

**ANÁLISE IN SILICO DAS ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS
DOS COMPOSTOS SECUNDÁRIOS PRESENTES NAS FOLHAS DA
Campomanesia xanthocarpa E ANÁLISE DE SUAS POSSÍVEIS INTERAÇÕES
COM ALVOS MOLECULARES NAS DISLIPIDEMIAS**

**IN SILICO ANALYSIS OF THE PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL
ACTIVITIES OF SECONDARY COMPOUNDS PRESENT IN THE LEAVES OF
Campomanesia xanthocarpa AND ANALYSIS OF THEIR POSSIBLE
INTERACTIONS WITH MOLECULAR TARGETS IN DYSLIPIDEMIAS**

Rivaldo Crispiniano Barreto Neto

Graduando Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho de Teresina/PI, Brasil
rivaldocrispiniano@hotmail.com

Maysa Cruz Lima Feitosa

Graduanda Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho de Teresina/PI, Brasil
maysacruzlf@gmail.com

Maria Liriel Alves Lira Brandão

Graduanda Bacharelado em Farmácia do Centro Universitário Santo Agostinho de Teresina/PI, Brasil
marialirielalira8@gmail.com

Joubert Aires de Sousa

Docente da Universidade Estadual do Piauí (Centro de Ciências da Saúde) e do Centro Universitário Santo Agostinho de Teresina/PI, Farmacêutico habilitado em Análises Clínicas pela UFPI, Mestre em Farmacologia (UFPI), Especialista em Farmacologia (UFLA-MG), Doutor em Biologia Molecular e Celular na área Farmacológica e Toxicológica (ULBRA-RS), Brasil
airesjoubert@yahoo.com.br

Recebido: 01/05/2025 – Aceito: 15/05/2025

Resumo

A *Campomanesia xanthocarpa* é uma planta com potenciais efeitos para redução das taxas de colesterol, auxiliando no controle da obesidade. Neste estudo, analisou-se os compostos secundários clinicamente relevantes presentes nas folhas da *C. xanthocarpa*. As moléculas foram validadas na plataforma PubChem, desenhadas e otimizadas por meio do software ACD/ChemSketch, para análises subsequentes. A predição da interação com alvos moleculares associados à dislipidemia foi realizada utilizando a plataforma SwissTargetPrediction, sendo que alguns compostos apresentaram probabilidade de ligação a HMG-CoA redutase, aos receptores PPAR (α , δ e γ) e aos receptores canabinoides do tipo 2 (CB2). As propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas foram preditas por meio dos programas PreADMET e ProTox-3. A maioria dos compostos apresentou características favoráveis ao uso por via oral, boa absorção intestinal em humanos e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Quanto à toxicidade, a maioria dos compostos apresentou potencial carcinogênico em modelos animais e risco médio de arritmogenicidade. De forma geral, os compostos analisados apresentaram valores elevados de DL_{50} , sugerindo baixa toxicidade. Também se apresentaram não hepatotóxicos, um dos principais benefícios observados, uma vez que esta é uma reação adversa presente nas estatinas. A maioria também não demonstrou potencial para induzir neurotoxicidade ou toxicidade respiratória.

Palavras-Chave: Guabiroba. *Campomanesia xanthocarpa*. Dislipidemias. Compostos secundários.

Abstract

Campomanesia xanthocarpa is a plant with potential effects in reducing cholesterol levels, aiding in the control of obesity. In this study, the clinically relevant secondary compounds present in the leaves of *C. xanthocarpa* were analyzed. The molecules were validated in the PubChem platform, designed and optimized using the ACD/ChemSketch software for subsequent analyses. The prediction of the interaction with molecular targets associated with dyslipidemia was performed using the SwissTargetPrediction platform, and some compounds showed a probability of binding to HMG-CoA reductase, PPAR receptors (α , δ and γ) and cannabinoid receptor type 2 (CB2). The physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties were predicted using the PreADMET and ProTox-3 programs. Most of the compounds showed favorable characteristics for oral use, good intestinal absorption in humans and the ability to cross the blood-brain barrier. Regarding toxicity, most compounds showed carcinogenic potential in animal models and a medium risk of arrhythmogenicity. In general, the analyzed compounds showed high DL_{50} values, suggesting low toxicity. They were also non-hepatotoxic, one of the main benefits observed, since this is an adverse reaction present in statins. Most also did not show potential to induce neurotoxicity or respiratory toxicity.

Keywords: Guabiroba. *Campomanesia xanthocarpa*. Dyslipidemias. Secondary compounds.

1. Introdução

A dislipidemia está relacionada com irregularidades na distribuição de lipídios na circulação sanguínea, em especial alterações no colesterol total, nos triglicerídeos, nas lipoproteínas de baixa densidade (*low density lipoprotein* - LDL) ou nas lipoproteínas de alta densidade (*high density lipoprotein* - HDL), sendo que estas alterações podem ocorrer de forma isoladas ou combinadas, onde estas são responsáveis pelo aumento do risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (Sá *et al.*, 2022).

A prevalência mundial da hipercolesterolemia é de 39% entre os adultos, correspondendo a 54% na Europa, 48% nas Américas, 23% na África e 30% no Sudeste da Ásia, sendo que neste contexto, o Brasil apresenta uma prevalência considerável, de 24,2% a 66,1% (Sampaio *et al.*, 2022).

As dislipidemias podem ser classificadas quanto a etiologia, em primárias (de origem genética) e secundárias, causadas por estilo de vida inadequado e por outras

doenças (sedentarismo, ingesta excessiva de gorduras trans, obesidade, etilismo, tabagismo, hipotireoidismo, diabetes mellitus, síndrome nefrótica, síndrome de Cushing e problemas hepáticos crônicos), ou pelo uso de medicamentos - diuréticos, betabloqueadores, corticosteróides, anabolizantes, anticoncepcionais, dentre outros (Faludi *et al.*, 2017).

Segundo García-Giustiniani e Stein (2016) níveis elevados ou diminuídos dessas lipoproteínas podem estar relacionados a alterações genéticas entre 40 e 60%, onde a presença de variantes genéticas raras no gene relacionado ao receptor de LDL quadruplicava o risco de infarto agudo do miocárdio em seus portadores, já variantes raras no gene APOA5, associado a níveis elevados de triglicerídeos, triplicavam o risco.

O tratamento farmacológico de referência baseia-se em dois pontos principais, o risco cardiovascular do paciente e o tipo de dislipidemia presente (aumento de colesterol total, de LDL e de triglicerídeos), sendo que na hipercolesterolemia, onde ocorre aumento do colesterol total, inclusive de LDL-colesterol, o tratamento de primeira escolha são as estatinas, já para o tratamento das dislipidemias em que ocorre o aumento dos triglicerídeos os fibratos são os fármacos de primeira escolha para o tratamento (Faludi *et al.*, 2017).

As estatinas, principal grupo farmacológico utilizado no tratamento das dislipidemias, apesar de serem bastante toleráveis, têm apresentado efeitos colaterais, como a hepatotoxicidade e sintomas musculares, como a rabdomiólise, caracterizada por mionecrose com mioglobinúria, acompanhado de um aumento da creatinina quinase sérica, podendo levar a uma insuficiência renal aguda (Miranda *et al.*, 2023).

Neste contexto, a descoberta de ativos farmacológicos em plantas medicinais possibilitou o desenvolvimento de novas drogas, contribuindo na terapêutica de diversas doenças. Algumas plantas medicinais podem ser citadas no tratamento das dislipidemias, como: a erva-mate (*Ilex paraguaiensis*), que apresentou resultados relevantes em indivíduos dislipidêmicos; o alho (*Allium sativum* L) também se destacou com propriedades hipocolesterolêmicas; e o chá verde (*Camelia sinensis*), que em estudo foi demonstrado a redução dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol em um grupo de pacientes estudados (Messina *et al.*, 2015; Klassa *et al.*, 2013; Batista *et al.*, 2009).

A *Campomanesia xanthocarpa* também conhecida como gabiroba, guabiroba, guabiroba-miúda, guabirobeira, guabirobeira-do-mato, guavirova, ou guavira, pertence a família Myrtaceae, que conta com mais de 3.600 espécies e mais de 100 gêneros, sendo do tipo frutífera e lenhosa. Podendo ser encontrada no sul do Brasil, a planta apresenta potenciais efeitos para redução das taxas de colesterol, auxiliando na perda de peso e controle da obesidade. Seu uso popular é voltado para doenças inflamatórias, urinárias, reumáticas e hipercolesterolemia, ainda, estudo mostram sua ação antiulcerogênica, antiinflamatória, antidiarreica e antimicrobiana (Rezende *et al.*, 2021; Vallilo *et al.*, 2008).

Experimentos com extrato aquoso das folhas da *Campomanesia xanthocarpa* demonstraram atividades antiplaquetárias, antitrombóticas, fibrinolíticas, anti-hipertensivas e antiobesidade, já estudos com humanos e ratos hipercolesterolêmicos tratados com *C. xanthocarpa* demonstraram que seu extrato reduziu os níveis de colesterol (Sousa *et al.*, 2019).

Neste contexto, o presente trabalho teve como finalidade analisar o perfil farmacológico e toxicológico dos principais compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa* e suas possíveis interações moleculares com alvos farmacológicos relacionados com as dislipidemias através da utilização de análises *in silico*.

2. Metodologia

Seleção e preparação das moléculas

Realizou-se uma análise na literatura para identificar compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa* com relevância clínica e estrutura química elucidada. Os compostos selecionados foram verificados na plataforma PubChem para confirmação das suas estruturas químicas. Em seguida, as moléculas foram desenhadas, otimizadas e exportadas para análises subsequentes, em formato MDL Molfile (mol.), utilizando o software ACD/ChemSketch.

Predição de alvos moleculares

As moléculas dos compostos da *Campomanesia xanthocarpa* selecionadas foram importadas para a plataforma *SwisstargetPrediction* (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) para prever a probabilidade de interação com alvos proteicos associados à dislipidemia.

Avaliação de propriedades farmacológicas e toxicológicas

As propriedades físico-químicas, farmacocinéticas) e toxicológicas foram preditas utilizando os programas PreADMET e ProTox-3 (<https://tox-new.charite.de/>). também foram analisados parâmetros conforme os critérios de Lipinski para avaliar o potencial farmacêutico dos compostos para uso oral.

3. Resultados e Discussão

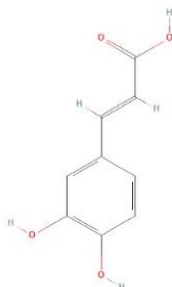
Em estudos anteriores, com o extrato aquoso de folhas de *Campomanesia xanthocarpa*, foram detectados a presença de flavanóides, taninos, antraquinonas, alcaloides, saponinas e cumarinas, sendo que por meio de ensaio cromatográfico HPLC-DAD, foram identificados compostos fenólicos- ácido gálico, ácido clorogênico, quercetina, ácido cafeico, rutina, ácido elágico e o ácido rosmarínico; e teobromina, um alcaloide originado a partir do metabolismo da cafeína. Além desses, o β -carofileno, epiglobulol, espatulenol, globulol, linalol e miricitrina também foram identificados (Sant'Anna *et al.*, 2017; Sousa *et al.*, 2019).

A seguir, observa-se as estruturas químicas dos 14 (quatorze) compostos secundários citados, separadas por classe, que foram identificadas nas pesquisas:

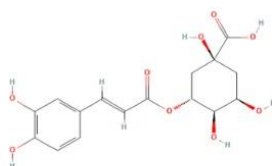
Figura 1. Estruturas químicas dos metabólitos secundários presentes nas folhas de *Campomanesia xanthocarpa*

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS FENÓLICOS

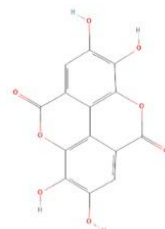
Ácido Cafeico



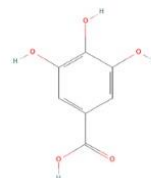
Ácido Clorogênico



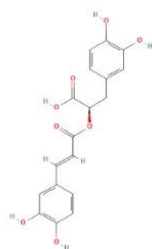
Ácido Elágico



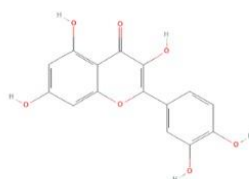
Ácido Gálico



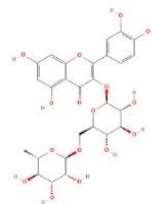
Ácido Rosmarínico



Quercetina



Rutina



METABÓLITO SECUNDÁRIO ALCALÓIDE

Teobromina

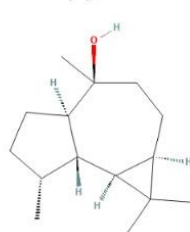


METABÓLITOS SECUNDÁRIOS TERPÊNICOS

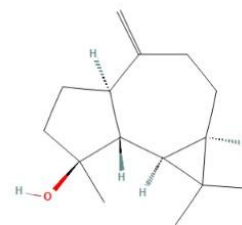
β -cariofileno



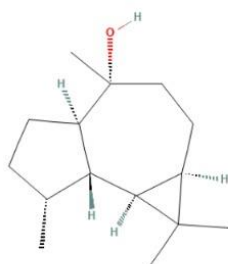
Epiglobulol



Espatulenol



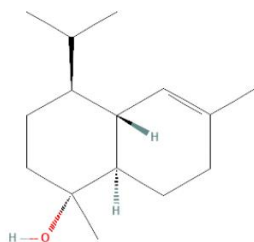
Globulol



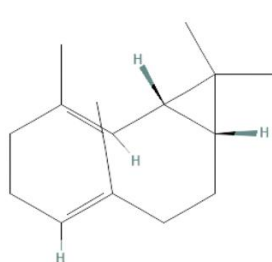
Linalol



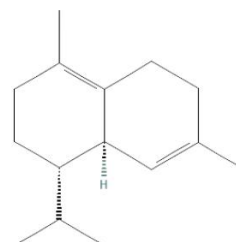
Alfa-Cadinol



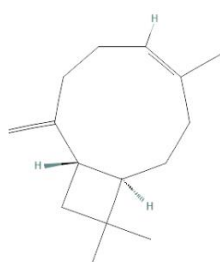
Biciclogermacreno



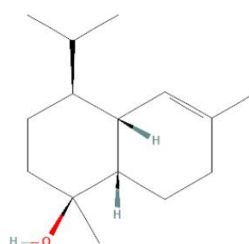
Delta-Cadineno



Isocarofileno

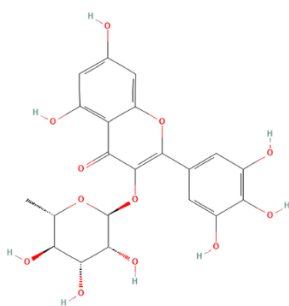


T-Murolol



METABÓLITO SECUNDÁRIO FLAVONÓIDE

Miricitrina



Fonte: PuChem (2025).

Após a identificação das estruturas moleculares pela plataforma PubChem, os compostos secundários foram analisados na plataforma SwissTargetPrediction, a fim de verificar a interação dos compostos com os principais alvos moleculares relacionados com o mecanismo das dislipidemias, o que gerou os dados abaixo.

Tabela 1. Afinidade de ligação dos compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa* com os alvos moleculares no organismo humano, segundo a plataforma SwissTargetPrediction

ALVOS MOLECULARES	HMG-CoA redutase (%)	PPAR (α / δ / γ) (%)	CB2 (%)
COMPOSTOS			
Ácido Cafeico	-	-	-
Ácido Clorogênico	-	-	-
Ácido Elágico	-	-	-
Ácido Gálico	-	-	-
Ácido Rosmarínico	-	δ - 11%	-
Quercetina	-	-	-
Rutina	-	-	-
Teobromina	-	-	-
β -Carofileno	-	α - 69%	69%
Epiglobulol	-	-	-
Espatulanol	-	-	-
Globulol	-	-	-
Linalol	-	-	-
Miricitrina	-	-	-
Alfa-Cadinol	-	α - 6% δ - 6%	-
Biciclogermacreno	-	α - 11%	11%
Delta-Cadineno	-	α - 5%	5%
Isocariofileno	-	α - 42%	42%
T-Murolol	6%	α - 6% δ - 6% γ - 6%	-

Legenda: HMG-CoA redutase - hidroximetilglutaril coenzima A redutase; PPAR α - receptor alfa ativado por proliferadores de peroxissomos; PPAR δ - receptor delta ativado por proliferadores de peroxissomos; PPAR γ - receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomos; CB2 - receptor canabinoide tipo 2.

Fonte: Autores (2025).

Na predição dos alvos moleculares pela plataforma SwissTarget Prediction percebeu-se que 7 compostos tiveram probabilidades de interações com alvos relacionados com a dislipidemia, tendo-se um destaque maior para moléculas que tinham uma boa probabilidade de interagirem com os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs), especialmente o β -carofileno (69%) e o isocariofileno (42%). A importância da interação com este alvo é justificada uma vez que os fibratos, que são utilizados no tratamento de dislipidemias, agem estimulando

o PPAR- α , levando a um aumento da produção e da ação da lipase lipoproteica (responsável pela hidrólise intravascular dos triglicerídeos), redução da ApoC-III (responsável pela inibição da lipase lipoproteica) e maior síntese da ApoA-I, elevando o HDL (Faludi *et al.*, 2017).

Além do PPAR- α , um dos compostos (T-murolol) teve uma probabilidade de interação de 6% com o PPAR γ , receptor presente nos adipócitos, que age regulando a expressão de inúmeros genes que estão relacionados ao metabolismo de lipídeos, além de atuar expressando a proteína responsável pelo transporte de ácidos graxos (Tavares *et al.*, 2007).

Já outros três compostos (ácido rosmarínico, T-murolol e alfa-cadinol) apresentaram probabilidade de interação molecular com o PPAR- δ , que desempenha um papel crucial no controle da absorção, movimentação e degradação dos ácidos graxos, além de influenciar a secreção e a resposta do organismo à insulina, sendo que em células saudáveis são considerados um fator protetor contra enfermidades associadas à síndrome metabólica, incluindo obesidade, alterações nos lipídios sanguíneos, resistência à insulina ou diabetes tipo 2, acúmulo de gordura no fígado e aterosclerose (Liu *et al.*, 2018).

O T-murolol teve uma probabilidade de 6% de interagir com a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), um dos principais alvos farmacológicos do tratamento das dislipidemias, uma vez que esta enzima é responsável pela síntese hepática de colesterol (Faludi *et al.*, 2017).

Quatro compostos secundários apresentaram uma probabilidade de interação com receptores canabinoides tipo 2 (CB2), sendo destaque para esta interação o β -carofileno (69%) e o isocariofileno (42%). Estudos apontam que o receptor canabinoide do tipo 2 (CB2) esteja relacionado com efeitos cardioprotetores em diversas doenças cardiovasculares (hipertensão, síndrome de isquemia/reperfusão miocárdica, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca), devido à sua capacidade imunomoduladora, assim este receptor é um alvo terapêutico promissor para minimizar os impactos dessas doenças no sistema cardiovascular (Hashies *et al.*, 2023).

Para avaliar se os compostos secundários da *Campomanesia xanthocarpa* tinham potencial para serem administrados por via oral, foi analisado as propriedades físico-químicas correspondentes a regra dos cinco (ou *Rule of Five*)

– RO5, que foi desenvolvida por Lipinski. Dentre as regras estão: LogP entre 0,4 e 5,6; peso molecular de 180 a 500 daltons (ou 500 mg/mol); aceptores de hidrogênio de no máximo 10; e doadores de hidrogênio de no máximo 5 (Lipinski *et al.*, 2012).

Tabela 2. Propriedades físico-químicas dos compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa*, de acordo com a RO5 de Lipinski, segundo análise realizada na plataforma ProTox-3.

PARÂMETROS	LogP	Peso Molecular (g/mol)	Aceptores de H	Doadores de H
MOLÉCULAS				
Ácido Cafeico	1,2	180,16	4	3
Ácido Clorogênico	-0,65	354,31	9	6
Ácido Elágico	0,91	304,21	8	4
Ácido Gálico	0,5	170,12	5	4
Ácido Rosmarínico	1,76	360,32	8	5
Quercetina	1,99	302,24	6	5
Rutina	-1,69	610,52	15	10
Teobromina	-1,04	180,16	1	1
β-Carofileno	4,73	204,35	0	0
Epiglobulol	3,47	222,37	1	1
Espatulénol	3,39	220,35	1	1
Globulol	3,47	222,37	1	1
Linalol	2,67	154,25	1	1
Miricitrina	0,19	464,38	11	8
Alfa-Cadinol	3,78	222,37	1	1
Biciclogermacreno	4,73	204,35	0	0
Delta-Cadineno	4,73	204,35	0	0
Isocariofileno	4,73	204,35	0	0
T-Murolol	3,78	222,37	1	1

Legenda: [LogP]: Coeficiente de Partição.

Fonte: Autores (2025).

Segundo Kujawski *et al.* (2012), a lipofilicidade molecular — geralmente quantificada pelo log P — é uma característica essencial na química medicinal e no design racional de fármacos, sendo que, quanto maior o valor de log P, mais lipofílico é o composto analisado. Assim, com base nos valores apresentados na Tabela 2, observa-se que todos os compostos estão em conformidade com a Regra de Lipinski para esse parâmetro, favorecendo seu uso por via oral — com exceção do ácido

clorogênico, rutina, teobromina e miricitrina, que apresentaram valores muito baixos para este parâmetro, de respectivamente : -0,65; -1,69; -1,04 e 0,19.

Com relação ao peso molecular, a rutina (610 g/mol) foi a única a não se apresentar no intervalo preconizado (180-500 g/mol) pelas regras de Lipinski; no que concerne aos aceptores de hidrogênio, considerando o limite de 10, a rutina e miricitrina foram as únicas a excederem, com um total de 15 e 11, respectivamente; já o ácido clorogênico, a rutina e a miricitrina apresentaram mais de 5 doadores de hidrogênio, o que juntamente com outros parâmetros, os caracterizam como substâncias que não possuem propriedades que favoreçam a sua administração por via oral.

Tabela 3. Propriedades farmacocinéticas e físico-químicas dos compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa* segundo a plataforma PreADMET.

PARÂMETROS	BBB	Caco2 (nm/seg)	HIA (%)	PPB (%)	IGPP
MOLÉCULAS					
Ácido Cafeico	0,4976	21,1076	82,301	10,2906	NÃO
Ácido Clorogênico	0,0336	18,7168	20,4278	41,9617	NÃO
Ácido Elágico	0,3213	20,4888	61,3951	88,402	NÃO
Ácido Gálico	0,348	13,8492	53,6968	65,3846	NÃO
Ácido Rosmarínico	0,1044	20,7246	62,4875	86,242	NÃO
Quercetina	0,1727	3,4129	63,4852	93,2361	NÃO
Rutina	0,0285	7,9126	2,8611	43,8979	NÃO
Teobromina	0,2721	20,9851	87,9589	17,282	NÃO
β-Carofileno	13,3193	23,6315	100	100	NÃO
Epiglobulol	7,5661	54,5722	100	100	NÃO
Espatulol	6,9664	54,4248	100	82,8881	NÃO
Globulol	7,5661	54,5722	100	100	NÃO
Linalol	7,5661	54,5722	100	100	NÃO
Miricitrina	0,0334	6,1400	11,6463	65,3789	NÃO
Alfa-Cadinol	9,2187	55,4076	100	100	SIM
Biciclogermacreno	13,1358	23,6334	100	100	SIM
Delta-Cadineno	13,9265	23,6391	100	100	SIM
Isocariofileno	13,3193	23,6315	100	100	SIM
T-Murolol	9,21878	55,4076	100	100	SIM

Legenda: BBB (Blood Brain Barrier): Permeabilidade na Barreira Hematoencefálica; Caco2: Permeabilidade celular in vitro em células Caco2; HIA: Absorção Intestinal em Humanos; PPB (Plasma Protein Binding): Ligação às proteínas plasmáticas; IGPP: Inibição da Glicoproteína P.

Fonte: Autores (2025).

De acordo com as informações da plataforma PreADMET, pode-se classificar a penetração à barreira hematoencefálica da seguinte forma: valores acima de 2,0 - alta permeabilidade no Sistema Nervoso Central (SNC); entre 2,0 e 0,1- média permeabilidade no SNC; e menos de 0,1 – baixa permeabilidade no SNC. Assim, observa-se que a maioria dos compostos apresentaram valores de BBB acima de 2,0, o que evidencia uma alta capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BBB, do inglês *Blood Brain Barrier*). A barreira hematoencefálica (BBB) regula o transporte de substâncias para dentro e para fora do cérebro, dificultando a entrada de drogas no cérebro e a eficiência de várias terapias sistêmicas contra doenças cerebrais (Han, 2021).

O parâmetro HIA (Absorção Intestinal em Humanos) determina se uma substância pode ser bem absorvida no intestino; o programa trata a absorção como: mal absorvida (0 - 20%), moderadamente absorvidos (20 – 70%) e bem absorvidos (70 – 100%). A partir desses parâmetros, é possível observar que, dentre os compostos analisados, o ácido clorogênico, rutina e a miricitrina foram os únicos a não apresentarem boa probabilidade de absorção intestinal (Nunes *et al.*, 2020). A velocidade e a extensão com as quais um fármaco é absorvido podem variar de acordo com suas características físico-químicas e fatores relacionados à desintegração e dissolução, sendo que a dissolução e a permeação intestinal do fármaco podem limitar a absorção e, conseqüentemente, a ação terapêutica (Souza; Freitas; Storpirtis, 2007).

A maioria dos compostos, com exceção da quercetina (3,4129), apresentaram permeabilidade média, com valores entre 4 e 70 nm/seg (nanômetros por segundo) e nenhum deles teve uma alta permeabilidade (>70nm/seg), nas células Caco-2s, que são extraídas de adenocarcinoma de cólon humano, uma importante ferramenta para estudos de dissolução e permeação celular (Pierotte *et al.*, 2024; Souza; Freitas; Storpirtis, 2007). São utilizadas em experimentos com a finalidade de inferir sobre se substâncias com potencial terapêutico que tem a capacidade de interagirem com as células, no que concerne a absorção e permeabilidade (Lima *et al.*, 2024).

Já a PPB ((Plasma Protein Binding), ligação as proteínas plasmáticas, influencia na eficiência terapêutica de uma droga, sendo que as moléculas ligadas às proteínas plasmáticas permanecem como reservatórios, sendo liberadas à medida que as moléculas livres são metabolizadas, atingindo um equilíbrio, já as moléculas

que se ligam em porcentagem elevada às proteínas plasmáticas, como a maioria dos compostos secundários da *Campomanesia xanthocarpa*, de acordo com a Tabela 3, podem competir com outros fármacos que também se ligam fortemente às proteínas plasmáticas, sendo esse um dos mecanismos de interação de fármacos muito comum (Roberts; Pea; Lipman, 2013; Yacubian; Contreras-Caicedo; Ríos-Pohl, 2013).

No que diz respeito a glicoproteína P (GPP), esta atua como uma barreira fisiológica uma vez que expulsa toxinas e xenobióticos para fora das células presentes no intestino, fígado, rim, barreira hematoencefálica, cérebro e placenta, funcionando como uma bomba de efluxo, contribuindo para expulsão de muitos fármacos destes locais, inclusive desempenhando um papel fundamental na proteção do feto contra moléculas endógenas e exógenas, assim a inibição da GPP levar a um acúmulo de fármacos no interior de órgãos e demais locais anatômicos favorecendo a um quadro de intoxicação nestes locais, inclusive neurotoxicidade e teratogenicidade, por outro lado evita a expulsão de fármacos em locais que deveriam desempenhar seu efeito terapêutico (Araújo, 2015). Neste contexto verificou-se, de acordo com a Tabela 3, que cinco compostos secundários da *Campomanesia xanthocarpa* (alfa-Cadinol, biciclogermacreno, delta-Cadineno, isocariofileno e T-murolol) foram inibidores da GPP favorecendo a permanência destas substâncias no interior dos tecidos e órgãos.

A seguir, é disponibilizado as análises referentes as principais isoformas de citocromo P450 (CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 e CYP2D6) que metabolizam e que são inibidas pelos compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa*.

Tabela 4. Análise dos citocromos que são inibidos pelos compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa* e que metabolizam estes compostos, segundo a plataforma PreADMET

PARÂMETROS	Substrato do CYP3A4	Inibidor do CYP3A4	Inibidor do CYP2C19	Inibidor do CYP2C9	Substrato do CYP2D6	Inibidor do CYP2D6
MOLÉCULAS						
Ácido Cafeico	-	+	-	+	-	-
Ácido Clorogênico	-	+	+	+	-	-
Ácido Elágico	-	+	+	+	-	-
Ácido Gálico	-	+	+	+	-	-
Ácido Rosmarínico	-	+	-	+	-	-
Quercetina	-	+	+	+	-	-
Rutina	-	+	+	+	-	-

Teobromina	-	-	-	-	-	-
β -Carofileno	+	-	+	+	-	-
Epiglobulol	+	+	-	+	-	-
Espatulanol	+	+	-	+	-	-
Globulol	+	+	-	+	-	-
Linalol	+	+	-	+	-	-
Miricitrina	~	+	+	+	-	-
Alfa-Cadinol	+	-	-	+	-	-
Biciclogermacren o	+	-	-	+	-	-
Delta-Cadineno	+	-	+	+	-	-
Isocariofileno	+	-	+	+	-	-
T-Murolol	+	-	-	+	-	-

Legenda: [+] Inibidor/Substrato; [-] Não Inibidor/Não substrato; [~] Fraco.

Fonte: Autores (2025).

A isoforma CYP3A4 é a mais envolvida no processo de biotransformação de fármacos, sendo seguida pela isoforma CYP2D6, sendo que a inibição desta e de outras isoformas podem provocar interferências nos processos metabólicos de vários medicamentos, aumento os níveis plasmáticos desses fármacos, podendo gerar toxicidade pelo aumento do tempo de permanência do fármaco no organismo humano (Saravanakumar *et al.*, 2019; Silva Júnior; Sousa, 2025); já a indução iria proporcionar um aumento da velocidade de metabolização, o que culminaria na diminuição do efeito farmacológico, uma vez que o fármaco seria eliminado mais rapidamente (Costa *et al.*, 2023).

De acordo com a Tabela 4, nota-se que dentre os compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa*, a maioria são metabolizados pela CYP3A4, e todos, com exceção da teobromina, β -carofileno, alfa-cadinol, biciclogermacreno, delta-cadineno, isocariofileno e T-murolol, são inibidores dessa isoforma de citocromo, o que poderia inibir os processos de metabolização de outros fármacos administrados a um determinado indivíduo. Também observou-se que a maioria dos compostos secundários eram inibidores da CYP2C9, e que nenhum composto secundário era metabolizado pela isoforma CYP2D6 e nem exercia efeito inibitório sobre ela.

A seguir, analisou-se os dados toxicológicos dos compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa*, de acordo com a plataforma PreADMET, verificando-se o potencial carcinogênico em camundongos e ratos, além da inibição do gene hERG, que está relacionado com a capacidade de gerar arritmias.

Tabela 5. Dados toxicológicos dos compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa*, de acordo com a plataforma PreADMET

PARÂMETROS	Carcinogenicidade em camundongos	Carcinogenicidade em ratos	Inibição do hERG
MOLÉCULAS			
Ácido Cafeico	-	+	**
Ácido Clorogênico	-	-	**
Ácido Elágico	-	+	*
Ácido Gálico	-	+	*
Ácido Rosmarínico	-	+	**
Quercetina	-	+	**
Rutina	-	-	Ø
Teobromina	-	+	**
β-Carofileno	-	+	**
Epiglobulol	-	+	*
Espatulenol	+	+	*
Globulol	-	+	*
Linalol	-	-	*
Miricitrina	-	-	Ø
Alfa-Cadinol	-	-	*
Biciclogermacreno	+	+	**
Delta-Cadineno	+	+	**
Isocariofileno	-	+	**
T-Murolol	-	-	*

Legenda: [-] Negativo; [+] Positivo; [*] Risco Baixo; [**] Risco Médio; [***] Risco Alto; [Ø] Não Detectável.

Fonte: Autores (2025).

De acordo com os resultados apresentados, nenhum dos compostos secundários apresentaram risco alto de inibição do gene hERG, que é responsável por codificar a subunidade alfa do canal de potássio no miócito cardíaco, sendo esta inibição deste gene relacionada com o potencial de toxicidade cardíaca, principalmente associada ao prolongamento do intervalo QT, podendo levar a taquicardias e morte súbita (Jing *et al.*, 2015; Maior *et al.*, 2011).

Em relação ao potencial carcinogênico observou-se que, nenhum dos compostos, com exceção do espatulenol, biciclogermacreno e delta-cadineno, apresentou carcinogenicidade em camundongos, entretanto, quando trata-se dos ratos, todos apresentaram potencial de carcinogenicidade, exceto o ácido clorogênico, rutina, linalol, miricitrina, alfa-cadinol e T-murolol.

Em seguida apresenta-se os resultados do teste de AMES, que permite identificar a capacidade de uma molécula causar mutagenicidade a partir da utilização de cepas de *Salmonella typhimurium*, TA1535 e TA100. O teste ainda avalia o potencial de um metabólito de uma substância ser mutagênico, para isto o teste é realizado na presença da fração S9 (+S9), que é composta por um extrato de células hepáticas de roedores (Isika *et al.*, 2022; Marom; Ames, 1983; Tejs, 2008; OECD, 2020).

Tabela 6. Resultados do Teste de AMES in silico dos compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa*, segundo a plataforma PreADMET

PARÂMETROS MOLÉCULAS	TA1535 (-S9)	TA1535 (+S9)	TA100 (-S9)	TA100 (+S9)
Ácido Cafeico	+	+	+	-
Ácido Clorogênico	+	-	-	-
Ácido Elágico	-	+	-	-
Ácido Gálico	-	+	+	-
Ácido Rosmarínico	+	-	-	-
Quercetina	-	-	+	-
Rutina	-	-	-	-
Teobromina	+	+	+	+
β-Carofileno	-	-	-	-
Epiglobulol	-	-	-	-
Espatulanol	-	+	-	-
Globulol	-	+	-	-
Linalol	+	+	-	+
Miricitrina	-	-	-	-
Alfa-Cadinol	-	+	-	-
Biciclogermacreno	-	-	-	-
Delta-Cadineno	-	-	-	-
Isocariofileno	-	-	-	-
T-Murolol	-	+	-	-

Legenda: [-] Negativo; [+] Positivo.

Fonte: Autores (2025).

De acordo com as análises dos compostos secundários, verificou-se que a rutina, β-carofileno, epiglobulol, miricitrina, biciclogermacreno, delta-cadineno e isocariofileno não são mutagênicos e nem apresentam metabólitos mutagênicos para as cepas TA1535 e TA100, ou seja, não provocam mutações por substituições de pares de bases (Marom; Ames, 1983; Tejs, 2008). Em contrapartida, a teobromina e seus metabólitos demonstraram capacidade de induzir mutagenicidade em todas as

cepas testadas, podendo causar mutações por substituição de pares de bases. O ácido clorogênico e o ácido rosmarínico se apresentaram mutagênicos para a cepa TA 1535, já o ácido elágico, ácido gálico, epiglobulol, espatulenol, alfa-cadinol e T-murolool apresentaram mutagenicidade para seus metabólitos, para esta mesma cepa, indicando o potencial de causarem mutações por substituições de pares de bases.

Os compostos ácido cafeico, ácido gálico e quercetina se apresentaram mutagênicos para cepa TA100, contudo não apresentaram mutagenicidade para seus metabólitos, já o linalol não se apresentou mutagênico para esta mesma cepa, no entanto seus metabólitos se apresentaram mutagênicos.

Para verificar a toxicidade dos compostos, foram analisadas também: a DL₅₀ (Dose Letal 50), que está relacionada com a dose em que uma determinada substância é capaz de causar a morte de 50% de uma população teste (Silva Júnior e Sousa, 2025); a carcinogenicidade; a imunotoxicidade; a mutagenicidade; e a citotoxicidade, de acordo com a plataforma ProTox-3.

Tabela 7. Dados de toxicidade geral dos compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa*., de acordo com a plataforma ProTox-3

PARÂMETROS	DL ₅₀ (mg/Kg)	Carcinogenicidade (%)	Imunotoxicidade (%)	Mutagenicidade (%)	Citotoxicidade (%)
MOLÉCULAS					
Ácido Cafeico	2980	78*	50	98	86
Ácido Clorogênico	5000	68	99*	93	80
Ácido Elágico	2991	58*	75*	66	75
Ácido Gálico	2000	59*	81	84	90
Ácido Rosmarínico	5000	66	93*	85	90
Quercetina	159	68*	87	51*	99
Rutina	5000	91	98*	88	64
Teobromina	837	89	99	95	84
β-Carofileno	5300	70	54*	95	75
Epiglobulol	2000	69	87	75	89
Espatulenol	3900	61	52	79	91
Globulol	2000	69	87	75	89
Linalol	2200	64	99	95	82
Miricitrina	5000	50*	98*	71	93
Alfa-Cadinol	2830	66	69*	91	87
Biciclogermacreno	5300	72	71	79	74
Delta-Cadineno	4390	75	66	68	69
Isocariofileno	5300	70	54*	95	75
T-Murolool	2830	66	69*	91	87

Legenda: [*] Ativo; DL₅₀: Dose Letal para 50% de uma população teste, em mg/Kg.

Fonte: Autores (2025).

No geral, todos os compostos apresentaram uma DL₅₀ elevada, o que contribuiu para uma menor toxicidade dos compostos. Segundo Konan et al. (2022), a DL₅₀ (quando determinada por via oral) com valores entre 50 e 500 mg/kg classifica o composto como de toxicidade moderada, como podemos observar com a quercetina, que apresentou a menor DL₅₀ (159 mg/kg). Contudo, valores de DL₅₀ entre 500 e 5000 mg/kg classificam os compostos como pouco tóxicos, e valores de 5000 a 15.000 mg/kg os classificam como quase não tóxicos, como podemos observar com o β -carofileno, biciclogermacreno e isocariofileno, que apresentaram DL₅₀ de 5300 mg/kg.

Em relação ao potencial carcinogênico dos compostos secundários da *Campomanesia xanthocarpa*, verificou-se que, dentre os compostos analisados, a maioria não apresentou risco para esse potencial, sendo que cinco compostos secundários apresentaram potencial carcinogênico: ácido cafeico, ácido elágico, ácido gálico, quercetina e miricitrina.

O potencial de imunotoxicidade, ou seja, a capacidade de gerar toxicidade ao sistema imunológico, foi identificado para os seguintes compostos: ácido clorogênico, elágico, rosmarínico, rutina, β -carofileno, miricitrina, alfa-cadinol, isocariofileno e T-murolool. Com exceção da quercetina, todos os demais compostos não apresentaram potencial mutagênico — que se refere à possibilidade de os compostos gerarem mutações no organismo humano — e nenhum dos compostos apresentou potencial de citotoxicidade, o que permite inferir que não são capazes de gerar danos às células.

Dentre todos os compostos secundários da *Campomanesia xanthocarpa*, teobromina, epiglobulol, espatulenolol, globulol, linalol, biciclogermacreno e delta-cadineno foram os que não apresentaram nenhuma probabilidade de atividade tóxica para os parâmetros de cardiotoxicidade, imunotoxicidade, mutagenicidade e citotoxicidade.

Tabela 8. Dados de toxicidade, em órgãos e sistemas, dos compostos secundários das folhas da *Campomanesia xanthocarpa*, de acordo com a plataforma ProTox-3

PARÂMETROS	Hepatotoxicidade (%)	Neurotoxicidade (%)	Nefrotoxicidade (%)	Toxicidade Respiratória (%)	Cardiotoxicidade (%)
MOLÉCULAS					
Ácido Cafeico	57	83	59*	59	97
Ácido Clorogênico	72	89	56*	57*	99
Ácido Elágico	83	91	58*	84*	76
Ácido Gálico	61	88	69*	52*	89
Ácido Rosmarínico	62	88	64*	54	69
Quercetina	69	89	62*	83*	99
Rutina	80	89	77*	63*	98
Teobromina	92	96*	73	71*	98
β-Carofileno	80	51	92	63	81
Epiglobulol	77	66	86	60*	84
Espatulol	86	58	90	69*	85
Globulol	77	66	86	60	84
Linalol	76	62	87	99	75
Miricitrina	73	90	68*	82*	51*
Alfa-Cadinol	82	50	93	75*	85
Biciclogermacreno	83	58	92	52	89
Delta-Cadineno	82	50	90	71	84
Isocariofileno	80	51	92	63	81
T-Murolol	82	50	93	75*	85

Legenda: [*] Ativo.

Fonte: Autores (2025).

Em relação à toxicidade em órgãos e sistemas, nenhum dos compostos avaliados apresentou hepatotoxicidade. Essa condição, segundo Faludi et al. (2017), é um dos principais efeitos adversos associados ao uso de estatinas e fibratos — fármacos de primeira escolha para o tratamento das dislipidemias, caracterizadas, respectivamente, pelo aumento do LDL-colesterol e dos triglicerídeos.

A maioria dos compostos secundários da *Campomanesia xanthocarpa* não apresentou potencial para neurotoxicidade, com exceção da teobromina. Em relação à nefrotoxicidade, foi identificado potencial tóxico em oito compostos: ácido cafeico, ácido clorogênico, ácido elágico, ácido gálico, ácido rosmarínico, quercetina, rutina e miricitrina. Quanto à toxicidade respiratória, a maioria dos compostos também não apresentou risco. Por fim, todos os compostos secundários foram considerados não cardiotoxícos, exceto a miricitrina, embora a probabilidade desse efeito ocorrer seja baixa.

4. Conclusão

Alguns compostos secundários presentes nas folhas de *Campomanesia xanthocarpa* apresentaram probabilidade de interação com alvos moleculares relacionados à dislipidemia e à proteção cardiovascular, como a HMG-CoA redutase, os receptores PPAR (α , δ e γ) e os receptores canabinoides do tipo 2 (CB2), especialmente o β -carofileno e o isocariofileno que tiveram uma maior probabilidade de interagirem com os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos e com os receptores canabinoides tipo 2.

A maioria dos compostos apresentou características físico-químicas favoráveis ao uso por via oral, estando de acordo com a Regra de Lipinski. No que diz respeito às propriedades farmacocinéticas, observou-se que a maioria apresenta boa absorção intestinal em humanos e é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. Além disso, a maior parte dos compostos é metabolizada pela CYP3A4 e atua como inibidora dessa isoforma do citocromo P450, o que aumenta o risco de interações medicamentosas. No entanto, nenhum dos compostos analisados se mostrou substrato ou inibidor da isoforma CYP2D6.

Em relação à toxicidade a maioria dos compostos apresentou potencial carcinogênico em ratos, risco médio de potencial arritmogênico, contudo os compostos rutina, β -carofileno, epiglobulol, miricitrina, biciclogermacreno, delta-cadineno e isocariofileno, e os seus metabólitos, não se apresentaram mutagênicos para as cepas TA1535 e TA100, ou seja, não provocam mutações por substituições de pares de bases, no entanto a teobromina e seus metabólitos demonstraram capacidade de induzir mutagenicidade em todas as cepas testadas.

De modo geral, todos os compostos apresentaram valores elevados de DL_{50} , indicando baixa toxicidade. Dentre eles, o β -carofileno, o biciclogermacreno e o isocariofileno demonstraram o menor potencial de toxicidade em relação à letalidade. Uma das principais vantagens dos compostos secundários analisados é a ausência de hepatotoxicidade — um dos principais efeitos adversos associados ao uso de estatinas.

Todos os compostos secundários analisados não apresentaram potencial de cardiotoxicidade, com exceção da miricitrina. Além disso, a maioria dos compostos não demonstrou potencial para causar neurotoxicidade ou toxicidade respiratória.

Dentre todos os compostos secundários analisados, a teobromina, o epiglobulol, o espatulenolol, o globulol, o linalol, o biciclogermacreno e o delta-cadineno foram os que não apresentaram probabilidade de causar cardiotoxicidade, imunotoxicidade, mutagenicidade ou citotoxicidade.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, A. P. L. M. G. de. O papel da glicoproteína-P nas interações fármaco-fármaco. 2015. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10284/5156>. Acesso em: 30 mar. 2025.

BARROS, A. et al. Potencial inibitório do ácido elágico sobre a formação do complexo keap1-Nrf2: implicações terapêuticas em doenças crônico-degenerativas. Repositório Digital UNIP. Disponível em: <https://repositorio.unip.br/journal-of-the-health-sciences-institute-revista-do-instituto-de-ciencias-da-saude/potencial-inibitorio-do-acido-elagico-sobre-a-formacao-do-complexo-keap1-nrf2-implicacoes-terapeuticas-em-doencas-cronico-degenerativas/>. Acesso em: 14 fev. 2024.

BATISTA, G. de A. P. et al. Estudo prospectivo, duplo cego e cruzado da *Camellia sinensis* (chá verde) nas dislipidemias. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 93, n. 2, p. 128–134, ago. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. *A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos*. Brasília: MS, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. *Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

COSTA, D. A. da. Otimização da extração de compostos fenólicos com atividade antioxidante das folhas da *Campomanesia xanthocarpa* O. Berg. (Myrtaceae). 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco, 2023.

COSTA, J. R. da S. et al. Potential drug interactions between RENISUS medicinal plants and HIV antiretroviral therapy drugs. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 7, p. e18912742636, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i7.42636. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/42636>. Acesso em: 30 mar. 2025.

DIAS, J. V. dos S. et al. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em Crianças. *Episteme Transversalis*, v. 14, n. 3, p. 200–208, dez. 2023. Disponível em:

<http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/episteme/article/view/3041>. Acesso em: 14 fev. 2024.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, n. 2, p. 1–76, ago. 2017.

GARCÍA-GIUSTINIANI, D.; STEIN, R. Genética das dislipidemias. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 106, n. 5, p. 434-438, 2016.

HAN, L. Modulação da barreira hematoencefálica para administração de medicamentos ao cérebro. *Pharmaceutics*, [S.l.], v. 13, n. 12, p. 2024, 27 nov. 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13122024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8708282/>. Acesso em: 1 maio 2025.

HASHIESH, H. M. et al. Targeting the CB₂ receptor to delay progression of cardiovascular diseases. In: HASHIESH, Hebaallah Mamdouh et al. *Medicinal usage of cannabis and cannabinoids*. 1. ed. [S.l.]: Elsevier, 2023. cap. 15, p. 171-182. DOI: [10.1016/B978-0-323-90036-2.00036-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90036-2.00036-3).

ISIKA, D. K. et al. Synthesis, biological and computational studies of flavonoid acetamide derivatives. *RSC Advances*, v. 12, n. 16, p. 10037–10050, 2022. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2022/ra/d2ra01375d>. Acesso em: 9 maio 2024.

JING, Y. et al. In silico prediction of hERG inhibition. *Future Medicinal Chemistry*, v. 7, n. 5, p. 571–586, 2015. DOI: 10.4155/fmc.15.18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25921399/>. Acesso em: 3 maio 2025.

KATAOKA, V. M. F.; CARDOSO, C. A. L. Avaliação do perfil cromatográfico obtido por CLAE-DAD e da atividade antioxidante das folhas de espécies *Campomanesia sessiliflora* (O. Berg) Mattos e *Campomanesia xanthocarpa* O. Berg. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v. 15, n. 1, p. 121–129, 2013.

KAVALEK, R. L. Perfil fitoquímico e efeitos inibitórios de extratos das folhas de *Campomanesia xanthocarpa* obtidos por meio das extrações enzimática e por ultrassom: estudos *in sílico* e *in vitro*. 2022. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Universidade do Estado de Santa Catarina, Pinhalzinho, 2022.

KLASSA, B. et al. Avaliação do efeito do alho (*Allium sativum* L.) sobre o colesterol plasmático em coelhos com hipercolesterolemia induzida. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v. 15, n. 4, p. 557–565, 2013.

KONAN, A. M. L. et al. *Phytochemical screening and toxicity assessment of Imperata cylindrica* (L.) P. Beauv. (Poaceae) raw extracts with Brine Shrimp (*Artemia salina*) lethality assay. **Journal of Biosciences and Medicines**, v. 10, p. 153-171, 2022. Disponível em: <https://www.scirp.org/journal/jbm>. Acesso em: 3 maio 2025.

KUJAWSKI, J. et al. *The log P parameter as a molecular descriptor in the computer-aided drug design – an overview*. **Computational Methods in Science and Technology**, Poznań, v. 18, n. 2, p. 81–88, 2012.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 64, p. 4–17, 2012. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>. Acesso em: 27 set. 2024.

LIRA NETO, J. C. G. et al. Frequency and factors associated with dyslipidemia among people with type 2 Diabetes Mellitus / Frequência e fatores associados à dislipidemia entre pessoas com diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online*, Rio de Janeiro, v. 14, p. e11014, 2022. DOI: 10.9789/2175-5361.rpcfo.v14.11014. Disponível em: <https://seer.unirio.br/cuidadofundamental/article/view/11014>. Acesso em: 3 fev. 2024.

LIU, Y. et al. The role of PPAR- δ in metabolism, inflammation, and cancer: many characters of a critical transcription factor. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 11, p. 3339, 2018. DOI: 10.3390/ijms19113339. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms19113339>. Acesso em: 15 abr. 2025.

MAIOR, A. S. et al. Canais iônicos de potássio associados à síndrome do QT longo adquirido. *Revista Brasileira de Cardiologia*, Uberaba - MG, v. 24, n. 1, p. 42–51, jan./fev. 2011. Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2011_01/a_2011_v24_n01_05alex.pdf. Acesso em: 26 ago. 2024.

MARON, D. M.; AMES, B. N. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutation Research*, v. 113, n. 3–4, p. 173–215, maio 1983. DOI: 10.1016/0165-1161(83)90010-9.

MESSINA, D. et al. Efecto hipolipemiante del consumo de mate en individuos dislipidémicos. *Nutrición Hospitalaria*, Madrid, v. 31, n. 5, p. 2131–2139, mayo 2015. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000500029&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 13 fev. 2024. DOI: 10.3305/nh.2015.31.5.8386.

MIRANDA, H. A. et al. Rabdomiólise como efeito adverso ao uso de estatinas: uma revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*, [S. l.], v. 4, p. 14621–14635, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n4-053. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61348>. Acesso em: 12 fev. 2024.

NASCIMENTO, K. S. D. S. et al. Análise *in silico* do complexo proteína-ligante pelo método de docking molecular e MFCC. *Educação, Ciência e Saúde*, v. 8, n. 2, 2022. Disponível em: <https://periodicos.ces.ufcg.edu.br/periodicos/index.php/99cienciaeducacaosaude25/article/view/434>. Acesso em: 12 fev. 2024.

NASCIMENTO, R. F. do. Avaliação da atividade gastroprotetora do ácido rosmarínico em modelos animais. 2016. 145 f. Dissertação (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). *Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Paris: OECD Publishing, 2020.

PAZ LIMA, I. *et al.* Estudo *in silico* da modulação molecular dos galatos de epigallocatequina, epicatequina do chá verde (*Camellia sinensis*) e sua relação com alvos moleculares na doença de Alzheimer. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 1–23, 2024. DOI: 10.61164/rnm.v12i2.3082.

Disponível em:

<https://revista.unipacto.com.br/index.php/multidisciplinar/article/view/3082>. Acesso em: 19 fev. 2025.

PEDROSO, R. dos S.; ANDRADE, G.; PIRES, R. H. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 31, n. 2, p. e310218, 2021.

PIEROTTE, I. C. *et al.* Evaluation of intestinal permeability of the antifungal compound PD76: comparison of *in silico* platforms and *in vitro* assay in Caco-2 cell model. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 35, n. 7, p. e20240011, 2024.

PINHEIRO, R. B. dos S. *et al.* Análise *in silico* do perfil farmacocinético e toxicológico do complexo tioglicolato de Zinco II [Zn(ATG)₂(OH)₂]. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v. 6, p. e44711629430, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i6.29430. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/29430>. Acesso em: 12 fev. 2024.

QUEIROZ, J. M. F. *et al.* Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), caracterização, diagnóstico e tratamento. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v. 14, p. e120121444602, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i14.44602. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/44602>. Acesso em: 14 fev. 2024.

REGGINATO, A. *et al.* Antidiabetic and hypolipidemic potential of *Campomanesia xanthocarpa* seed extract obtained by supercritical CO₂. *Brazilian Journal of Biology*, v. 81, n. 3, p. 621–631, jul. 2021.

REZENDE, R. B.; RABI, L. T. Compostos bioativos da gabioba (*Campomanesia xanthocarpa* O. Berg.) e suas atividades biológicas e farmacológicas / Bioactive composites of gabioba (*Campomanesia xanthocarpa* O. Berg.) and their biological and pharmacological activities. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 4, n. 6, p. 25089–25097, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n6-119. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/39609>. Acesso em: 28 ago. 2024.

ROBERTS, J. A.; PEA, F.; LIPMAN, J. A relevância clínica das alterações de ligação às proteínas plasmáticas. *Clinical Pharmacokinetics*, [S.l.], v. 52, n. 1, p. 1-8, jan. 2013. DOI: 10.1007/s40262-012-0018-5. Acesso em: 1 maio 2025.

SÁ, A. C. M. G. N. et al. Prevalence and factors associated with self-reported diagnosis of high cholesterol in the Brazilian adult population: National Health Survey 2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 31, spe1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/SS2237-9622202200002.especial>. Acesso em: 28 abr. 2025.

SILVA JUNIOR, A.U.R. E; DE SOUSA, J.A. Desenvolvimento *in silico* de moléculas análogas ao diazepam e estudo comparativo dos parâmetros farmacológicos e toxicológicos. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 1–18, 2025. DOI: 10.61164/remunom.v1i1.3334. Disponível em: <https://revista.unipacto.com.br/index.php/multidisciplinar/article/view/3334>. Acesso em: 30 mar. 2025.

SAMPAIO, A. F. S. et al. Ocorrência de dislipidemias e fatores associados em adultos: um estudo de prevalência. *Ciência, Cuidado e Saúde*, v. 21, e61734, 2022. Disponível em: http://www.revenf.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-38612022000100229&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 3 fev. 2024.

SANT'ANNA, L. S. et al. Chemical composition and hypotensive effect of *Campomanesia xanthocarpa*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, ID 1591762, 11 p., 2017.

SARAVANAKUMAR, A. et al. Physicochemical properties, biotransformation, and transport pathways of established and newly approved medications: a systematic review of the top 200 most prescribed drugs vs. the FDA-approved drugs between 2005 and 2016. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 58, p. 1281–1294, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00750-8>. Acesso em: 20 ago. 2024

SOUSA, J. A. et al. Anti-hyperlipidemic effects of *Campomanesia xanthocarpa* aqueous extract and its modulation on oxidative stress and genomic instability in Wistar rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, v. 82, n. 18, p. 1009–1018, 2019. DOI: 10.1080/15287394.2019.1683925.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 515–527, out./dez. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/CX75rt6ySTq89KYVwN7LCwJ/>. Acesso em: 1 maio 2025.

SOUZA, P. G. de; OLIVEIRA, V. A. de. Correlação entre alterações nos parâmetros bioquímicos e hematológicos e as dislipidemias. In: CONGRESSO INTERNACIONAL EM SAÚDE, 2023. Disponível em: <https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/conintsau/article/view/23005>. Acesso em: 14 fev. 2024.

TAVARES, V.; HIRATA, M. H.; HIRATA, R. D. C. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ): estudo molecular na homeostase da glicose,

metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 4, p. 526–533, jun. 2007.

TEJS, S. The Ames test: a methodological short review. *Environmental Biotechnology*, v. 4, n. 1, p. 7–14, 2008.

VALLILO, M. I. et al. Composição química dos frutos de *Campomanesia xanthocarpa* Berg-Myrtaceae. *Food Science and Technology*, v. 28, p. 231–237, dez. 2008.

YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. *Tratamento medicamentoso das epilepsias*. São Paulo: Leitura Médica Ltda., 2014.