químicas y caracterización físico-química: MarvinSketch, Calculadora de propiedades de Mcule y Chemicalize. Los resultados sugirieron que Caempferol, 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-3,4-metilendioxihal, Campferol3-O- α -L-ramnoside, (2S)-5, 7-dimetoxi-3',4'-metilendioxi-flavanona y 5,6-dihidro-1,7-dihidroxi-3,4-dimetoxi-2-metildibenz [b, f] oxepina mostraron un mejor patrón farmacocinético, debido a la -los productos químicos están alineados con Lipinsk, sin embargo, todos los compuestos mostraron inhibición del citocromo P450 (CYP). El lupeol fue el más favorable como agente antineoplásico; capacidad antiviral de β -sitosterol y heptatricontan-12, 13-diol; flavonoides (Campferol3-O- α -L-ramnoside y 2'-hidroxi-4', 6'-dimetoxi-3,4-metilendioxi-hal) y actividad antiparasitaria de Lupeol; Campferol3-O- α -L-ramnoside y lupeol antiinflamatorio potencial. No se ha encontrado la acción hipoglucémica, pero la vía de liberación de hormonas puede ser diferente. Los compuestos obtuvieron resultados tóxicos a diferentes niveles tróficos y en relación con la evaluación de carcinogenicidad y mutagenicidad. En base a estos aspectos, Campferol3-O- α -L-ramnoside y Lupeol parecen ser las moléculas más prometedoras en actividades biológicas, pudiendo actuar como antimetabólicos, con modificaciones necesarias en su estructura para reducir sus efectos tóxicos, además de presentar aspectos farmacocinéticos aceptables si son candidatos a fármacos.

Palabras clave: *Bauhinia variegata* Linn; Predicción; Farmacología.

1. Introdução

O gênero *Bauhinia* é bastante difundido no Brasil apresentando múltiplas denominações populares como pata-de-vaca, unha-de-vaca, unha-de-boi, bauínia, miriró, mororó, unha-de-

anta entre outros, advindo do formato de suas folhas bilobadas (Nogueira & Sabino, 2012; Lusa & Bona, 2009). Dentre as diversas espécies que o compõem, as suas plantas são bastantes conhecidas e utilizadas pelas populações tradicionais no tratamento de diversas enfermidades, em que se destaca, o seu potencial hipoglicemiante comprovado, sendo a *B. variegata* a mais manipulada visando esse benefício (Azevedo, et al., 2006; De Los Ríos & Hidalgo, 2003; Silva & Filho, 2002).

Pertencente à família Fabaceae e subfamília Caesalpiniaceae, o gênero possui uma gama de espécies, com aproximadamente 300 plantas, onde 200 são apenas brasileiras demonstrando a sua estabilidade em se adequar nos trópicos e regiões quentes do globo (Vaz & Tozzi, 2005). Em relação às características morfoanatômicas, a *B. variegata* dispõem de suas flores com tonalidade cor-de-rosa, por mais que algumas subespécies apresentem flores de coloração branca, podendo dificultar a sua identificação botânica devido a sua semelhança a *B. forticata*. A equivalência a “pata de uma vaca” consiste em suas folhas compostas, de limbo bifoliolado e simétrico, folíolo de ápice obtuso e venação actinódroma (Lusa & Bona, 2009). O arbusto é caducifólio com cerca de “5 a 7 metros de altura com caule liso, muito fibroso e de cascas fibrosas” (Nogueira & Sabino, 2012).

Estudos de atividades biológicas comprovam a sua ação anticoagulante, onde foi purificado e sequenciado da semente de *B. variegata* o inibidor de tripsina que apresentou homologia com o inibidor de Fator Xa isolado das sementes de *B. unguata* que está envolvido na cascata da coagulação sanguínea (Souza, 2001); Antioxidante, por meio dos extratos etanólico e aquoso da casca do caule e da raiz que mostraram capacidade de eliminar o peróxido de hidrogênio, radical DPPH, superóxido e óxido nítrico; antihiperlipidêmico, através dos extratos tratados em ratos albinos hiperlipidêmicos havendo redução significativa de triglicerídeos séricos, colesterol, LDL e VLDL (Rajani & Ashok, 2009).

Hipoglicemiante, através do decocto das folhas que demonstrou efeito inibitório sobre a glicação não enzimática da hemoglobina (De Los Ríos & Hidalgo, 2003); antitumoral, avaliada com o extrato etanólico contra o carcinoma ascítico de Ehrlich em camundongos albinos suíços (Raj Kapoor, et al., 2003).

Avaliou-se a atividade anti-inflamatória para os compostos 7-(tertbutil)-6-etoxi-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(tertpentil) naftaleno (A) e Caempferol 7,4'-dimetil éter 3-O-β-D-glucopiranosídeo (D) obtidos a partir do extrato metanólico de *B. variegata*. Foi observado que esses metabólitos tratados em macrófagos peritoniais provenientes de camundongos resultou em uma diminuição nos níveis de óxido nítrico (NO), em que sob condições de patologia, poderia desencadear insuficiência respiratória e choque séptico. Todavia, estimulou a produção

de TNF- α e IL-12 aumentando os efeitos de proteção contra doenças inflamatórias (Rao, et al., 2008). A análise desta atividade é fundamental, uma vez que vem sendo demonstrado o benefício do efeito anti-inflamatório para o *diabetes mellitus*, pois a evolução da doença está diretamente relacionada a inflamação do tecido adiposo (Gomes & Accardo, 2019).

Assim, estudos fitoquímicos levaram aos isolamentos e identificações dos metabólitos secundários que estão associados as diferentes atividades biológicas atribuídas à espécie, visando tanto justificar seu uso popular quanto agregar valor econômico. Diante disso, é importante qualificar os aspectos dessas moléculas visando constatar o seu potencial terapêutico. Na literatura, há uma carência de estudos *in silico* dessas moléculas isoladas para *B. variegata* que se dispusesse a entender tais substâncias predispondo o seu processo natural ou de laboratório. Este artigo descreve, de maneira inédita, os resultados de farmacocinética, toxicidade e atividades biológicas obtidos em estudos *in silico* das moléculas isoladas para *B. variegata*.

2. Metodologia

Inicialmente, foi realizada revisão da literatura científica buscando moléculas já identificadas e isoladas da *B. variegata* que poderiam ou não terem sido submetidas as análises *in vitro* ou *in vivo* para atividades biológicas. Neste estudo foi utilizado o método comparativo, do tipo quantitativo, para as análises de farmacocinética, toxicológica, físico-química e biológica em que as moléculas desenhadas foram comparadas com as bases de dados *online* para cada característica explorada (Brandão, et al., 2020; Correa-Barbosa, et al., 2020; Pereira, et al., 2018).

Para este trabalho utilizou-se os seguintes programas: MarvinSketch versão 20.12, 2020, para o desenho das estruturas químicas; PreADMET (versão 2.0, Copyright © 2005 – 2017) para as predições farmacocinéticas e toxicológicas (Preadmet, 2020); PASS online - *Prediction of Activity Spectra for Substances* (versão 2.0, Way2Drug.com © 2011 – 2020) para a predição das atividades biológicas das moléculas (PASS *online*, 2020); o programa *online* Mcule property calculator (Mcule, 2020) e Chemicalize.org (Chemicalize, 2020) para determinar as propriedades físico-químicas das moléculas.

As predições para ADMET/Tox foram calculadas utilizando o software *online* PreADMET, tendo como base a regra de Lipinsk ou “regra dos cinco”, em que uma molécula deve apresentar: $\log P \leq 5$, massa molecular ≤ 500 daltons, aceptores de hidrogênio ≤ 10 e doadores de hidrogênio ≤ 5 (Lipinski, 2004). Os parâmetros para as propriedades

farmacocinéticas foram os seguintes : MDCK (Madin-Darby canine kidney) e Caco-2 (baixa permeabilidade: < 4 nm/sec; média permeabilidade: 4 – 70 nm/sec; alta permeabilidade: > 70 nm/sec; Yazdanian, et al., 1998), Absorção Intestinal Humana - HIA (mal absorvidos: 0 - 20%; moderadamente absorvidos: 20 - 70%; bem absorvidos: 70 - 100%; Yee, 1997), ligação a proteínas plasmáticas (fortemente ligados: mais de 90%; fracamente ligados: menos de 90%; (Preadmet, 2020) e passagem pela barreira hematoencefálica (atravessa livremente: mais de 2; moderadamente: 2.0 - 0.1; não atravessa: menor que 0,1; Ajay, et al., 1999).

Para a análise dos resultados de metabolismo de fase 1 e 2 foram considerados substâncias que inibem: 2 ou mais CYP – acabam interferindo no metabolismo de fármacos, podendo apresentar toxicidade; 1 CYP – talvez ocorra pouca interação farmacocinética dos fármacos com a enzima; as que caso não apresentem inibição ou indução de CYP são substâncias ideais.

Na predição computacional para mutagenicidade foi aplicado o Teste Ames, sendo usada as cepas da bactéria *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100 e TA1535). Este teste consiste da capacidade do agente mutagênico ocasionar a reversão para o desenvolvimento em meio isento de histidina (Ames, et al., 1975).

Os potenciais carcinogênicos dos compostos em ratos e camundongos foram referidos em: (+) carcinogênico e (–) não carcinogênico.

Quanto à avaliação dos parâmetros de toxicidade em organismos marinhos foram: Algas - tóxicos < 1 mg/L e não tóxicos > 1 mg/L (Costa, et al., 2008); Crustáceos *Daphnia sp* - tóxico < 0,22 µg/mL e não tóxico > 0,22 µg/mL (Guilhermino, et al., 2000); peixes Medaka – muito tóxico < 1 mg/L, tóxico entre 1-10 mg/L, prejudiciais entre 10-100 mg/L e não tóxico > 100 mg/L (Zucker, 1985). O parâmetro de julgamento aplicou-se a Pa (Probabilidade de atividade) de 70% (Filimonov, et al., 2014).

3. Resultados e Discussão

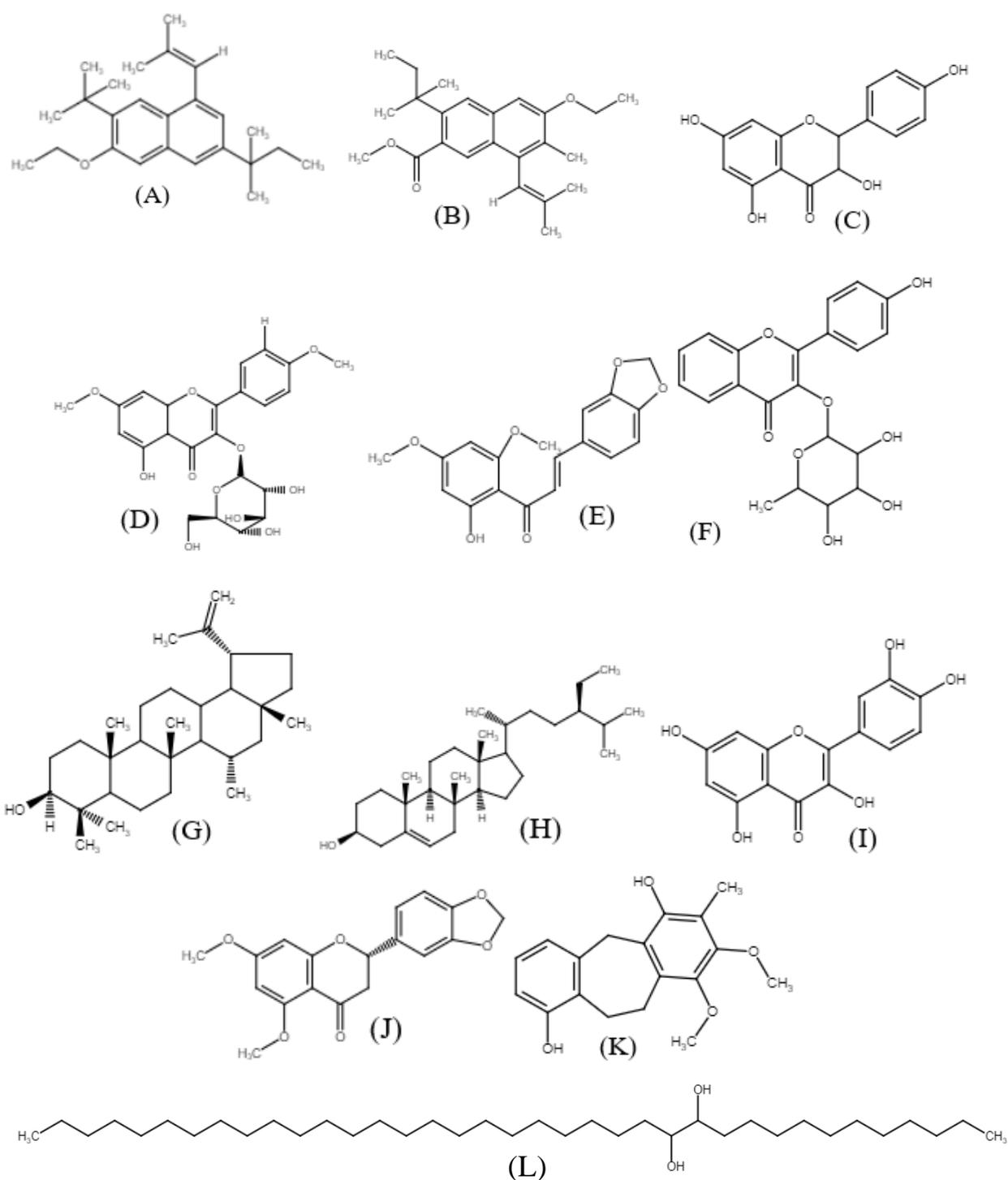
As atividades biológicas atribuídas a *B. variegata* estão associados a diferentes grupos de metabólitos secundários, com um amplo espectro de compostos. Para esta predição, conforme a Figura 1, diversas substâncias foram selecionadas de diferentes classes químicas, sendo os flavonoides, seguidos dos terpenos, esteroides e derivados do naftaleno.

O extrato etanólico obtido de diferentes partes da planta, em um estudo fitoquímico, foi submetido a fracionamento em coluna de sílica em gel, e a eluição foi realizada com n-hexano e diclorometano em ordem de polaridade crescente, isolando as moléculas A e Metil6-etoxi-7-

metil-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(terc-pentil)-2-naftoato (B; Bushra, 2018). Através do extrato hexânico extraído das folhas foram isolados e identificados dois flavonoides: Caempferol (C) e o composto D (Figura 1; Rao, et al., 2008).

Dos extratos cetônico e metanólico das folhas foram fracionados, isolados e a partir disso identificados uma nova chalcona, 2'-hidroxi-4',6'- dimetoxi-3,4-metilenodioxichalcona (E), e um flavonoide glicosilado (F; Maheswara, et al., 2006). Baseado em dados espectroscópicos do extrato metanólico das raízes foram isolados quatro fitoconstituintes: Lupeol (G), β -Sitosterol (H), Caempferol e a Quercetina (I; Jash, et al., 2014). Das cascas das raízes isolaram-se uma flavanona (J) e uma dihidrodibenzoxepina (K; Reddy, et al., 2003). Do fracionamento do extrato do éter de petróleo da casca foi isolado o heptatricontan-12, 13-diol (L; Figura 1; Vijay et al., 2014).

Figura 1. Substâncias isoladas de *B. variegata*.



Legenda: A - 7-(tertbutil)-6-etoxi-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(tertpentil) naftaleno; B - metil6-etoxi-7-metil-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(terc-pentil)-2-naftoato; C – Caempferol; D - Caempferol 7,4'-dimetil éter 3-O- β -D-glucopiranosídeo; E - 2'-hidroxi-4',6'- dimetoxi-3,4-metilenodioxichalcona; F - Campferol3-O- α -L-ramnosídeo; G – Lupeol; H - β -Sitosterol; I – Quercetina; J - (2S)-5,7-dimetóxi-3',4'-metilenodioxiflavanona ; K - 5,6-dihidro-1,7-dihidroxi-3,4-dimetóxi-2-metildibenz[b,f]oxepina; L - Heptatricontan-12, 13-diol. Fonte: Dos autores.

Na Tabela 1 são descritas propriedades com base na regra de Lipinski que determina que uma molécula não deve conter $\text{Log P} > 5$, peso molecular maior que 500 daltons, no máximo 10 grupos aceptores e no máximo 5 doadores de hidrogênio para ser bem absorvida (Santos, et al., 2018).

As moléculas C, E, F, I, J e K contemplaram eficientemente “a regra dos cinco” de Lipinsk possuindo características físico-químicas primordiais para uma estrutura química candidata a fármaco. Além do mais, a hidrossolubilidade do composto D se deve ao grande número de aceptores de hidrogênio (11) e ao log P negativo (- 0, 25) que acabam interferindo nas características do composto, como na dificuldade de absorção, em virtude de a molécula criar muitas interações com as moléculas de água do organismo. Além disso, a molécula L apresentou massa molecular de 553 Da e log P igual 12,62 possuindo propriedades que não se encaixam na regra. No mais, as moléculas A, B, G e H apresentaram log P elevado, podendo sugerir que esses compostos apresentem toxicidade por atravessarem de forma acentuada as membranas biológicas (Tabela 1; Dos Santos, et al., 2018).

Tabela 1. Caracterização físico-química das substâncias isoladas de *Bauhinia variegata*.

Moléculas	Massa Molecular (g/mol)	logP	Solubilidade*	HBA**	HBD***
A	352,55	7,65	BAIXA	1	0
B	368,51	6,44	BAIXA	3	0
C	288,25	1,48	ALTA	6	4
D	478,44	-0,25	ALTA	11	5
E	328,31	3,03	ALTA	6	1
F	400,38	1,37	ALTA	8	4
G	426,72	7,88	BAIXA	1	1
H	428,73	8,41	BAIXA	1	1
I	302,23	1,99	ALTA	7	5
J	328,31	3,14	ALTA	6	0
K	300,35	3,11	ALTA	4	2
L	553,00	12,62	BAIXA	2	2

Legenda: A - 7-(tertbutil)-6-etoxi-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(tertpentil) naftaleno; B - metil6-etoxi-7-metil-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(terc-pentil)-2-naftoato; C – Caempferol; D - Caempferol 7,4'-dimetil éter 3-O-β-D-glucopiranosídeo;; E - 2'-hidroxi-4',6'- dimetoxi-3,4-metilenodioxichalcona; F - Campferol3-O-α-L-ramnosídeo; G – Lupeol; H - β-Sitosterol; I – Quercetina; J - (2S)-5,7-dimetóxi-3',4'-metilenodioxiflavanona ; K - 5,6-dihidro-1,7-dihidroxi-3,4-dimetóxi-2-metildibenz[b,f]oxepina; L- Heptatricontan-12, 13-diol.*Solubilidade em solvente aquoso; **HBA-hydrogen-bond acceptors (Aceitadores de ligação de hidrogênio); *** HBD-hydrogen-bond donors (número de doadores de ligação de hidrogênio). Massa molecular ≤ 500 ; $\text{Log P} \leq 5$;

HBA ≤ 10 ; HBD ≤ 5 . Fonte: Dos autores.

Iniciou-se estudos farmacocinéticos com predições sobre a absorção dos compostos, onde foi realizada a verificação da permeabilidade em células epiteliais, células Caco2, células MDCK e no trato gastrointestinal. Em seguida, a distribuição nas proteínas plasmáticas e na barreira hematoencefálica. Logo depois investigado o metabolismo e inibição por CYP (Tabela 2).

Por se tratar de estudos experimentais e ao se discutir de possíveis substâncias candidatas a fármacos, a análise da permeabilidade está relacionada à absorção no intestino, haja vista essa ser uma importante via para absorção de fármacos orais - devido a área de contato (vilosidades e microvilosidades) ser relativamente maior.

As células Caco2 são um dos modelos celulares mais utilizados visando entender os processos de absorção intestinal *in vitro*, seja nos ensaios de permeabilidade e absorção de fármacos, seja na investigação de potenciais efeitos de alguns compostos (Gonçalves, 2010). À vista disso, todas as substâncias apresentaram média absorção em células Caco2, com exceção da quercetina que apresentou baixa absorção. Em contrapartida, os compostos B e K apresentaram alta permeabilidade às células MDCK, os que apresentaram média permeabilidade foram os compostos A, C, H, I, J e L enquanto que os demais exibiram-se menos permeáveis (D, E, F e G; Tabela 2). A desvantagem do cultivo das células MDCK é a de não resultar em reação cruzada com sequências de anticorpos humanos ou de camundongos (Dukes, et al., 2011). O cultivo de células MDCK é mais viável do que comparado com ensaios utilizando Caco2, principalmente relacionado ao custo dessa cultura celular, por derivar de um grupo heterogêneo de células e ser de linhagem celular originária de cão (Irvine, et al., 1999).

Os compostos A, B, C, E, F, G, H, J, K e L possuem elevada taxa de absorção intestinal (AIH > 70-100%) e os compostos D e I apresentaram absorção moderada (56,48% e 63,49%, respectivamente; Tabela 2). Ao contrário de fármacos que não necessitam passar pelo processo de biotransformação pré-sistêmica, a absorção dos compostos pelo trato gastrointestinal é dependente da relação hidro/lipossolubilidade. Esse fato está associado ao coeficiente de partição óleo-água ser um aspecto fundamental na solubilidade. Assim, as moléculas A, B, G, H e L possuem coeficiente de partição elevado (Log P em torno de 8,0) sendo mais lipossolúveis e favorecendo a sua absorção através da transposição das membranas citoplasmáticas por difusão passiva. Já os outros compostos, em essencial os flavonoides, se mostraram mais hidrossolúveis com coeficiente de partição baixo (Log P < 5,0; Tabela 1). Há de ser ressaltado que os valores de Log P > 5 podem fazer com que os compostos possuam baixo índice terapêutico e manifestem reações adversas, devido à alta capacidade de atravessar as

membranas celulares que resulta em danos no Sistema Nervoso Central (SNC) e tecidos periféricos do indivíduo, por isso a sua estabilidade é fundamental (Dos Santos, et al., 2018).

No que se refere a distribuição, a maioria dos compostos ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (A, B, G, H, I, K e L) com exceção dos compostos C, D, E, F e J ligando-se fracamente (Tabela 2). Esse tipo de ligação ocorre na corrente sanguínea em que há a competição de dois carreadores: a albumina (para fármacos ácidos) e a glicoproteína ácida α_1 (para fármacos alcalinos). A ligação às proteínas plasmáticas depende da quantidade de fármaco disponível em fração livre, da sua afinidade pelos sítios de ligação e da concentração da proteína (Rang, et al., 2016). Dessa forma, as moléculas que apresentaram alta ligação plasmática (Fortemente > 90%) acabam possuindo baixa toxicidade em razão de não atingirem o efeito farmacológico esperado dado que a concentração da forma ligada está maior do que a disponível em fração livre (Moda, 2007). Portanto, para que haja o efeito terapêutico, é necessário que as ligações às proteínas plasmáticas sejam fracas e reversíveis.

No que diz respeito a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, houveram moléculas que tiveram alta distribuição (A, B, G, H, K e L), média distribuição (C, F e I) e baixa distribuição (D, E e J; Tabela 2). Por conseguinte, substâncias com baixa distribuição estão presas no plasma e no líquido intersticial, não conseguindo penetrar no SNC. Assim como ocorre no trato gastrointestinal e na corrente sanguínea, o padrão de distribuição na barreira depende da partição óleo-água, ligação no interior dos compartimentos, partição do pH e permeabilidade das barreiras teciduais (Rang, et al., 2016).

A respeito do metabolismo por CYP, os compostos A, B, G, H e J são metabolizados pela CYP3A4, pois como observado anteriormente, possuem caráter de maior lipofilicidade tendendo a continuar no organismo. Os compostos D e F, possuem caráter hidrofílico advindo da existência da molécula de glicose em suas estruturas, necessitando fracamente serem convertidos em metabólito polar. As moléculas C, I e L não apresentaram metabolismo para a CYP3A4 (Tabela 2). As famílias CYP1, CYP2 e CYP3 são pertencentes ao citocromo P450 humano e estão envolvidas no metabolismo de fase I possuindo isoenzimas que se destacam bioativando ou bioinativando drogas, que ocorre predominantemente no fígado. Portanto, elas estão relacionadas principalmente àquelas em que a CYP3A4 está presente, pois essas enzimas podem promover reações de desalquilação, oxidação, desaminação e hidroxilação aromática (Audi & Pussi, 2008). Assim, para que um fármaco seja solubilizado em água as biotransformações aumentam a solubilidade tornando possível a sua excreção. Por isso algumas das substâncias mencionadas, necessitam que os seus metabólitos sejam convertidos em metabólitos mais hidrofílicos (Riesenman, 1995), uma vez que moléculas apolares são mais

lentamente excretadas do que substâncias polares que tendem a permanecer no túbulo renal, aumentando a sua concentração mais na urina em relação ao plasma sanguíneo.

Porém, vale destacar que o Caempferol e a Quercetina em um estudo sobre alguns flavonoides e sua associação com a permeabilidade no intestino em células Caco-2, apresentaram boa permeabilidade intestinal e a proporção de transporte controlado por gradiente de concentração (Yang, et al., 2014). Isso significa que devido ao baixo Log P esses flavonoides possuem solubilidade em água sendo capazes de serem facilmente eliminados pelo organismo e não precisando ser biotransformados (Tabela 1).

As substâncias B, C, D, E, I, J, K e L são capazes de inibir as enzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (Tabela 2). Ao avaliar a especificidade que um inibidor atua em alguma CYP, diversos fatores podem ser desencadeados, como a farmacocinética de outros substratos prejudicada tendo potencial em desencadear em uma ação fármaco-fármaco, resultando, conseqüentemente, em efeitos colaterais e/ou tóxicos (Silva, 2015). Dessas moléculas é levado em consideração a sua lipossolubilidade (Tabela 1). Como já citado, devido ao alto coeficiente de partição, as moléculas A, B, G, H e L possuem em comum afinidade pela CYP2C9 sugerindo uma potente inibição contra essa enzima e apenas a substância A não possuindo afinidade pela CYP3A4. No entanto, somente as moléculas apolares A e L inibiram a CYP2C19 nesta predição (Tabela 2).

Além do mais, as substâncias C, D, E, F, I, J e K apresentam inibição contra alguma CYP, mas devido à alta solubilidade em ambiente aquoso, a força de inibição de CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19 talvez seja fraca (Tabela 2). Portanto, com base nos resultados, deve ser avaliado os riscos dos compostos em ensaios tanto *in vivo* quanto *in vitro*, advindo das interações que podem ocorrer dos fármacos com as enzimas, arriscando prejudicar o seu planejamento inicial (Silva, 2015).

Tabela 2. Predições farmacocinéticas das substâncias isoladas de *Bauhinia variegata*.

Moléculas	Absorção			Distribuição		Metabolismo	Inibição	
	Cutânea	IG-MCDK (n/msec)	IG-caco2 (n/msec)	AIH(%)	PP (%)	BHE	Fase 1	CYP
A	Alta	69,83	55,09	100,0	93,63	Alta	CYP3A4	CYP2C9, CYP2C19
B	Alta	71,43	50,12	98,81	92,05	Alta	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19
C	Alta	23,19	9,57	77,83	89,67	Moderada	-	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19
D	Alta	3,38	10,06	56,48	35,24	Baixa	Fracamente	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19
E	Alta	1,06	30,34	96,49	87,82	Baixa	Fracamente	CYP2C9, CYP2C19
F	Alta	0,95	11,72	83,70	72,72	Moderada	Fracamente	CYP2C9, CYP2C19
G	Alta	0,12	47,49	100,0	100,0	Alta	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C9
H	Alta	18,99	52,22	100,0	100,0	Alta	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C9
I	Alta	13,35	3,41	63,49	93,24	Moderada	-	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19
J	Alta	9,37	51,31	98,57	88,42	Baixa	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19
K	Alta	139,63	24,69	92,90	99,07	Alta	Fracamente	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19
L	Alta	68,01	49,92	94,99	100,0	Alta	-	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19

Legenda: A - 7-(tertbutil)-6-etoxi-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(tertpentil) naftaleno; B - metil6-etoxi-7-metil-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(terc-pentil)-2-naftoato; C - Caempferol; D - Caempferol 7,4'-dimetil éter 3-O-β-D-glucopiranosídeo; E - 2'-hidroxi-4',6'- dimetoxi-3,4-metilenodioxichalcona; F - Campferol3-O-α-L-ramnosídeo; G - Lupeol; H - β-Sitosterol; I - Quercetina; J - (2S)-5,7-dimetóxi-3',4'-metilenodioxiflavanona ; K - 5,6-dihidro-1,7-dihidroxi-3,4-dimetóxi-2-metildibenz[b,f]oxepina; L- Heptatricontan-12, 13-diol. Permeabilidade cutânea - alta permeabilidade: < 0,1, Baixa permeabilidade: > 0,1; Permeabilidade em células Caco2 e MDCK-Alta permeabilidade: >70 nm/sec, Média permeabilidade: 4-70 nm/sec, Baixa permeabilidade < 4 nm/sec; Absorção intestinal - Alta absorção: 70-100%, Absorção moderada: 20-70%, Mal absorvida: 0-20%; Ligação às proteínas plasmáticas - Fortemente > 90%, Fracamente < 90%; Distribuição na Barreira hematoencefálica-Alta distribuição > 2,0, Média distribuição 2,0-0,1, Baixa distribuição > 1,0. Fonte: Dos autores.

Na Tabela 3 foi observado se as moléculas tiveram efeito anticâncer, através de indução da apoptose e estimulação de caspases. As atividades contra microorganismos e parasitos, foi maior evidenciada caso possuísem efeito anti-inflamatório, da mesma maneira com as alterações metabólicas e efeitos sobre o estresse oxidativo (hipolipêmico, inibição da síntese do colesterol, aumento de liberação da insulina, antioxidante e a inibição da síntese de Óxido Nítrico).

Como as caspases desempenham papel central na execução da apoptose, neste trabalho as moléculas D, E, F, G, H e J foram favoráveis quanto a estimulação da caspase 3, onde apenas a molécula G ativou seletivamente a caspase 8 demonstrando seu claro potencial na indução da apoptose e se alinhando com outros estudos que comprovaram a *B. variegata* promissora contra diversos tipos de cânceres (Tabela 3; Pandey, 2017; Mishra, et al., 2013; Raj Kapoor, et al., 2003). A análise desse processo é importante tendo em vista que a morte celular programada corresponder a um mecanismo bioquímico que subsidia o controle de células nos organismos multicelulares, promovendo a homeostase dos tecidos e sendo extremamente vital para células infectadas, mutadas ou danificadas (Kruidering & Evan, 2000).

As atividades antibacteriana, antifúngica e antiplasmódica foram nulas nesta predição. A atividade antiviral foi positiva para as moléculas H e L (Tabela 3). Em contraposição, o extrato das folhas de *B. variegata* foi utilizado em método de difusão em disco com Ágar Muller-Hinton (MHA) e executados contra *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *E. coli* e *Pseudomonas spp.*, os resultados foram satisfatórios para todas as cepas testadas onde *K. pneumoniae* apresentou o maior halo de inibição, sendo igual a 18,33 mm e o seu controle positivo comparado à atividade bactericida do antibiótico modelo com halo de 18, mm (Mishra, et al., 2013). Esta atividade biológica pode ter sido dada através do sinergismo entre as moléculas no estudo do autor, diferentemente da especificidade dada aos compostos em ensaios *in silico*.

Os resultados foram positivos para atividade antileishmanicida das moléculas E, F e G (Tabela 3). O gênero *Bauhinia* é bastante estudado e visto ser uma excelente fonte para a identificação de metabólitos secundários que apresentam ser promissores em atividades biológicas, principalmente das doenças negligenciadas.

É importante destacar que o Lupeol, um metabólito muito conhecido, exibiu atividade antiparasitária (Tabela 3), em um estudo esse triterpenóide apresentou valores significativos (IC₅₀ de 65 ± 0,41 µg / mL e 15 ± 0,45 µg / mL) frente as formas promastigota e amastigota de *Leishmania donovani*, respectivamente (Das, 2017). Em outra investigação chalconas oxigenadas impediram o crescimento de promastigotas e amastigotas de leishmania em

camundongos infectados com *L. donovani* inibindo a respiração do parasita e a atividade das desidrogenases mitocondriais (Zhai, et al., 1999). Logo, existe uma congruência do estudo *in silico* com as pesquisas *in vivo* contribuindo para que essas substâncias sejam melhor compreendidas em ensaios pré-clínicos para o tratamento da leishmaniose. O estudo *in silico* identificou apenas as moléculas F e G com atividade anti-inflamatória (Tabela 3).

Os antioxidantes tentam retardar as reações de degradação oxidativa, inibindo os radicais livre e quelando metais. Os flavonoides exibem importantes atividades antioxidantes através da reatividade com o hidrogênio e seus elétrons, a outros antioxidantes, complexação com metais de transição e estabilidade com radical formado (Alves, 2007). Neste estudo, as moléculas C, F e I, são da classe dos flavonoides e estão iguados com o que já é sugerido para esse metabólito, ou seja, inibem a oxidação de outras células. Sobre a inibição da síntese de NO nenhuma molécula foi positiva para esta atividade (Tabela 3).

Em relação a inibição da síntese do colesterol as moléculas C, D, F, J e K foram favoráveis nesta predição (Tabela 3). Além disso, outra alteração metabólica foi analisada, como a atividade hipolipemiante e visto que os resultados podem esclarecer que as substâncias pesquisadas, como o Caempferol e o β -Sitosterol, atuam nos diferentes níveis do metabolismo dos lipídios e possam ser viáveis para o tratamento da obesidade (Tabela 3). Em um estudo, foi relatado que o β -Sitosterol contribuiu na atividade hipocolesterolêmica e os seus efeitos sobre a concentração hepática de colesterol e triglicérides e, conseqüentemente, pode prevenir o risco de doenças cardiovasculares (Saeidnia, 2014).

Sobre a atividade hipoglicemiante relatada para o gênero, neste estudo preditivo nenhuma das substâncias apresentaram alterações metabólicas que aumentassem a produção de insulina das células. Porém, é possível que seja outro caminho a via de liberação deste hormônio sugerindo que novas substâncias sejam submetidas ao rigor da investigação *in silico*, a fim de que seja evidenciado tal atividade.

Tabela 3. Predição de atividades biológicas de substâncias isoladas de *Bauginia variegata*.

ATIVIDADES	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
CÂNCER												
Antineoplásicos	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-
Indução de apoptose	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-
Estimulação de caspase 3	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-
Estimulação de caspase 8	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
MICROORGANISMOS E PARASITOS												
Antibacteriano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antifúngico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antiviral	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Antiplasmódica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antileishmania	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
ANTI-INFLAMATÓRIO												
Anti-inflamatório	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
ALTERAÇÕES METABÓLICAS E EFEITOS SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO												
Hipolipêmico	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Inibição da síntese do colesterol	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-
Aumento de liberação de insulina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antioxidante	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Inibição da síntese de NO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Legenda: A - 7-(tertbutil)-6-etoxi-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(tertpentil) naftaleno; B - metil6-etoxi-7-metil-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(terc-pentil)-2-naftoato; C – Caempferol; D - Caempferol 7,4'-dimetil éter 3-O-β-D-glucopiranosídeo;; E - 2'-hidroxi-4',6'- dimetoxi-3,4-metilenodioxichalcona; F - Campferol3-O-α-L-ramnosídeo; G – Lupeol; H - β-Sitosterol; I – Quercetina; J - (2S)-5,7-dimetóxi-3',4'-metilenodioxiflavanona ; K - 5,6-dihidro-1,7-dihidroxi-3,4-dimetóxi-2-metildibenz[b,f]oxepina; L- Heptatricontan-12, 13-diol. (+) apresenta atividade biológica; (-) não apresenta atividade biológica. Fonte: Dos autores.

Em toxicidade de ambientes aquáticos, muitos organismos estão expostos a agentes químicos que podem causar alterações fisiológicas, comportamentais e até mesmo levar à morte. Por isso, o uso desses organismos neste estudo é interessante, visto que é uma exigência em testes de toxicidade nos diferentes níveis tróficos (Tabela 4).

Referente à toxicidade em algas neste ensaio, nenhuma das substâncias foram consideradas tóxicas; aos crustáceos *Daphnia sp*, as moléculas C, D, F e L mostraram ser tóxicas; em peixes Medaka todas as moléculas apresentaram, mesmo que de maneira moderada, serem tóxicas contra esse organismo modelo (Tabela 4).

Com relação a *Daphnia sp* as substâncias que foram consideradas tóxicas indicaram solubilidade em água, com exceção da molécula L que é lipossolúvel (Tabela 1). Deste modo, os contaminantes orgânicos que tenham grupos polares tendem a se dissolver nos corpos d'água, sendo lentamente volatilizados. Contudo, contaminantes orgânicos apolares podem ser

adsorvidos nos sedimentos e transferidos para os organismos ou pode volatilizar mantendo o equilíbrio termodinâmico (Costa, et al., 2008).

Com base nas predições computacionais para carcinogenicidade, os compostos C, E, G, H, I, J e K foram carcinogênicos para ratos; os compostos D e H para camundongos; e C, E, G, I, J e K manifestaram alguma potencialidade mutagênica. Além disso, foi avaliado o potencial mutagênico e tóxico de uma lectina purificada das folhas de *B.monandra* em testes de mutagênese direta, teste de kado, quebra de DNA plasmidial e detecção de sítios abásicos. Os resultados propuseram que a lectina apresenta um potencial antioxidante e foram incapazes de gerar danos genotóxicos e citotóxicos nos ensaios realizados (Sisenando, 2009). Em outro estudo, os extratos aquosos e etanólicos da *B. monandra* foram administrados em ratas Wistar grávidas e não prejudicaram sobremaneira a reprodução e o desenvolvimento fetal, bem como não causaram toxicidade materna ou fetal (Mendes, 2010). Os resultados preditivos sugerem que a *B. variegata* pode desencadear aspectos de mutagenicidade e carcinogenicidade, necessitando de alterações nas suas estruturas, divergindo de outras substâncias contidas em espécies do gênero *Bauhinia*.

Tabela 4. Predição para toxicidade de substâncias isoladas de *Bauhinia variegata*.

Parâmetros Avaliados	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
Toxicidade												
Algas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Dalphinia sp.</i>	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
Peixes Medaka	++	+	++	+-	++	++	+	+	++	++	++	++
Carcinogênico												
Ratos	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-
Camudongos	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Mutagênico	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-

Legenda: A - 7-(tertbutil)-6-etoxi-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(tertpentil) naftaleno; B - metil6-etoxi-7-metil-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-3-(terc-pentil)-2-naftoato; C - Caempferol; D - Caempferol 7,4'-dimetil éter 3-O-β-D-glucopiranosídeo; E - 2'-hidroxi-4',6'- dimetoxi-3,4-metilenodioxichalcona; F - Campferol3-O-α-L-ramnosídeo; G - Lupeol; H - β-Sitosterol; I - Quercetina; J - (2S)-5,7-dimetóxi-3',4'-metilenodioxiflavanona ; K - 5,6-dihidro-1,7-dihidroxi-3,4-dimetóxi-2-metildibenz[b,f]oxepina; L- Heptatricontan-12, 13-diol. (+) apresenta toxicidade; (+ +) apresenta toxicidade elevada; (+ -) apresenta toxicidade moderada; (-) não apresenta toxicidade. Fonte: Dos autores.

4. Conclusão

Na predição para a atividade biológica, o Lupeol foi o metabólito mais promissor contra cânceres no estudo, alinhando-se com alguns trabalhos na literatura. O β -Sitosterol e o Heptatricontan-12, 13-diol podem possuir atividade antiviral, ao passo que os flavonoides (2'-hidroxi-4',6'- dimetoxi-3,4-metilenodioxichalcona Campferol3-O- α -L-ramnosídeo) e o Lupeol apresentem atividade antileishmania. O Campferol3-O- α -L-ramnosídeo e o Lupeol exibiram potencial anti-inflamatório sugerindo serem priorizadas atuar como fármacos antimaláricos. Contudo, são necessários estudos *in vitro* e *in vivo*, haja vista que algumas das moléculas mostraram ser carcinogênicas contra ratos e camundongos necessitando de alterações nas suas estruturas químicas sem afetar as ações terapêuticas. A respeito da atividade hipoglicemiante, não foi evidenciado em predição computacional, efeitos de liberação de insulina de nenhuma molécula, todavia, os mecanismos desse hormônio podem ser caracterizados por outras vias e/ou por uma relação de sinergismo entre os compostos.

Conforme os resultados, estudos clínicos e pré-clínicos são primordiais planejando corroborar as atividades aqui pesquisadas, elucidando os mecanismos de ação dessas substâncias isoladas.

Agradecimentos

Os autores deste trabalho gostariam de agradecer ao Programa de Educação Tutorial da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Pará pelo aparato financeiro para a realização deste estudo.

Referências

Ajay, A., Bermis, G. W., & Murkco, M. A. (1999). Designing libraries with CNS activity. *J Med Chem.*, 42 (24), 4942-4951. doi:10.1021/jm990017w.

Alves, C. Q., Brandão, H. N., David, J. M., David, J. P., & Lima, L. da. S. (2007). Avaliação da atividade antioxidante de flavonóides. *Diálogos & Ciência*, 12, 1-8.

Ames, B. N., Mccann, J., & Yamasaki, E. (1975). Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/Mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat. Res.*, 31 (6), 347-364. doi:10.1016/0165-1161(75)90046-1.

Audi, E. A. & Pussi, F. D. (2008). Isoenzimas do CYP450 e biotransformação de drogas. *Acta Scientiarum. Biological Sciences*, 22 (2), 599-604. doi: 10.4025/actascibiolsci.v22i0.2810.

Azevedo, C. R., Maciel, F. M, Silva, L.B., Ferreira, A. T. S., Da Cunha, M., Machado, O. L. T., Fernandes, K. V. S., Oliveira, A. E. A., & Xavier-Filho, J. (2006). Isolation and intracellular localization of insulin-like proteins from leaves of *Bauhinia variegata*. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 39 (11), 1435-1444. doi: 10.1590/S0100-879X2006001100007.

Brandão, D. L. N, Martins, H. P. S., Tomaz, J. M. O., Ferreira, G. G., Ramos, H. O., Percário, S., & Dolabela, M. F. (2020). Estudo *in silico* de diterpenos isolados de *Portulaca pilosa* L e sua correlação com estudos etnobotânicos. *Research, Society and Development*, 9 (11), e99491110635. doi: 10.33448/rsd-v9i11.10635.

Bushra, Khan, D. F., Ullah, H., & Khan, S. (2018). Isolation and characterization of two new compounds from the plant *Bauhinia variegata*. *Indo Am. J. Pharm.*, 5 (2), 862-867. doi: 10.5281/zenodo.1175241.

Chemicalize. (2020). *Calculate properties instantly, search chemical data, and draw molecules online*. Recuperado de <https://chemicalize.com/>.june.

Correa-Barbosa, J., Silva, M. C. M. da, Percário, S., Brasil, D. do S. B., Dolabela, M. F., & Vale, V. V. (2020). *Aspidosperma excelsum* and its pharmacological potential: *in silico* studies of pharmacokinetic prediction, toxicological and biological activity. *Research, Society and Development*, 9 (10), e3629108635. doi: 10.33448/rsd-v9i10.8635.

Costa, C. R., Olivi, P., Botta, C. M. R., & Espindola, E. L. G. (2008). A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação. *Quim. Nova*, 3 (7), 1820-1830. doi: 10.1590/S0100-40422008000700038.

Das, A., Jawed, J. J., Das, M. C., Sandhu, P., De, U. C., Dinda, B., Akhter, Y., & Bhattacharjee, S. (2017). Antileishmanial and immunomodulatory activities of lupeol, a triterpene compound isolated from *Sterculia villosa*. *International journal of antimicrobial agentes*, 50 (4), 512-522. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.04.022.

De los Ríos, C., Gil, H., & Hidalgo, D. (2003). Efecto inhibitorio de *Bauhinia variegata* L. sobre la glucación no enzimática de la hemoglobina. *Rev. Facul. Farm.*, 45 (3), 12-16. Recuperado de <http://bdigital.ula.ve/storage/pdf/farma/v45n2/art3.pdf>.

Dos Santos, R. da. C., Daniel, I. C., Próspero, D. F. A., & Costa, C. L. S. da. (2018). Modificação molecular incremental: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos *in silico* de fármacos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs). *Boletim Informativo Geum*, 9 (2), 31-38.

Dukes, J. D., Whitley, P., & Chalmers, A. D. (2011). The MDCK variety pack: choosing the right strain. *BMC cell biology*, 12 (43), 1-4. doi: 10.1186/1471-2121-12-43.

Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V., & Poroikov, V. V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50 (3), 444-457. doi: 10.1007/s10593-014-1496-1.

Gomes, B. F. & Accardo, C. de. M. (2019). Mediadores imunoinflamatórios na patogênese do diabetes mellitus. *Einstein (São Paulo)*, 17 (1), 1-5. doi: 10.31744/einstein_journal/2019RB4596.

Gonçalves, J. E. (2010). *Padronização das condições para cultura de células Caco-2 visando à obtenção de membranas viáveis ao estudo da permeabilidade in vitro da rifampicina*. Tese (Doutorado), São Paulo: FCF-USP. Recuperado de <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-31012011-162346/pt-br.php>.

Guilhermino, L., Diamantino, T., Silva, M. C., & Soares, A. M. V. M. (2000). Acute toxicity test with *Daphnia magna*: Na alternative to mammals in the Prescreening of Chemical Toxicity? *Ecotoxicol Environ Saf.*, 46 (3), 57-362. doi:10.1006/eesa.2000.1916.

Irvine, J. D., Takahashi, L., Lockhart, K., Cheong, J., Tolan, J. W., Selick, H. E., & Grove, R. (1999). MDCK (Madin–Darby canine kidney) cells: a tool for membrane permeability screening. *Journal of pharmaceutical sciences*, 88 (1), 28-33. doi: 10.1021/js9803205.

Jash, S. K., Roy, R., & Gorai, D. (2014). Bioactive constituents from *Bauhinia variegata* Linn. *Internacional Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*, 5 (2), 51-54.

Kruidering, M. & Evan, G. I. (2000). Caspase-8 in apoptosis: the beginning of “the end”? *IUBMB life*, 50 (2), 85-90. doi: 10.1080/713803693.

Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule of five revolution. *Drug Discovery today: Technologies*, 1 (4), 337-341. doi:10.1016/j.ddtec.2004.11.007.

Lusa, M. G. & Bona, C. (2009). Análise morfoanatômica comparativa da folha de *Bauhinia forficata* Link e *B. variegata* Linn. (Leguminosae, Caesalpinioideae). *Acta Bot. Bras.*, 23 (1), 196-211. doi: 10.1590/S0102-33062009000100022.

Maheswara, M., Rao, Y. K., Siddaiah V., & Rao, C. V. (2006). Isolation of New Chalcone from the Leaves of *Bauhinia variegata*. *Asian Journal of Chemistry*, 18 (1), 419-422.

Mcule. (2020). Property calculator. Recuperado de <https://mcule.com/apps/property-calculator/>.

Mendes, C. C., Marinho, C. M. F., Moreira-Junior, V. F., Queiroz, F. M., Dantas, G. L. S., Macedo, M. F. S., Oliveira, C. N., & Schwarz, A. (2010). Evaluation of *Bauhinia monandra* aqueous and ethanol extracts in pregnant rats. *Pharmaceutical biology*, 48 (7), 780-785. doi: 10.3109/13880200903280018.

Mishra, A., Sharma, A. K., Kumar, S., Saxena, A. K., & Pandey, A. K. (2013). *Bauhinia variegata* leaf extracts exhibit considerable antibacterial, antioxidant, and anticancer activities. *BioMed Research International*, 2013, 1-10. doi: 10.1155/2013/915436.

Moda, T. L. (2007). *Desenvolvimento de modelos in silico de propriedades de ADME para a triagem de novos candidatos a fármacos*. Dissertação (Mestrado). São Carlos: IFSC-USP. Recuperado de https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/76/76132/tde-22032007-112055/publico/Dissertacao_Tiago_Moda.pdf.

Nogueira, A. C. O. & Sabino, C. V. S. (2012). Revisão do Gênero *Bauhinia* Abordando Aspectos Científicos das Espécies *Bauhinia forticata* Link e *Bauhinia variegata* L. de Interesse para a Indústria Farmacêutica. *Rev Fitos*, 7 (2), 77-84.

Pandey, S. (2017). In vivo antitumor potential of extracts from different parts of *Bauhinia variegata* linn. Against b16f10 melanoma tumour model in c57bl/6 mice. *Appl. Cancer Res.*, 37 (1), 1-14, 2017. doi: 10.1186/s41241-017-0039-3.

PASS *Online*. Prediction of biological activity. Recuperado de <http://www.way2drug.com/PASSonline/>.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Pereira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria: UFSM, NTE. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf.

Preadmet. (2020). ADME TOX calculation. Recuperado de <http://preadmet.bmdrc.kr>.

Rajani, G. P. & Ashok, P. (2009). In vitro antioxidant and antihyperlipidemic activities of *Bauhinia variegata* Linn. *Indian J. Pharmacol.*, 41 (5), 227-232. doi: 10.4103/0253-7613.58513.

Raj Kapoor, B., Jayakar, B., & Murugesh, N. (2003). Antitumour Activity of *Bauhinia variegata* Against Ehrlich Ascites Carcinoma Induced Mice. *Pharm. Biol.*, 41 (8), 604-607. doi: 10.1080/13880200390501947.

Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). *Rang & Dale: Farmacologia* (8a ed.). Rio de Janeiro: Elsevier.

Rao, Y. K., Fang, S. H., & Tzeng, Y. M. (2008). Antiinflammatory activities of flavonoids and a triterpene caffeate isolated from *Bauhinia variegata*. *Phytother. res.*, 22 (7), 957-962. doi: 10.1002/ptr.2448.

Reddy, M. V. B., Reddy, M. K., Gunasekar, D., Caux, C., & Bodo, B. (2003). A flavanone and a dihydrodibenzoxepin from *Bauhinia variegata*. *Phytochemistry*, 64 (4), 879-882. doi: 10.1016/s0031-9422(03)00416-3.

Riesenman, C. (1995). Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system: a critical appraisal. *Pharmacotherapy: The J. of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 15 (6), 84S-99S. doi: 10.1002/j.1875-9114.1995.tb02909.x.

Saeidnia, S., Manayi, A., Gohari, A. R., & Abdollahi, M. (2014). The story of beta-sitosterol-a review. *European. J. Med. Plants*, 4 (5), 590-609. doi: 10.9734/EJMP/2014/7764.

Santos, V. L. dos. A., Gonsalves, A. de. A., & Araújo, C. R. M. (2018). Abordagem didática para o desenvolvimento de moléculas bioativas: regra dos cinco de Lipinski e preparação de heterociclo 1,3,4-oxadiazol em forno de micro-ondas doméstico. *Quim. Nova*, 41 (1), 110-115. doi: 10.21577/0100-4042.20170135.

Silva, F. C. (2015). *Desenvolvimento de modelos de QSAR para identificação de substratos e inibidores de CYP3A4*. Dissertação (Mestrado). Goiânia: PPGCF-UFG. Recuperado de <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/5266>.

Silva, K. L. & Filho, V. C. (2002). Plantas do gênero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. *Quim. Nova*, 25 (3), 449-454. doi: 10.1590/S0100-40422002000300018.

Sisenando, H. A. A. A. C. N. (2009). *Avaliação do potencial de mutagenicidade e toxicidade da lectina hipoglicemiante de folha de Bauhinia monandra (pata-de-vaca)*. Dissertação (Mestrado). Natal: PPGCS-UFRN. Recuperado de <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/13226>.

Souza, A. F. de. (2001). *Clonagem, expressão e caracterização de um inibidor de tripsina isolado de sementes de Bauhinia variegata*. Tese (Doutorado), São Paulo: UNIFESP. Recuperado de <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/17692>.

Vaz, A. M. S. F. & Tozzi, A. M. G. A. (2005). Sinopse de *Bauhinia* sect. *Pauletia* (Cav.) DC. (Leguminosae: Caesalpinioideae: Cercideae) no Brasil. *Rev. Bras. Bot.*, 28 (3), 477-491. doi: 10.1590/S0100-84042005000300006.

Vijay, K. M. M. J., Eswarappa, B., Yadav, D. B., Jayadevaiah K. V., & Basavaraja, H. S. (2014). Isolation of Phytoconstituents from the Stem Bark of *Bauhinia variegata* Linn. *PharmaTutor*, 2 (9), 150-156.

Yang, Y., Bai, L., Li, X., Xiong, J., Xu, P., Guo, C., & Xue, M. (2014). Transport of active flavonoids, based on cytotoxicity and lipophilicity: an evaluation using the blood-brain barrier cell and Caco-2 cell models. *Toxicol. in Vitro*, 28 (3), 388-396. doi: 10.1016/j.tiv.2013.12.002.

Yazdanian, M., Glynn, S. L., Wright, J. L., & Hawi, A. (1998). Correlating partitioning and Caco-2 cell permeability of structurally diverse small molecular weight compounds. *Pharm Res.*, 15 (9), 1490-1494. doi: 10.1023/A:1011930411574.

Yee S. (1997). *In vitro* permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict *in vivo* (small intestinal) absorption in man – fact or myth. *Pharm Res.*, 14 (6), 763-766. doi: 10.1023/a:1012102522787.

Zhai, L., Chen, M., Blom, J., Theander, T.G., Christensen, S.B., & Kharazmi, A. (1999). The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. *J. Antimicrob. Chemother.*, 43 (6), 793-803. doi: 10.1093/jac/43.6.793.

Zucker, E. (1985). *Hazard Evaluation Division Standard Evaluation Procedure: Acute toxicity test for freshwater Fish*. Washington, USA: USEPA. Recuperado de <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB86129277.xhtml>.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Lucas dos Santos Nunes – 30%

Jayanne Lilian Carvalho Gomes – 10%

Hanna Patrícia dos Santos Martins – 30%

Maria Fâni Dolabela – 30%