

CAPÍTULO 51

AVALIAÇÃO *in silico* DO POTENCIAL FARMACOLÓGICO DE COMPOSTOS FENÓLICOS ISOLADOS DE

Anacardium occidentale L.

In silico EVALUATION OF THE PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF PHENOLIC COMPOUNDS ISOLATED FROM

Anacardium occidentale L.



Déborah Alexiely Corrêa Costa ¹
Wálíce Rans da Silva Padilha ²
Ivaneide de Sousa Oliveira ³
Paulo Ricardo de Souza Melo ⁴
Jaqueline Nascimento Gonçalves ⁵
Rayana Franciele Lopes Paz ⁶
Maria Fani Dolabela ⁷

¹ Graduanda em Farmácia. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0006-1718-5904>.
E-mail: deborah.costa@ics.ufpa.br

² Farmacêutico graduado. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0001-3887-0541>

³ Graduanda em Farmácia. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0002-6300-9056>.

⁴ Mestre em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-7258-9203>.

⁵ Graduanda em Farmácia. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID <https://orcid.org/0009-0008-8509-8778>.

⁶ Graduanda em Farmácia. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID <https://orcid.org/0009-0009-6465-7371>.

⁷ Doutora em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-5804>.

RESUMO

O cajueiro (*Anacardium occidentale* L.), popularmente utilizado na produção de alimentos, possui diversas propriedades medicinais que incluem ação anti-inflamatória, anti-hipertensiva, antimicrobiana, prevenção de lesões gástricas e atividade hepatoprotetora. Portanto, uma melhor elucidação do potencial biológico de compostos presentes na espécie faz-se necessário. Dessa forma, buscou-se avaliar as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas, atividade biológica e toxicidade de cinco moléculas isoladas da planta *A. occidentale* L. As moléculas selecionadas foram os ácidos anacárdicos A, B, C e D, derivados do ácido salicílico, e a agatisflavona E, um biflavonoide presente no extrato da planta. As simulações *in silico* revelaram que os compostos A, B, C e D apresentaram atividades biológicas próximas. Ainda, os compostos A, B, C e D são viáveis para o desenvolvimento de novos fármacos, apresentando alta absorção intestinal e distribuição na barreira hematoencefálica. Por outro lado, o composto E, apesar de suas atividades anticâncer promissoras, apresentou desafios em sua absorção e permeabilidade. Todos os compostos demonstraram toxicidade para organismos marinhos, com o composto D sendo identificado como mutagênico e carcinogênico. Assim, os compostos A, B, C e D se destacam como promissores para pesquisas mais robustas, enquanto o composto E requer mais estudos para investigar suas limitações.

Palavras-chave: *Anacardium*. Simulação por Computador. Compostos Fenólicos.

ABSTRACT

Introduction: The cashew tree (*Anacardium occidentale* L.), popularly used in food production, has several medicinal properties that include anti-inflammatory, antihypertensive, antimicrobial action, prevention of gastric injuries and hepatoprotective activity, with the leaves and bark being widely used. In this context, the evaluation of compounds present in its composition gains prominence. **Objective:** to evaluate the physicochemical, pharmacokinetic properties, biological activity and toxicity of five molecules isolated from the plant *A. occidentale* L. **Results and Discussion:** The molecules selected were anacardic acids A, B, C and D, derived from salicylic acid, and agatisflavone E, a biflavonoid present in the plant extract. In silico simulations revealed that compounds A, B, C and D presented similar biological activities. Furthermore, compounds A, B, C and D are viable for the development of new drugs, presenting high intestinal absorption and distribution across the blood-brain barrier. On the other hand, compound E, despite its promising anticancer activities, presented challenges in its absorption and permeability. All compounds demonstrated toxicity to marine organisms, with compound D being identified as mutagenic and carcinogenic. **Conclusion:** Thus, compounds A, B, C and D stand out as promising for more robust research, while compound E requires further studies to investigate its limitations.

Keywords: Anacardium. Computer Simulation. Phenolic Compounds.

1. INTRODUÇÃO

Anacardium occidentale L., conhecido popularmente como cajueiro, pertence à família Anacardiaceae, sendo natural do nordeste brasileiro, mas é cultivado por todo o mundo (Carvalho *et al.*, 2011, p. 730). O caju é constituído pelo pedúnculo e pela castanha (Mendes, 2019, p. 16), utilizados na produção de produtos alimentícios, como sucos e geleias, e as folhas e casca do cajueiro são utilizados, e, principalmente, na medicina popular, atuando como anti-inflamatórios, anti-hipertensivo e antimicrobianos (Carvalho *et al.*, 2011, p. 731).

No extrato das folhas de *A. occidentale* foram isolados flavonoides, como mistura de quercetina 3-*O*-rutinosídeo + quercetina 3-*O*-ramnosídeo, agatisflavona (Ajileye *et al.*, 2015, p. 249). Além desses, é relatado a presença de ácidos anacárdicos, cardol e cardanol no líquido da casca da castanha de caju (De Lima *et al.*, 2008, p. 812).

Além disso, um estudo realizado com a casca do caule de *A. occidentale* isolou, na fração hexânica misturas de palmitato + oleato + linoleato, de sitosterol + estigmasterol e 3-*O*- β -D-galactopiranosídeo do sitosterol + 3-*O*- β -D-galactopiranosídeo do estigmasterol. Na fração de acetato de etila houve isolamento de mistura de catequina + epicatequina (Chaves, *et al.*, 2010, p. 109).

O uso do extrato hidroetanólico de folhas de *Anacardium occidentale* preveniu lesões gástricas, devido a presença de glicosídeos de quercetina, um dos flavonoides encontrados no extrato (Konan & Bacchi., 2007, p. 240). Além disso, o extrato

metanólico da espécie também se mostrou eficaz ao agir como hepatoprotetor (Ikyembe, Pwavodi, Agbon, *et al.*, 2014, p. 124).

Os ácidos anacárdicos presentes na espécie são responsáveis por grande parcela das atividades biológicas atribuídas às espécies e estão presentes em cerca de 90% na constituição do líquido da castanha de caju (Correia, David & David, 2006, p. 1293) e além dessa, também são encontrados nas folhas, casca e pedúnculo do caju (Souza *et al.*, 2017, p. 6). Esses compostos estão amplamente relacionados com atividades antibacterianas, antifúngicas e antitumorais (Correia, David & David, 2006, p. 1293). Além desse, os flavonoides são metabólitos também encontrados na espécie, e são amplamente reconhecidos pela sua capacidade antioxidante (Alves, *et al.*, 2007, p. 2), em especial o biflavonoide agatisflavona, o qual apresenta atividades de neuroproteção, antiviral, antiprotozoário e hepatoprotetor (De Amorim, 2018, p. 6).

Dessa forma, o presente estudo buscou avaliar as propriedades físico-químicas, farmacocinética, atividade biológica e toxicidade de compostos fenólicos –flavonoides e derivados do ácido salicílico - isolados de *Anacardium occidentale* L., a fim de ampliar o entendimento sobre o potencial terapêutico e o perfil de segurança desses compostos.

2. METODOLOGIA

2.1 PROGRAMAS UTILIZADOS

Para a realização das previsões foi utilizado o Software *on-line Marvin JS* para realizar o desenho estrutural das moléculas selecionadas, o servidor *ADMETlab* para as previsões farmacocinéticas, o *PASS online* foi utilizado para previsão da atividade biológica de cada um dos compostos e o *PreADMETox* utilizado para verificação da toxicidade frente a organismos marinhos, dose letal de 50% (DL50%), previsão da mutagenicidade e carcinogenicidade.

2.2 SELEÇÃO DAS MOLÉCULAS

As moléculas foram selecionadas após um levantamento na literatura nas bases de dados Periódicos Capes, *Pubmed* e *Science direct*, no qual se avaliou os principais compostos isolados da espécie e baseando-se na grande presença nos extratos e no potencial farmacológico foram selecionados os compostos fenólicos: flavonoides e derivados do ácido salicílico.

2.3 PREDIÇÕES

A avaliação do perfil físico-químico das moléculas foi realizada por meio do servidor online PreADME, e a seleção dos dados e interpretação foi baseada na “regra dos 5” de Lipinski, que serve de parâmetro para a verificar a viabilidade de novos fármacos, levando em consideração a solubilidade e permeabilidade dos compostos, onde são avaliados a massa molar (MM), coeficiente de partição (LogP), solubilidade e número doadores de Ligação de Hidrogênio (nDLH) e aceptadores de Ligação de Hidrogênio (nALH). Para isso, adota-se os seguintes critérios: $MM \leq 500$ kDa; Log P seja ≤ 5 ; nALH seja ≤ 10 , nDLH seja ≤ 5 (Lipinski, 1997). Além disso, a solubilidade das substâncias em meio aquoso quando menor que 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ são classificadas como baixa; entre 10 e 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, solubilidade moderada; e quando maior que 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, alta solubilidade (LIPINSKI, 2000).

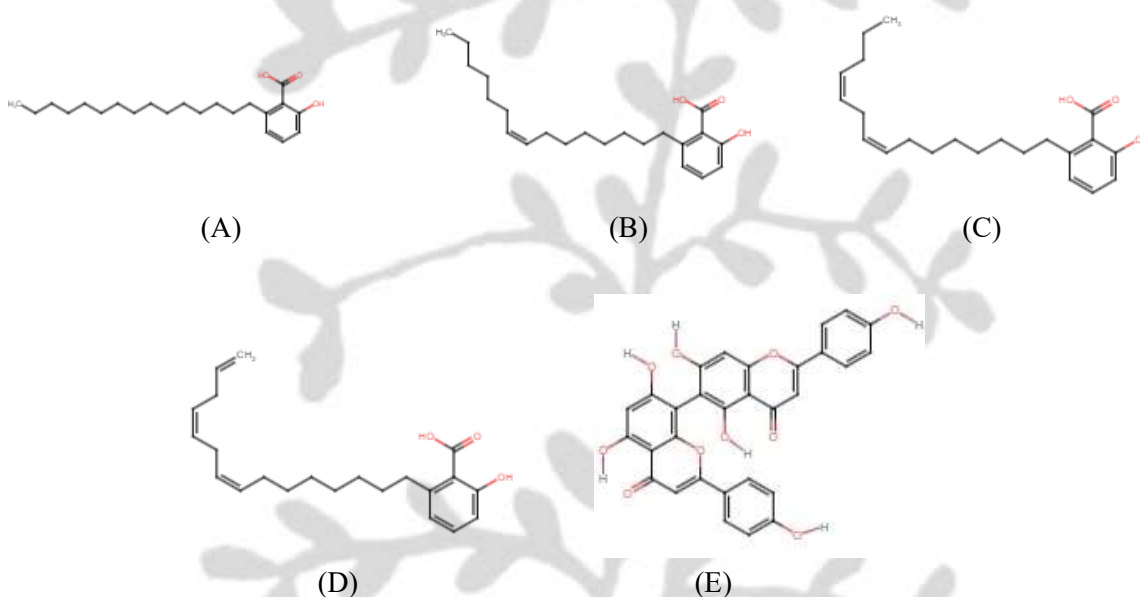
Para a predição farmacocinética os compostos também foram submetidos em *Smiles* ao programa *ADMETlab* o e os valores apresentados no programa foram avaliados. Para absorção o programa utiliza modelos in vivo de células Caco2, MDCK e células intestinais humanas; quando se avalia a distribuição o programa leva em consideração as proteínas plasmáticas, principalmente albumina, e a barreira hematoencefálica; quando se avalia o metabolismo de primeira passagem (inibição e substrato), o programa avalia principalmente a superfamília do citocromo P450. Para a atividade biológica os compostos foram submetidos em *Smile* ao *PASS online* e foi utilizado como critério a probabilidade de atividade biológica maior que 70% ($Pa \geq 7$). O programa possui um vasto banco de dados que faz análises baseadas em estrutura-atividade, além de fornecer parâmetros de toxicidade e reações adversas.

As estruturas foram submetidas ao PreADMETox para previsão da toxicidade aguda em algas, crustáceos *Daphnia sp.* e peixes *Medaka*, sendo considerado: para algas, valores $< 1\text{mg}/\text{L}$, é classificada como tóxica, quando $> 1\text{mg}/\text{L}$, atóxica ou de baixa toxicidade (COSTA *et al.*, 2008). Para peixes *Medaka*, é tóxico ao causar a morte dos organismos em concentrações $\leq 100\text{mg}/\text{L}$ e não tóxico quando $> 100\text{mg}/\text{L}$ (ZUCKER; JOHNSON, 1985). Em *Daphnia magna*, tóxico quando $< 0,22 \mu\text{g}/\text{mL}$ e atóxico quando $> 0,22 \mu\text{g}/\text{mL}$ (GUILHERMINO, 2000).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a revisão da literatura foram selecionadas 5 (cinco) moléculas: ácido anacárdico I (A), ácido anacárdico II (B), ácido anacárdico III (C), ácido anacárdico IV (D) e agatisflavona (E). Os 4 (quatro) tipos de ácido anacárdico são compostos fenólicos derivados do ácido salicílico (Mendes, 2019, p. 22). Os tipos de ácido anacárdico são muito semelhantes, diferenciando-se somente pelo tamanho das cadeias ligadas ao anel aromático, o que justamente é responsável pelas atividades biológicas distintas que cada um possui (Mendes, 2019, p. 22). Além disso, a agatisflavona (E) é um biflavonoide – também é um composto fenólico- muito relatado sua presença no extrato de *A. occidentale* (Chaves, *et al.*, 2022).

Figura 1. Moléculas isoladas de *Anacardium occidentale* L.



Fonte: Autoria própria (2024)

Legenda: A: Ácido anacárdico I; B: Ácido anacárdico II; C: Ácido anacárdico III; D: Ácido anacárdico IV; E: Agatisflavona.

A predição físico-química levou em consideração da “regra dos 5” de Lipinski, o qual estabelece parâmetros para avaliação da solubilidade e da permeabilidade dos compostos analisados (Lipinski, *et al.*, 2012, p. 6), a fim de se estabelecer compostos com alto potencial para elaboração de medicamentos (Lipinski *et al.*, 2000, p. 235).

A tabela 1 apresenta o resultado das predições, nos quais pode-se destacar que todas as moléculas apresentaram violações na regra dos 5, sendo A, B, C e D com apenas uma violação e E com três – o que está no limite do aceitável-, e todas elas possuem violação no LogP (coeficiente de partição octanol-água ou lipofilicidade) em comum, as quais todas estão com valor acima 5, o que implica diretamente na absorção e biodisponibilidade desses compostos, pois este é utilizado para determinar o grau de lipofilicidade das moléculas (Vraka, et al., 2017, p. 8), que nesse caso houve um pequeno desvio do que é considerado aceitável. Entretanto, todas as moléculas apresentaram uma taxa bem menor de solubilidade em meio aquoso em comparação ao meio lipofílico, evidenciando que esses compostos tendem a ser mais solúveis em meios lipídicos.

Além disso, a molécula E apresenta mais de 5 doadores de hidrogênio, o que evidencia problemas na permeabilidade na membrana (Lipinski, *et al.*, 2012, p. 6). Como 3 (três) parâmetros da molécula E estão fora da faixa estabelecida, esse composto pode apresentar má absorção e permeabilidade.

Tabela 1. Predição de propriedade físico-química de isolados de *A. occidentale* L.

REGRA DOS 5 DE LIPINSKI						
Molécula	MM (g/mol)	LogP	HBA	HBD	Solubilidade (µg/mL)	R05
A	348,527	6,724	2	2	2,276	1
B	346,511	6,5	2	2	1,101	1
C	344,495	6,276	2	2	0,73	1
D	342,479	6,052	2	2	0,511	1
E	538,464	5,134	10	6	1,707	3

Fonte: Autoria própria (2024)

Legenda: A- Ácido anacárdico 1; B- Ácido anacárdico 2; C- Ácido anacárdico 3, D- Ácido anacárdico 4; E- Agatisflavona.

Parâmetros avaliados: Massa Molecular (MM): ≤500kDa; Solubilidade em meio aquoso: <10 µg/mL: Baixa solubilidade; 10–60 µg/mL: Solubilidade moderada; >60 µg/mL: alta solubilidade; Aceitadores de Ligação de Hidrogênio (HBA): ≤10; Doadores de Ligação de Hidrogênio (HBD): ≤5; e Log P ≤5; R05: “número de violações na regra dos 5”.

Como apresentado na tabela 2 todas as moléculas apresentaram alta absorção intestinal e a alta distribuição na barreira hematoencefálica (>2) apenas nas moléculas A, B, C e D. A molécula E apresentou baixa distribuição na barreira hematoencefálica (BHE), o que pode ser explicado pelo seu alto peso molecular (tabela 1).

Além disso, a permeabilidade em células MDCK foi mediana (A, B, C e D), outro fator que pode explicar a possível permeabilidade na BHE, pois essas células foram relatadas em um estudo com seu uso para a triagem de compostos que possam penetrar na BHE, demonstrando que os compostos permeáveis nessas células possuem

grande potencial de permeabilidade na BHE (Wang, *et al.*, 2005, p. 356). A molécula E apresentou baixa absorção nas células MDCK, podendo ser explicado pelos baixos padrões de permeabilidade da análise físico-química (Tabela 1), como o peso molecular, e doadores de hidrogênio, o que corrobora com o baixo valor de distribuição na BHE apresentado.

Em relação a absorção em células Caco-2, as quais são utilizadas para avaliar a provável absorção oral/gastrointestinal (Awortwe, Fasinu, Rosenkraz, 2014, p. 1), os compostos apresentaram valores medianos (A-E), contribuindo com os resultados de absorção intestinal, nos quais todos os compostos apresentaram resultados altos. Além disso, todas apresentaram alta permeabilidade cutânea, sendo o composto E, mesmo sendo considerado alto, apresentou menor resultado, o que pode ser explicado pelos seus fatores físico-químicos.

Quanto ao metabolismo de primeira passagem, as moléculas B, C e D teoricamente sofrem metabolização por parte da família citocromo P450, principalmente isoforma CYP 2C9 e 2C19. A molécula E parece ser a única a inibir a isoforma mais comum CYP 3A4. Pode-se dizer que ao se inibir um número maior de isoformas, maior será a interação dessas moléculas com outros fármacos, podendo desencadear reações adversas ou redução do efeito farmacológico de fármacos que possuem inibição/substrato na mesma subfamília de CYP450, devido a competição pelo sítio (Souza, da Silva Luz & Araújo, 2022, p. 5).

Tabela 2. Predição de propriedade farmacocinética de isolados de *A. occidentale* L.

Moléculas	Absorção				Distribuição		Biotransformação	
	Cutânea	MDCK	Caco2 (cm/sec)	AIH (%)	PP	BHE	Inibição (CYP)	Substrato (CYP)
A	Alta	Média	Média	Alta	Fraca	Alta	2C19/2C9	-
B	Alta	Média	Média	Alta	Fraca	Alta	2C19/2C9	2C9
C	Alta	Média	Média	Alta	Fraca	Alta	2C19/2C9	2D6/2C9
D	Alta	Média	Média	Alta	Forte	Alta	2C19/2C9	2D6/2C9
E	Alta	Baixa	Media	Alta	Fraca	Baixa	3A4/2C19/2C9	-

Fonte: Autoria Própria (2024)

Legenda: A- Ácido anacárdico 1; B- Ácido anacárdico 2; C- Ácido anacárdico 3, D- Ácido anacárdico 4; E- Agatisflavona. Parâmetros avaliados: 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 (AIH)– 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 2,0-1,0, Baixa distribuição <1,0.

Todas as moléculas (A-E) apresentaram toxicidade frente a organismos marinhos (Tabela 3), sendo peixes os que apresentando um valor mais elevado de toxicidade, o que pode ser explicado pela exposição mais acentuada aos compostos, pois esses se enquadram no ultimo nível trófico desses organismos, sendo assim, tendem a ter mais contato (Chagas, *et al.*, 2022, p. 10). Além disso, esse efeito pode estar relacionado a administração de múltiplas doses desses compostos (Chagas, *et al.*, 2022, p. 10, *apud*, Costa, *et al.*, 2008).

A predição também apresentou que os compostos A, B, C e D foram positivos no teste *Ames*, revelando que os compostos potencialmente mutagênicos são capazes de reverter a dependência de histidina dessas cepas possibilitando a sobrevivência em ambiente isento de histidina (Mortelmans, 2019, p. 14). Entretanto, alguns compostos (A-E) não foram mutagênicos para cepas TA10010RLI e TA100NA e o composto E não foi mutagênico para a cepa TA1535NA, evidenciando um falso positivo no teste *ames*.

Somente D e E apresentaram carcinogenicidade para ratos e somente a molécula A não apresentou carcinogenicidade para camundongos (Tabela 3), o que contraria alguns achados na literatura que indicam esses compostos fenólicos como forma de prevenir algumas doenças, e entre elas, o câncer (Soares, *et al.*, 2008, p. 59). Além disso, um outro estudo realizado com ácidos anacárdicos isolados apresentou que esses não possuem efeito mutagênico e não causam qualquer outra alteração em camundongos, o que é explicado por seu efeito antioxidante (Carvalho, *et al.*, 2011, p. 735), o que vai de encontro com o encontrado no programa, pois os diferentes modelos e organismos testados podem influenciar essa divergência.

Tabela 3. Predição da toxicidade de isolados de *A. occidentale* L.

Organismos marinhos					Mutagenicidade	Carcinogenicidade	
Moléculas	Alga	Daphnia	Medaka	Minnow	<i>Ames</i>	Ratos	Camundongos
A	+	+	++	++	+	-	-
B	+	+	++	++	+	-	+
C	+	+	++	++	+	-	+
D	+	+	++	++	+	+	+
E	+	+	++	++	-	+	+

Fonte: Autoria Própria (2024).

Legenda: A- Ácido anacárdico 1; B- Ácido anacárdico 2; C- Ácido anacárdico 3, D- Ácido anacárdico 4; E- Agatisflavona. Parâmetros avaliados: toxicidade em algas – tóxicos < 1 mg/L e não tóxicos > 1 mg/L; toxicidade em *Daphnia* sp – tóxico < 0,22 µg/mL e não tóxico > 0,22 µg/mL; toxicidade em 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; (+): presente/tóxico, (++): muito tóxico, (-) ausente.

Como apresentado na tabela 4, o composto B foi classificado como atóxico, os compostos A, C e D como prejudicial e E como nocivo. Mesmo com B considerado atóxico, ainda mostrou-se ser tóxico na respiração; A e D como probabilidade hepatotóxica; A, B, C e E com toxicidade vascular, e somente E com genotoxicidade, entretanto os compostos fenólicos, como os flavonoides, neutralizam espécies reativas de oxigênio, atuando como antioxidante (Verruck, Prudencio, Da Silva, 2018, p. 6) e assim evitando danos ao DNA e o composto E, único flavonoide dentre todas as moléculas, foi o único que demonstrou ser genotóxico, o que vai contra ao que é relatado na literatura (Chagas, *et al.*, 2022, p. 10).

Tabela 4. Predição de toxicidade sistêmica.

Moléculas	Classificação DL50*	Tóxico respiração	Hepatotóxico	Genotóxico	Tóxico vascular
A	V	+	+	-	+
B	VI	+	-	-	+
C	V	+	-	-	+
D	V	+	+	-	-
E	IV	-	-	+	+

Fonte: Autoria Própria (2024).

Legenda: A- Ácido anacárdico 1; B- Ácido anacárdico 2; C- Ácido anacárdico 3, D- Ácido anacárdico 4; E- Agatisflavona. *mg/kg; DI50: I- <5 (Fatal), II- <50 (Fatal), III- <300 (Tóxico), IV- <2000 (Nocivo), V- <5000 (Prejudicial), VI- >5000 (Atóxico); Resultados: positivo (+), negativo (-).

Mesmo com classificações de toxicidade variadas, algumas moléculas compartilham reações adversas em comum, como apneia (B e C), Inflamação (C), edema (A- E), acidose metabólica (A e B) e hemorragia gastrointestinal (A- C) (tabela 5), sendo potencializada, possivelmente, pela baixa adesão plaquetária que esses compostos induzem, que também foi relatado no programa.

Tabela 5. Predição de reações adversas e toxicidade oral aguda.

Moléculas	Tremor	Ac. met.	Apneia	Edema	Irritação	Disfunção R.	Inflamação	H.G.I.
A	+	+	-	+	+	+	-	+
B	+	+	+	+	+	+	-	+
C	+	-	+	+	-	+	+	+
D	+	-	-	+	+	-	-	-
E	+	-	-	-	-	+	-	-

Fonte: Autoria Própria (2024).

Legenda: A- Ácido anacárdico 1; B- Ácido anacárdico 2; C- Ácido anacárdico 3, D- Ácido anacárdico 4; E- Agatisflavona. Ac. Met.: acidose metabólica; Disfunção R: disfunção reprodutiva; H.G.I: Hemorragia gastrointestinal. Possui (+), não possui (-)

Nas tabelas 6 e 7 estão apresentadas as atividades biológicas descritas na predição, onde as moléculas apresentaram atividade anticolesterol, sendo relatados no programa como anticolesterol (A, B, C, D), anti-hipercolesterolêmico (C) e inibidor de 27-hidroxicolesterol (E) – um óxido de colesterol muito encontrado em lesões ateroscleróticas (Iborra, 2011, p. 20). De forma semelhante, um estudo randomizado concluiu que a ingestão de castanha de caju na dieta reduz significativamente os níveis de colesterol total e LDL no sangue (Mah, *et al.*, 2017, p. 6), o que pode estar relacionado com o efeito sinérgico dos compostos presentes na castanha, os quais estão sendo investigados no presente estudo.

Também foi realata a capacidade de proteção mucomembranosa realizadas pelos compostos A, B, C e D, o que já havia sido descrito na literatura como potencial antiulcerogênico, sendo esse efeito associado aos compostos fenólicos (Konan e Bacchi, 2007, p.240), entretanto, é abordado pelos autores que a classe majoritária responsável pela ação é a dos flavonoides, como a quercetina, e como é relatado na predição o biflavonoide avaliado no estudo não apresentou esse potencial de proteção gástrica, evidenciando que nem todos os flavonoides tem essa capacidade.

Os compostos que apresentaram ações antimicrobianas eram apresentados como antiinfecioso (A, B) e com potencial antisséptico (A). Além disso, outras atividades relatas foram: ação fibrinolítica (A, B e C), anti-inflamatória intestinal (A), estimulante da função renal (A), vaso protetor (E), cito proteção (B e C) e possível uso no tratamento de mucosite, a qual pode ser ocasionada pelo tratamento com quimioterapia e radioterapia (Volpato, *et al.*, 2007, p. 562)

Tabela 6. Predição de atividade biológica

Moléculas	Anticol.	Antimic.	Cito protetor	Vaso protetor	Anti-inflamatório intestinal
A	+	+	-	-	+
B	+	+	+	-	-
C	+	-	+	-	-
D	+	-	-	-	-
E	+	-	-	+	-

Fonte: Autoria Própria (2024).

Legenda: A- Ácido anacárdico 1; B- Ácido anacárdico 2; C- Ácido anacárdico 3, D- Ácido anacárdico 4; E- Agatisflavona. Anticol: anticolesterol; Antimic: Antimicrobiano. Possui atividade (+), não possui atividade (-).

Tabela 7. Predição de atividade biológica

Moléculas	Trat. muc.	Anti. E. Z.	Estimulante F. R.	Protetor M.M.	FBN
-----------	------------	-------------	-------------------	---------------	-----

A	+	+	+	+	+
B	+	-	-	+	+
C	+	-	-	+	+
D	-	+	-	+	-
E	-	-	-	-	-

Fonte: Autoria Própria (2024).

Legenda: A- Ácido anacárdico 1; B- Ácido anacárdico 2; C- Ácido anacárdico 3, D- Ácido anacárdico 4; E- Agatisflavona. Trat. Muc.: Tratamento de mucosite; Anti. E. Z.: Antiheczimático; Estimulante F. R.: Estimulante da função renal; Protetor M. M.: Protetor muco membranoso; FBN: fibrinolítico. Possui atividade (+), não possui atividade (-).

Nenhum dos compostos apresentou potencial para o tratamento de condições pré-neoplásicas (Tabela 8). Apenas E induz morte em diversos tipos de células tumorais, como foi relatado na literatura (G Mercader & B Pomilio, 2013, p. 1234) e também possui atividade antineoplásica e anticarcinogênica, contribuindo com um estudo em que a agatisflavona foi promissora como anticancerígena (Taiwo, et al., 2017, p. 2332). Mesmo não apresentando atividade anticâncer diretamente estabelecida pela predição, os compôs B, C e D mostraram-se promissores na inibição de receptores quinase, o que se assemelha à alguns fármacos utilizados na terapia do câncer (Leite, et al., 2012, p. 132). Todas, apresentaram atividade antimutagenica, o que pode ser explicado pela ação antioxidante explicada anteriormente, porém vai de encontro com outros dados (tabela 3), que relatam que A, B, C e D são mutagênicas.

Tabela 8. Predição de atividade anticâncer.

Moléculas	T. C. Pré-neo.	Antineoplásico	Indução de apoptose	Anticarcinogênico	Antimutagênico
A	-	-	-	-	+
B	-	-	-	-	+
C	-	-	-	-	+
D	-	-	-	-	+
E	-	+	+	+	+

Fonte: Autoria Própria (2024).

Legenda: A- Ácido anacárdico 1; B- Ácido anacárdico 2; C- Ácido anacárdico 3, D- Ácido anacárdico 4; E- Agatisflavona. T. C. pré-neo: tratamento de condições pré-neoplásicas. Possui atividade (+), não possui atividade (-).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nenhum dos compostos violou mais 3 parâmetros de da regra dos 5 de Lipinsk, sendo considerados viáveis para novos fármacos, apresentando boa alta absorção intestinal e alta distribuição na barreira hematoencefálica, com exceção do composto E, que com seus achados físico-químicos evidenciaram possível má absorção e

permeabilidade e possível baixa biodisponibilidade. Todos os compostos apresentaram toxicidade para organismos marinhos e na toxicidade sistêmica mostraram-se ter baixa (A, B, C e D) e moderada (E). Entretanto, além das reações adversas apresentadas, o composto D foi o único que se mostrou tanto mutagênico quanto carcinogênico. Os compostos A, B, C e D, por serem muito semelhantes, apresentaram atividades biológicas, e outros parâmetros avaliados, bem próximas. O composto E apresentou atividades anticâncer promissoras, porém, devido aos resultados de sua físico-química e farmacocinética, pode ter essa ação dificultadas se aplicadas em organismos mais semelhantes ao humano, sendo necessário mais estudos para investigar suas limitações. Já os compostos A, B, C e D destacam-se como promissores para pesquisas mais robustas, com destaque para o composto B que apresentou melhores características físico-químicas, sendo sua ação protetora a mais promissora, o que possibilita investigar atividades de neuroproteção, já que é um dos compostos que possuem alta permeabilidade na barreira hematoencefálica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao grupo do Programa de Educação Tutorial da Faculdade de farmácia (PET-Farmácia) da Universidade Federal do Pará, juntamente ao Laboratório de Farmacologia e Doenças Negligenciadas (LFDN) e ao FNDE, por todo incentivo e suporte durante a graduação. Agradecimento especial ao Wálíce e ao Paulo Ricardo que sempre estão dispostos a ajudar e sempre buscam dar incentivo. Agradeço também aos demais colaboradores por todo auxílio durante a escrita deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- AJILEYE, O. O; OBUOTOR, E. M; AKINKUNMI, E. O; ADEROGBA, M. A. Isolation and characterization of antioxidant and antimicrobial compounds from *Anacardium occidentale* L. (Anacardiaceae) leaf extract. **Journal of King Saud University-Science**, 27(3), 244-252, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364714000986>. Acesso em: 22 jan. 2024.
- ALVES, Clayton Queiroz; BRANDÃO, Hugo Neves; DAVID, Jorge Maurício; DAVID, Juceni Pereira; LIMA, Luciano da Silva. Avaliação da atividade antioxidante de flavonoides. **Diálogos & Ciência**, n. 12, p. 1-8, 2007. Disponível em: https://www.academia.edu/download/70610712/AVALIAO_DA_ATIVIDADE_ANTIOXIDANTE_DE_FLA20210929-14665-pxkp2d.pdf. Acesso em: 22 jan. 2024.

AWORTWE, Charles; FASINU, P. S.; ROSENKRANZ, B. Application of Caco-2 cell line in herb-drug interaction studies: current approaches and challenges. **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques**, v. 17, n. 1, p. 1, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4355448/>. Acesso em: 26 jan. 2024.

CARVALHO, Ana Laura Nicoletti; ANNONI, Raquel; SILVA, Paula Regina Pereira; BORELLI, Primavera; FOCK, Ricardo Ambrósio; TREVISAN, Maria Teresa Salles; MAUAD, Thais. Acute, subacute toxicity and mutagenic effects of anacardic acids from cashew (*Anacardium occidentale* Linn.) in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, 135(3), 730-736, 2011. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037887411100242X?casa_token=6i8TSZBtV_0AAAAA:I07u4PaVYr_7JxJwTqb9JUZXoPG8h3-i7AVy6BDxJ0iq3ytBiZHnwYJD5yXJ3taP_a0MFOAwIqHI. Acesso em: 22 jan. 2024.

CHAGAS, Cristian Kallahan Silva; ROLIM, Camilla Eduarda Lima; DOS SANTOS MARTINS, Hanna Patricia; Dolabela, Maria Fani. Estudo in silico de compostos fenólicos isolados de *Inga laurina*. *Research, Society and Development*, v. 11, n. (2), p. 1 – 16, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25592>. Acesso em: 29 de jan. 2024.

CHAVES, Maria H., ANTÔNIA MARIA DAS GRAÇAS LOPES, Citó; LOPES, José Arimatéia Dantas; COSTA, Danielly Albuquerque da; OLIVEIRA, Carlos Antônio de; COSTA, Ana Flávia; BRITO JÚNIOR, Francisco Eleodoro. Fenóis totais, atividade antioxidante e constituintes químicos de extratos de *Anacardium occidentale* L., *Anacardiaceae*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 20, p. 106-112, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/xWfLjNXZLYVBndNWML4M79N/?lang=pt>. Acesso em: 28 jan. 2024.

CORREIA, Suzimone de J.; DAVID, Juceni Pereira; DAVID, Jorge Mauricio. Secondary metabolites from species of *Anacardiaceae*. **Química Nova**, n. 29, p. 1287-1300, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/nJGkWLf8kHrQ3WSJHYLGPfS/abstract/?format=html&lang=en#>. Acesso em: 28 jan. 2024.

COSTA, C. R. al. A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação. *Química nova*. v. 31, p. 1820-1830, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/X6sRQb5cdDnHxgPJvZR33PN/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 29 jan. 2024.

DE AMORIM, Vanessa Cristina Meira. Efeito do flavonoide agathisflavona na modulação da resposta glial e na população de neurônios corticais em modelo in vitro de traumatismo cranioencefálico. **Biblioteca Virtual em Saúde**. P. 1 – 91, 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vtt-217568>. Acesso em: 28 jan. 2024

DE LIMA, S. G.; FEITOSA, C. M.; CITÓ, A. M. G. L.; MOITA NETO, J. M.; LOPES, J. A. D.; LEITE, A. S.; CAVALCANTE, A. A. C. M. Effects of immature cashew nut-

shell liquid (*Anacardium occidentale*) against oxidative damage in *Saccharomyces cerevisiae* and inhibition of acetylcholinesterase activity. **Genet Mol Res**, v. 7, n. 3, p. 806-818, 2008. Disponível em: <https://www.geneticsmr.com/sites/default/files/articles/year2008/vol7-3/pdf/gmr473.pdf>. Acesso em: 28 jan. 2024.

G. MERCADER, Andrew; B. POMILIO, Alicia. Naturally-occurring dimers of flavonoids as anticarcinogens. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, v. 13, n. 8, p. 1217-1235, 2013. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/acamc/2013/00000013/00000008/art00009>. Acesso em 28 jan. 2024.

GUILHERMINO, Lúcia; DIAMANTINO, Teresa; SILVA, Carolina; SOARES, A. Acute toxicity test with *Daphnia magna*: an alternative to mammals in the prescreening of chemical toxicity?. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 46, n. 3, p. 357-362, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014765130091916X>. Acesso em: 29 jan. 2024.

IBORRA, Rodrigo Tallada. Glicação avançada em macrófagos diminui o conteúdo dos receptores de HDL-ABCA-1 e ABCG-1-e induz acúmulo intracelular de 7-cetocolesterol. **Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo**, p. 1-76, 2011. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5135/tde-27022012-101322/en.php>. Acesso em: 27 jan. 2024.

IKYEMBE, D.; PWAVODI, C.; AGBON, A. N. Hepatoprotective effect of methanolic leaf extract of *Anacardium occidentale* (cashew) on carbon-tetrachloride-induced liver toxicity in wistar rats. **Sub-Saharan African Journal of Medicine**, v. 1, n. 3, p. 124, 2014. Disponível em: <https://ssajm.org/article.asp?issn=2384-5147;year=2014;volume=1;issue=3;spage=124;epage=131;aulast=ikyembe>. Acesso em: 28 jan. 2024.

KONAN, Nzi André; BACCHI, Elfriede Marianne. Antiulcerogenic effect and acute toxicity of a hydroethanolic extract from the cashew (*Anacardium occidentale* L.) leaves. **Journal of ethnopharmacology**, v. 112, n. 2, p. 237-242, 2007. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874107001262?casa_token=HTF_Bwg_kHAAAAAA:1F_cF96FF5H3jNIP4ne20TkhHLVJPz1WinTf9xSvIbML5qPKp2CBrWpBmH9Ua8dZv5WI5CTOGA. Acesso em: 22 jan. 2024.

LEITE, Caio Abner; COSTA, José Victor; CALLADO, Rodrigo B.; TORRES, João Nathanael; LIMA JÚNIOR, Roberto César; RIBEIRO, Ronaldo A. Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 8, n. 29, p. 130-142, 2012. Disponível em: https://sboc.org.br/app/webroot/Site_RBOC_OFICIAL/pdf_edicao_29/artigo4.pdf. Acesso em: 30 jan. 2024.

LIPINSKI, Christopher A.; LOMBARDO, Franco; DOMINY, Beryl W.; FEENEY, Paul. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, n. 64, p.

4-17, 2012. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X12002797?casa_token=K_kVQsZJ_V8AAAAA:Y_nSY7ehu2wiBggPL13Od7rPatP_stuKhKjCUjEwQG9_vdJF_McDam10NYMa2nsFXR5hcBee9eAU. Acesso em: 29 jan. 2024.

LIPINSKI, Christopher A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. **Journal of pharmacological and toxicological methods**, v. 44, n. 1, p. 235-249, 2000. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056871900001076?casa_token=OR_4RdxOxvaUAAAAA:yjshr0nzHbQNI4srwwfyuAfuqzDGbt99VUBh3i9dI9rA_ZumVG_8gySjqeyf6F_DOdSgW9PfFrGM. Acesso em: 29 jan. 2024.

MAH, Eunice; SCHULZ, Jacqueline A.; KADEN, Valerie. N.; LAWLESS, Andrea L.; ROTOR, José; MANTILLA, Libertie B; LISKA, DeAnn. J. Cashew consumption reduces total and LDL cholesterol: a randomized, crossover, controlled-feeding trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 105, n. 5, p. 1070-1078, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916522048742>. Acesso em: 30 jan. 2024.

MENDES, Liana Maria Ramos. Isolamento bioguiado dos compostos adstringentes do pedúnculo de caju, P. 1-61, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/40875>. Acesso em: 25 jan. 2024.

MORTELMANS, Kristien. A perspective on the development of the Ames Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity assay. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 841, p. 14-16, 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383571819300804?casa_token=IY_7bH3Z4EqUAAAAA:83AihxqzKc6N-CW1tiZgYWiSA4wjMC_ihYgIyIN7WrpGJmF0CIh86qCpuSqhmWgwS73JPdPkXjI. Acesso em: 29 jan. 2024.

SOARES, Marcia; WELTER, Lucas; KUSKOSKI, Eugenia Marta; GONZAGA Luciano; FETT, Roseane. Compostos fenólicos e atividade antioxidante da casca de uvas Niágara e Isabel. **Revista Brasileira de Fruticultura**, 30, p. 59-64, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbf/a/fWHjn9nb5J4cqc7tzZtZWQK/>. Acesso em: 30 jan. 2024.

SOUZA, Natália Cabral; DE OLIVEIRA, Juliana Medeiros; MORRONE, Maurílio da Silva; ALBANUS, Ricardo D'Oliveira; AMARANTE, Maria do Socorro Medeiros; CAMILLO, Christina da Silva; PASQUALI, Matheus Augusto de Bittencourt. Antioxidant and anti-inflammatory properties of Anacardium occidentale leaf extract. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2017/2787308/>. Acesso em: 23 jan. 2024.

TAIWO, Bamigboye J.; FATOKUN, Amos A.; OLUBIYI, Olujide O.; BAMIGBOYE-TAIWO, Olukemi T.; VAN HEERDEN, Fanie R.; WRIGHT, Colin W. Identification of compounds with cytotoxic activity from the leaf of the Nigerian medicinal plant, Anacardium occidentale L. (Anacardiaceae). **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 25, n. 8, p. 2327-2335, 2017. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089616315176?casa_token=dzB25UpES6sAAAAA:sSGwBNepE66RJbysin_58KhVpap7vTEi196lfGWFogRv5gPZM_WPngatYtukQKlusZapwg9ciw4. Acesso em: 23 jan. 2024.

SOUSA, Iara Almeida; DA SILVA LUZ, Vanessa; ARAUJO, Jeorgio Leão. Reações adversas e interações medicamentosas em fármacos usados na cardiologia. *Revista de Casos e Consultoria*, v. 13, n. 1, p. 1-17, 2022. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/30943>. Acesso em 27 jan. 2024.

VERRUCK, Silvani; PRUDENCIO, Elane Schwinden; DA SILVEIRA, Sheila Mello. Compostos bioativos com capacidade antioxidante e antimicrobiana em frutas. In: **Revista do Congresso Sul Brasileiro de Engenharia de Alimentos**, v. 4, n. 1, 2018. Disponível em: <https://www.periodicos.udesc.br/index.php/revistacsbea/article/view/13312>. Acesso em: 25 jan. 2024.

VOLPATO, Luis Evaristo Ricci; SILVA, Thiago Cruvinel; OLIVEIRA, Thaís Marchini; SAKAI, Vivien Thiemy; MACHADO, Maria Aparecida Andrade Moreira. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, n. 73, p. 562-568, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rboto/a/xxSgFWGh5QmhMC9SDYndn9B/#ModalTutors>. Acesso em: 26 jan. 2024.

VRAKA, Chrysoula; NICS, Lukas; WAGNER, Karl-Heinz; HACKER, Marcus; WADSAK, Wolfgang; MITTERHAUSER, Markus. LogP, a yesterday's value?. **Nuclear Medicine and Biology**, n. 50, p. 1-10, 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969805117300628?casa_token=NK2J1PfF5RIA AAAA:JJy4FM-gxpUjC6TkJ5Ju9W40L-E2y3WiHKWk3PJ1L5c7KOqzKsPDh8qiIR8ceTm3ieijtSsfaUo. Acesso em: 27 jan. 2024.

WANG, Qing; RAGER, Joseph; WEINSTEIN, Kathryn; KARDOS, Paula; DOBSON, Glenn; LI, Jibin; HIDALGO, Ismael J. Evaluation of the MDR-MDCK cell line as a permeability screen for the blood–brain barrier. **International journal of pharmaceutics**, v. 288, n. 2, p. 349-359.4, 2005. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517304006192?casa_token=juSb9uXPDLwAAAAA:gkbmxCHchq_YAIBvINGlZxDJy9wkzRCikE4SgwldppE1ciVPt0qYD7F0QVQf8mkC5C60FoMPgUM. Acesso em: 28 jan. 2024.

ZUCKER, Elizabeth; JOHNSON, Stephen L. **Hazard evaluation division standard evaluation procedure: acute toxicity test for freshwater invertebrates**. US Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, 1985.