

ABORDAGEM *IN SILICO* NA AVALIAÇÃO DE COMPOSTOS POLIACETILÊNICOS DA *Bidens pilosa* L.: triagem virtual e predição ADMET

IN SILICO APPROACH IN THE EVALUATION OF POLYACETYLENIC COMPOUNDS FROM *Bidens pilosa* L.: virtual screening and ADMET prediction

Vitor Henrique da Silva
vhs2@discente.ifpe.edu.br

Prof. Dr. Jonh Anderson Macêdo Santos
jonh.santos@barreiros.ifpe.edu.br

RESUMO

A procura por novos medicamentos, motivada por problemas como a resistência antimicrobiana, exige técnicas eficazes para agilizar o processo de descoberta de compostos protótipos. Dessa forma o objetivo deste estudo foi analisar o potencial farmacológico de 35 compostos poliacetilênicos da planta *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) utilizando uma abordagem *in silico*. A metodologia incluiu uma triagem virtual em série: inicialmente, as características físico-químicas foram avaliadas pelo programa Molinspiration, de acordo com as diretrizes de Lipinski. Posteriormente, os compostos filtrados foram submetidos à predição de parâmetros farmacocinéticos no SwissADME, analisando aspectos como absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). Por fim, o perfil toxicológico foi previsto no ADMETLab, examinando *endpoints* específicos. Os resultados revelaram um grupo de moléculas com características físico-químicas e farmacocinéticas vantajosas. Uma análise ponderada dos dados de toxicidade destacou três compostos como os mais promissores para aplicação do *docking molecular* e estudos *in vitro/in vivo*: (6E)-tetradec-6-en-8,10,12-triino-1,3-diol, (8E)-trideca-8,12-dieno-4,6-diino-1,10,11-triol e (6E,12E)-3-oxotetradeca-6,12-dieno-8,10-diino-1-ol.

Palavras-chave: *Bidens pilosa* L.; poliacetilenos; predição ADMET.

ABSTRACT

The search for new drugs, driven by problems such as antimicrobial resistance, demands effective techniques to expedite the discovery process of prototype compounds. Therefore, the objective of this study was to analyze the pharmacological potential of 35 polyacetylene compounds from the plant *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) using an *in silico* approach. The methodology included a serial virtual screening: initially, the physicochemical characteristics were evaluated using the Molinspiration program, according to Lipinski's guidelines. Subsequently, the filtered compounds were subjected to pharmacokinetic parameter prediction using SwissADME, analyzing aspects such as absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME). Finally, the toxicological profile was predicted in ADMETLab, examining specific endpoints. The results revealed a group of molecules with advantageous physicochemical and pharmacokinetic characteristics. A careful analysis of toxicity data highlighted three compounds as the most promising for molecular docking applications and in vitro/in vivo studies: (6E)-tetradec-6-en-8,10,12-triyn-1,3-diol, (8E)-trideca-8,12-dien-4,6-diyn-1,10,11-triol and (6E,12E)-3-oxotetradeca-6,12-dien-8,10-diyn-1-ol.

Keywords: *Bidens pilosa* L.; polyacetylenes; ADMET prediction.

1 INTRODUÇÃO

No cenário farmacêutico, dentro de grandes indústrias, a busca por novos fármacos inclui demasiado tempo de pesquisa e muitos recursos gastos, com um intervalo médio cerca de 8,3 anos para desenvolvimento de medicamentos (Brown, *et al.*, 2022, p. 05). Além disso, dentro do processo P&D (pesquisa e desenvolvimento), as empresas visam o aumento lucrativo, incentivando apenas pesquisas de fármacos com maiores retornos econômicos (Lexchin, 2024, p. 01). O surgimento de novos patógenos e vírus, como foi o caso da pandemia de COVID-19, e o combate às doenças humanas de difícil tratamento, à exemplo do câncer e da diabetes, trazem a necessidade de novas técnicas que busquem fármacos promissores. Em 2019, cerca de 4,95 milhões de mortes foram atribuídas diretamente à resistência bacteriana (Murray *et al.*, 2022, p. 629), e esse número preocupante pode chegar a 10 milhões por ano até 2050, resultando em um custo econômico em torno de 100 trilhões de dólares.

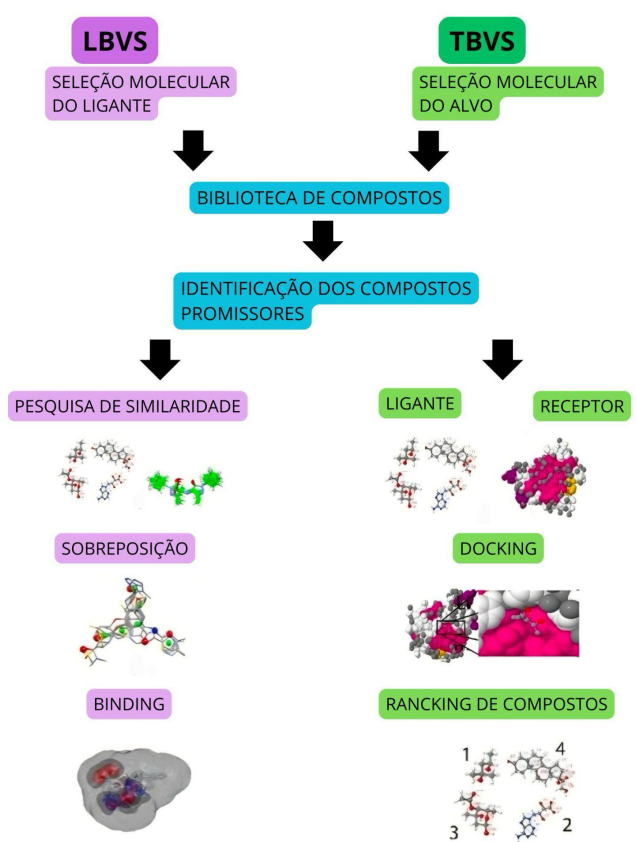
Nesse cenário de falta de terapias eficazes, a biodiversidade vegetal disponibiliza um amplo repositório de moléculas bioativas. Por exemplo, vários estudos mostraram que a planta *Bidens pilosa* L. tem potencial farmacológico. O estudo de Ashafa e Afolayan (2009) corrobora a atividade antimicrobiana de seus extratos, demonstrando inibição eficaz contra patógenos relevantes como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e fungos do gênero *Candida*. Essa bioatividade está geralmente ligada à presença de poliacetilenos e flavonoides, que podem contribuir para a desestabilização da membrana celular microbiana.

Para que seja realizada a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, são necessárias duas etapas, que são a pré-clínica (pesquisa básica) e a clínica, de acordo com Mahalmani *et al.* (2022). Este trabalho segue os preceitos de pesquisa básica, através de triagem virtual, que se sobressai como um instrumento eficaz para a identificação de compostos promissores a partir de extensas bibliotecas virtuais de moléculas.

Ao contrário da triagem biológica inteligente em alta escala, que avalia milhões de compostos, mas geralmente produz muitos falsos-positivos (Shi, *et al.*, 2024, p. 439), a triagem virtual — especialmente a baseada em estruturas químicas — torna o processo mais eficiente ao concentrar-se em moléculas com maior probabilidade de interação com o alvo, reduzindo o tempo de pesquisa e custos experimentais.

Segundo Ribeiro *et al.* (2021) a triagem virtual pode ser composta por métodos fundamentados na estrutura do ligante (LBVS) e na estrutura do receptor (TBVS), utilizados para pesquisas *in silico* com softwares químicos, representados metodologicamente na Figura 1.

Figura 1 - Diferentes abordagens para LBVS e TBVS



Fonte: autoria própria (2025)

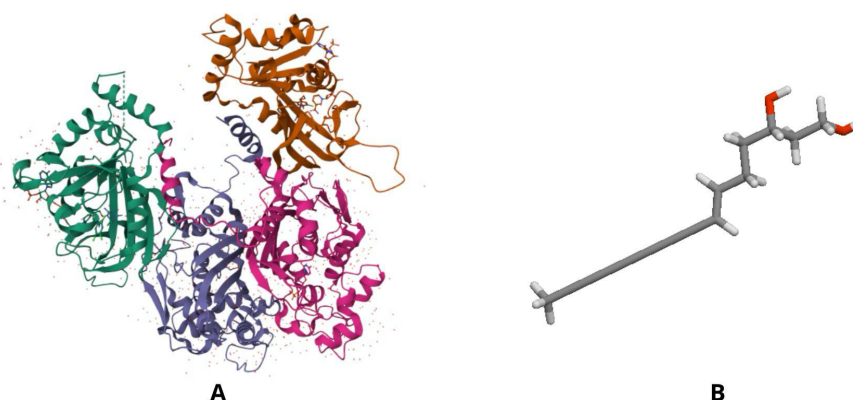
Essa última abordagem, resumidamente, é uma técnica que prediz como uma molécula inibidora se acomoda no sítio ativo de um alvo molecular (Ma; Ajibade; Zou, 2024, p. 03), permitindo estimar parâmetros de afinidade, como a constante de inibição, fornecendo indícios do potencial farmacológico do complexo receptor-ligante. Para esta pesquisa foram triados 35 compostos poliacetilenos da planta *Bidens pilosa* que podem ser submetidos posteriormente aos processos de ligante-receptor.

O *docking molecular*, ou simplesmente acoplamento molecular, explicado por Maciel (2024) como uma técnica que possibilita a previsão da orientação, posição e a sugestão da camada de ligação de um ligante ao sítio ativo de uma proteína-alvo cuja estrutura tridimensional é conhecida, pode ser demonstrada na Figura 2. Essa

abordagem é fundamental para compreender o padrão de interação entre ligante e alvo, além de orientar modificações estruturais racionais. Antes da realização do *docking molecular*, as propriedades ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade), que são um passo fundamental, pois pode-se analisar o perfil físico-químico, farmacocinético e toxicológico dos compostos, priorizando aqueles com características desejáveis de fármacos similares e indicando a chance de falhas em fases clínicas avançadas.

Segundo Rodrigues e Caridade (2022), as simulações de dinâmica molecular (DM) complementam o *docking* ao analisar a estabilidade e o comportamento dinâmico do complexo proteína-ligante ao decorrer do tempo. Essas simulações possibilitam uma avaliação mais aprofundada das interações, evidenciando a estabilidade da ligação em cada cadeia molecular. Após as etapas de filtragem ADMET, restam moléculas candidatas com perfis farmacológicos, possibilitando o método de simular suas dinâmicas moleculares e depois testes de *docking molecular*.

Figura 2 - Representação do *docking molecular*. A: estrutura tridimensional do receptor. B: estrutura tridimensional do ligante



Fonte: autoria própria (2025)

Os compostos poliacetilênicos têm atraído uma atenção significativa dos pesquisadores nos últimos anos devido sua presença em produtos naturais e moléculas bioativas. Essa classe de compostos orgânicos é caracterizada estruturalmente por possuir duas ou mais ligações triplas carbono-carbono conjugadas (Zhou *et al.*, 2015).

As extremidades da cadeia poliacetilênica podem estar ligadas a hidrogênio ou a grupos substituintes volumosos, que servem para estabilizar as cadeias mais longas. Suas propriedades físicas e químicas podem torná-los úteis em várias aplicações, incluindo materiais condutores, luminescentes e na química de materiais avançados (Flores *et al.*, 2022).

Em química medicinal, os compostos poliacetilênicos exibem diversas atividades biológicas, incluindo as propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e anticancerígenas, tornando-as significativas tanto para aplicações em saúde quanto comerciais (Umar; Hussain; Ahmad, 2025). Uma das principais fontes de compostos poliacetilênicos de origem natural é a planta *Bidens pilosa*.

O trabalho de Kuo *et al.* (2021) sugere que a *Bidens pilosa*, objeto de pesquisa deste trabalho de conclusão de curso, pode possuir diversos compostos ativos com cerca de 40 bioatividades diferentes, dentre esses compostos, já foram localizados alguns com estruturas químicas de poliacetilenos. Neste estudo farmacológico, será implementada a abordagem de triagem virtual, utilizando técnicas de química computacional para a identificação de compostos promissores da *Bidens pilosa* com ênfase nos compostos poliacetilenos disponíveis nos substratos da planta, caracterizando suas propriedades farmacológicas e segurança preliminar *in silico*, servindo como etapa pré-clínica para futuras pesquisas.

Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar 35 compostos poliacetilênicos identificados para *Bidens pilosa* L. usando uma abordagem *in silico*, examinando suas propriedades físico químicas, farmacocinéticas e toxicológicas. Como objetivos específicos, pretende-se: (i) triar os poliacetilenos presentes na espécie com base na literatura; (ii) caracterizar suas propriedades usando ferramentas de triagem virtual; (iii) prever perfis de toxicidade com base em endpoints relevantes para o processo de P&D de fármacos; e (iv) identificar compostos promissores que possam apoiar estudos pré-clínicos futuros, como *docking molecular*, dinâmica molecular e ensaios experimentais.

2 TRIAGEM VIRTUAL DE COMPOSTOS DA *BIDENS PILOSA*

Conhecida popularmente como picão-preto, a planta *Bidens pilosa* é endêmica da América do Sul, Ásia e África (Kato-Noguchi; Kurniadie, 2024, p. 01), sendo vista como uma erva daninha. A sua abundância, aliada ao seu amplo uso popular e à sua inclusão na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (RENISUS), segundo o Ministério da Saúde (2022), justifica a seleção desta espécie como um foco estratégico para a investigação e criação de novos medicamentos.

Técnicas como predição *in silico* de propriedades ADMET conseguem prever a afinidade de interação entre compostos estudados e alvos biológicos, minimizando esforços científicos para descoberta de novos fitoquímicos, detectando a viabilidade farmacológica ou *druggability* em estágio inicial de pesquisa (Agu *et al.*, 2023, p. 06).

2.1 PLANTA *Bidens pilosa* L.

Em 1975 a Organização das Nações Unidas sugeriu o cultivo da *Bidens pilosa* (Figura 3) para alimentação básica na África (Mtenga; Ripanda, 2022, p. 08), também segundo Valdés e Rego (2001), os indígenas do Brasil usam infusões de folhas, raízes e flores para tratar uma ampla variedade de doenças, incluindo malária, icterícia (hepatite), inflamações, diabetes, febre e várias infecções.

Figura 3 - Planta *Bidens pilosa* L. (Asteraceae)



Fonte: autoria própria (2025)

Alguns desses usos já receberam validação científica em estudos pré-clínicos, que confirmaram importantes atividades farmacológicas, tais como a ação antimalárica, hepatoprotetora, antitumoral, antioxidante e antiviral (Rodríguez-Mesa *et al.*, 2023, p. 01). Esta diversidade de efeitos biológicos indica a existência de uma rica quimiodiversidade, com várias moléculas com potencial farmacológico para serem investigadas. Estudos já compilaram e identificaram cerca de 300 metabólitos secundários em diferentes partes da planta, indicativos de atividades antioxidante, imunomoduladora, anti-inflamatória e antiulcerogênica, conforme Bartolome, Villaseñor e Yang (2013) em estudo sobre as propriedades biológicas da Asteraceae.

2.2 COMPOSTOS POLIACETILÊNICOS

Pesquisas fitoquímicas indicam que os metabólitos secundários mais importantes para as atividades biológicas da *Bidens pilosa* são os poliacetilenos (Chung *et al.*, 2021, p. 526), que comumente são apontados como os componentes mais ativos, particularmente no que diz respeito à atividade antimalárica. Trata-se de uma classe de hidrocarbonetos alifáticos com múltiplas ligações triplas conjugadas, cuja atividade biológica pode, em alguns casos, ser potencializada pela exposição à luz UV (fotoativação) (Waititu *et al.*, 2024, p. 166).

Conforme Oliveira *et al.* (2004), técnicas de triagem virtual possibilitam a superação das restrições causadas pela instabilidade dos poliacetilenos, permitindo a análise de uma ampla gama de compostos bioativos da *Bidens pilosa* diretamente em alvos moleculares de interesse de maneira rápida e econômica. Assim, a justificativa deste estudo reside na convergência de diversos fatores: a relevância etnofarmacológica comprovada, sua classificação como planta de interesse para a saúde pública no Brasil pelo SUS, de acordo com Resolução - RDC Nº 10, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2010) e sua composição química rica e potente, especialmente de poliacetilenos.

2.2.1 Principais compostos e atividades.

- 1-Fenil-1,3,5-heptatriino: É encontrado nas folhas, caules e raízes. Este composto possui atividade citotóxica, antimalárica, antibacteriana e antifúngica (Cai *et al.*, 2023, p. 02).
- Poliacetilenoglicosídeos (PAGs): De acordo com Santos *et al.* (2022), são poliacetilenos ligados a uma molécula de açúcar (como glicose). Essa classe é de grande interesse farmacológico.
- Citopiloína (ou 2-β-D-Glicopiranosiloxi-1-hidroxitrideca-5,7,9,11-tetraina): Tem forte atividade antidiabética. Estudos demonstram que a citopiloína atua na regulação da produção de insulina e na proteção das células β do pâncreas (Torres-Vanda; Gutiérrez-Aguilar, 2023, p. 20).

Ademais, os estudos demonstram que os poliacetilenos da *Bidens pilosa* formam um grupo de compostos bioativos com grande relevância farmacológica. No entanto, sua instabilidade química e variedade estrutural dificultam a avaliação experimental direta. A literatura destaca a importância de métodos que possam superar essas limitações e, simultaneamente, ranquear moléculas com perfis seguros e promissores.

3 METODOLOGIA

Para ratificar a pesquisa *in silico*, foi realizado um estudo das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas, evidenciando a semelhança com drogas, lipofilicidade, solubilidade em água e química medicinal a fim de identificar os compostos com maior potencial por meio de plataformas gratuitas que possibilitam o cálculo de diversos parâmetros importantes.

3.1 MOLINSPIRATION

O site Molinspiration, disponível gratuitamente, foi utilizado para modelagem das estruturas químicas dos compostos poliacetilênicos, conforme aborda o artigo “*Bidens pilosa: Nutritional value and benefits for metabolic syndrome*” (Kuo *et al.*, 2021, p. 32-45) que serviu de banco de dados para este trabalho, disponíveis na Tabela 1.

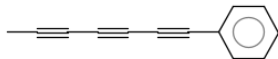
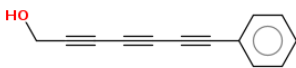
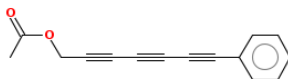
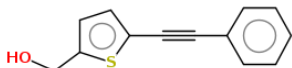
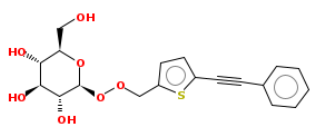
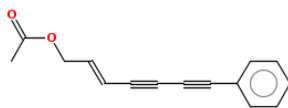
Foram obtidos os dados físico-químicos de cada molécula: índice de lipofilicidade (miLogP) que evidencia o quanto a molécula dissolve em gordura ou água, peso molecular (MW), número de átomos aceitadores de ligação de hidrogênio com oxigênios e nitrogênios (nON), número de doadores de ligação de hidrogênio (nOHNH) e número de violações das regras de Lipinski (nviolations), servindo como parâmetros para a triagem o trabalho de Lipinski *et al.* (2001). Também determinamos os códigos SMILES de cada molécula, importantes para testes em diferentes plataformas.

Quadro 1 - Compostos poliacetilênicos disponíveis na *Bidens pilosa* desenhados através do Molinspiration

Nº	Nomenclatura (IUPAC)	Imagem	SMILES
01	(5E)-1-(2-hidroxietil)dodec-5-en-7,9,11-triino-1-il β-D-glucopiranosídeo		<chem>C#CC#CC#CC=CCCC(CCO)O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
02	3-Hidroxi-tetradec-5-en-8,10,12-triino-1-il β-D-glucopiranosídeo		<chem>CC#CC#CC#CCC=CCC(O)CCO[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
03	1-(Hidroximetil)-4,6,8,10-dodecatetraino-1-il β-D-glucopiranosídeo		<chem>CC#CC#CC#CC#CCCC(CO)O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
04	(5E)-tridec-5-en-7,9,11-triino-1,2-diol		<chem>CC#CC#CC#CC=CCCC(O)CO</chem>
05	(6E)-tetradec-6-en-8,10,12-triino-1,3-diol		<chem>CC#CC#CC#CC=CCCC(O)CCO</chem>
06	5,7,9,11-Tridecatetraino-1,2-diol		<chem>CC#CC#CC#CC#CCCC(O)CO</chem>
07	(4E)-1-(Hidroximetil)-4-dodecen-6,8,10-triino-1-il β-D-glucopiranosídeo		<chem>CC#CC#CC#CC=CCCC(CO)O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
08	(7E,9E,15E)-heptadeca-1,7,9,15-tetraeno-11,13-diino		<chem>C=CCCCC=CC=CC#CC#CC=CC</chem>
09	trideca-1,11-dieno-3,5,7,9-tetraino		<chem>C=CC#CC#CC#CC#CC=CC</chem>

10	trideca-1-eno-3,5,7,9,11-pentino		<chem>C=CC#CC#CC#CC#CC</chem>
11	trideca-5-eno-7,9,11-triino-3-ol		<chem>CC#CC#CC#CC=CCC(O)CC</chem>
12	trideca-2,10,12-trieno-4,6,8-triino-1-ol		<chem>C=CC=CC#CC#CC#CC=CCO</chem>
13	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetraino-1-ol		<chem>C=CC#CC#CC#CC#CC=CCO</chem>
14	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetrainal-1		<chem>C=CC#CC#CC#CC#CC=CC=O</chem>
15	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetraino-1-il acetato		<chem>C=CC#CC#CC#CC#CC=CCOC(C)=O</chem>
16	(8E)-trideca-8,12-dieno-4,6-diino-1,10,11-triol		<chem>C=CC(O)C(O)C=CC#CC#CCCCO</chem>
17	(6E,12E)-3-oxotetradeca-6,12-dieno-8,10-diino-1-ol		<chem>CC=CC#CC#CC=CCCC(=O)CCO</chem>
18	(2R,3E,11E)-3,11-trideca-dieno-5,7,9-triino-1,2-diol		<chem>CC=CC#CC#CC#CC=C[C@@H](O)CO</chem>
19	(R)-trideca-3,5,7,9,11-pentina-1,2-diol		<chem>CC#CC#CC#CC#CC#CC[C@@H](O)CO</chem>

20	2-O-β-D-glucopiranosiltrideca-11E-eno-3,5,7,9-tetriino-1,2-diol		<chem>CC=CC#CC#CC#CCC(CO)O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
21	(R)-1-(Hidroximetil)-2,4,6,8,10-dodecapentina-1-il-β-D-glucopiranosídeo		<chem>CC#CC#CC#CC#CC#CCC(CO)O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
22	1-(Hidroximetil)-4,6,8,10-dodeca-tetriino-β-D-glucopiranosídeo		<chem>CC#CC#CC#CC#CCC(COC(=O)CC(=O)O)O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
23	(4E)-1-[[[(Carboxiacetil)oxi]-metil]-4-dodeceno-6,8,10-triino-β-D-glucopiranosídeo		<chem>CC#CC#CC#CC=CCC(COC(=O)CC(=O)O)O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
24	(4E)-1-[[[(Carboxiacetil)oxi]-etil]-4-dodeceno-6,8,10-triino-β-D-glucopiranosídeo		<chem>CC#CC#CC#CC=CCC(CCOC(=O)CC(=O)O)O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
25	(5E)-5-hepteno-1,3-diino-1-benzenil		<chem>CC=CC#CC#Cc1ccccc1</chem>
26	7-fenil-2(E)-hept-2-eno-4,6-diino-1-ol		<chem>OCC=CC#CC#Cc1ccccc1</chem>
27	7-fenil-2(E)-hept-2-eno-4,6-diino-1-il acetato		<chem>CC(=O)OCC=CC#CC#Cc1ccccc1</chem>
28	7-fenil-hepta-4,6-diino-2-ol		<chem>CC(O)CC#CC#Cc1ccccc1</chem>
29	7-fenil-hepta-4,6-diino-1,2-diol		<chem>OCC(O)CC#CC#Cc1ccccc1</chem>

30	1,3,5-hepta-1,3,5-triino-1-benzenil		<chem>CC#CC#CC#Cc1ccccc1</chem>
31	7-fenil-hepta-2,4,6-triino-1-ol		<chem>OCC#CC#CC#Cc1ccccc1</chem>
32	7-fenil-hepta-2,4,6-triino-1-il acetato		<chem>CC(=O)OCC#CC#CC#Cc1ccccc1</chem>
33	2-(hidroximetil)-5-(feniletilino)tiofeno		<chem>OCc2ccc(C#Cc1ccccc1)s2</chem>
34	5-(2-feniletilino)-2-(β-D-glucopiranosilmetil)tiofeno		<chem>OC[C@H]3O[C@@H](OCCc2ccc(C#Cc1ccccc1)s2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O</chem>
35	7-acetoxi-1-fenilhepta-1,3-diino-5-eno		<chem>CC(=O)OCC=CC#CC#Cc1ccccc1</chem>

Fonte: autoria própria (2025)

3.2 SWISSADME

Após a utilização da primeira ferramenta de química virtual para gerar os códigos SMILES, foi feita a triagem com todos os poliacetilenos que passaram nos critérios do primeiro teste. Dessa forma no *software* SwissADME, para previsão ADMET, além das regras de Lipinski, também foram implementados os conceitos de Veber (Gutiérrez *et. al.*, 2023, p. 02), avaliando a permeabilidade, metabolismo, biodisponibilidade e interações com transportadores.

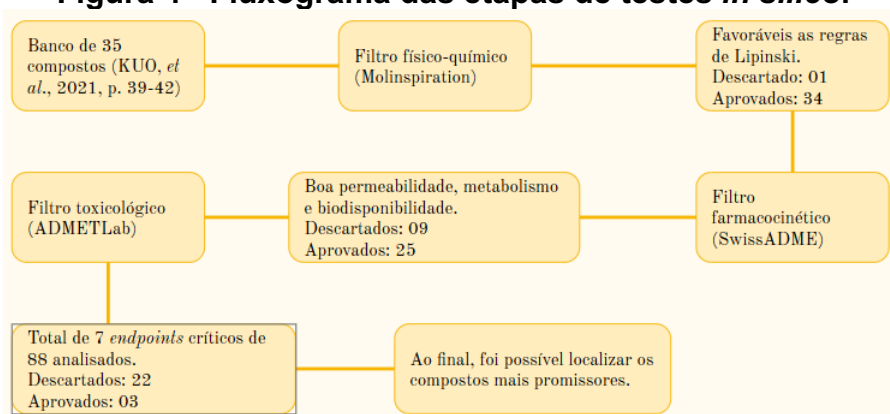
Os parâmetros analisados incluíram a absorção intestinal humana (absorção GI), permeabilidade na barreira hematoencefálica (permeabilidade BBB), interação com a glicoproteína-P (substrato P-gp), inibição das principais isoformas do citocromo P450 (inibição de CYP's, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4), alertas estruturais (PAINS/Brenk), e pontuação de biodisponibilidade.

3.3 ADMETLAB

Para avaliar a toxicidade dos compostos poliacetilênicos da *Bidens pilosa* foi escolhido o *software* ADMETLab. Essa ferramenta é considerada uma das ferramentas mais completas e atualizadas para análise computacional de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas por reunir 88 parâmetros preditos (Xiong *et al.*, 2021).

A ferramenta utiliza modelos de aprendizado de máquina treinados com dados experimentais para prever uma variedade de *endpoints*, usada para avaliar as propriedades metabólicas. Parâmetros como mutagenicidade (AMES), inibição do canal hERG, hepatotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva, sensibilização cutânea, bem como estimativas de toxicidade aguda oral (LD₅₀) foram analisados.

Figura 4 - Fluxograma das etapas de testes *in silico*.



Fonte: autoria própria (2025)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na etapa de triagem virtual dos compostos poliacetilênicos da *Bidens pilosa* foram identificadas as moléculas relacionadas na literatura que apresentavam características físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas compatíveis com o perfil de um fármaco promissor, alinhando-se com estudos recentes que demonstram eficiência ao aplicar triagem virtual e filtros ADMET em grandes bibliotecas químicas, conforme explica Sadybekov e Katritch (2023). Os testes permitiram a identificação de padrões estruturais e funcionais significativos, como a predominância de grupos acetilênicos conjugados e cadeias alifáticas extensas, atributos que afetam diretamente a lipofilicidade e a permeabilidade das moléculas.

As propriedades físico-químicas obtidas pelo Molinspiration foram utilizadas como um filtro inicial, assegurando que somente moléculas com um perfil de fármaco apropriado fossem analisadas nas etapas subsequentes. Posteriormente, o SwissADME foi empregado para avaliar o comportamento farmacocinético e a biodisponibilidade dos compostos, ao passo que o ADMETLab ofereceu previsões detalhadas acerca de possíveis efeitos tóxicos e restrições metabólicas.

4.1 ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DOS COMPOSTOS POLIACETILÊNICOS DA *Bidens pilosa* L. (MOLINSPIRATION)

Foi feita, no Molinspiration, a triagem virtual das moléculas disponíveis no banco de dados inicial. Adotou-se os seguintes critérios: compostos com nviolations ≤ 1 , miLogP ≤ 5 , MW $\leq 500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, nON ≤ 10 e nOHNH ≤ 5 seguiram como candidatos prioritários para a etapa subsequente. Os testes evidenciaram que 34 moléculas são favoráveis às regras de Lipinski *et al.* (2001) e apenas 1, como é mostrado na Tabela 2, apresenta uma violação às regras.

Quadro 2 - Triagem virtual de compostos poliacetilênicos da *Bidens pilosa* no servidor Molinspiration

Nº	Nomenclatura (IUPAC)	nviolations	miLogP	MW	nON	nOHNH
01	(5E)-1-(2-hidroxietil)dodec-5-en-7,9,11-triino-1-il β -D-glucopiranosídeo	0	0,25	364,39	7	5
02	3-Hidroxi-tetradec-5-en-8,10,12-triino-1-il β -D-glucopiranosídeo	0	0,82	378,42	7	5
03	1-(Hidroximetil)-4,6,8,10-dodecatetraíno-1-il β -D-glucopiranosídeo	0	0,63	362,38	7	5
04	(5E)-tridec-5-en-7,9,11-triino-1,2-diol	0	2,50	202,25	2	2
05	(6E)-tetradec-6-en-8,10,12-triino-1,3-diol	0	2,77	216,28	2	2
06	5,7,9,11-Tridecatetraíno-1,2-diol	0	2,34	200,24	2	2
07	(4E)-1-(Hidroximetil)-4-dodecen-6,8,10-triino-1-il β -D-glucopiranosídeo	0	0,79	364,39	7	5
08	(7E,9E,15E)-heptadeca-1,7,9,15-tetraeno-11,13-diino	1	6,11	224,35	0	0
09	trideca-1,11-dieno-3,5,7,9-tetraíno	0	4,24	164,21	0	0
10	trideca-1-eno-3,5,7,9,11-pentino	0	4,32	162,19	0	0
11	trideca-5-eno-7,9,11-triino-3-ol	0	3,50	186,25	1	1
12	trideca-2,10,12-trieno-4,6,8-triino-1-ol	0	3,15	182,22	1	1
13	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetraíno-1-ol	0	3,23	180,21	1	1
14	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetraíno-1-ol	0	3,68	178,19	1	0
15	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetraíno-1-il acetato	0	3,94	222,24	2	0
16	(8E)-trideca-8,12-dieno-4,6-diino-1,10,11-triol	0	1,29	220,27	3	3
17	(6E,12E)-3-oxotetradeca-6,12-dieno-8,10-diino-1-ol	0	2,51	216,28	2	1

18	(2R,3E,11E)-3,11-trideca-dieno-5,7,9-triino-1,2-diol	0	2,24	200,24	2	2
19	(R)-trideca-3,5,7,9,11-pentina-1,2-diol	0	2,40	196,21	2	2
20	2-O-β-D-glucopiranosiltrideca-11E-eno-3,5,7,9-tetriino-1,2-diol	0	0,88	374,39	7	5
21	(R)-1-(Hidroximetil)-2,4,6,8,10-dodecapentina-1-il-β-D-glucopiranosídeo	0	0,96	372,37	7	5
22	1-(Hidroximetil)-4,6,8,10-dodecatetriino-β-D-glucopiranosídeo	0	0,06	434,40	10	5
23	(4E)-1-[[[(Carboxiacetil)oxi]-metil]-4-dodeceno-6,8,10-triino-β-D-glucopiranosídeo	0	-0,01	436,41	10	5
24	(4E)-1-[[[(Carboxiacetil)oxi]-etil]-4-dodeceno-6,8,10-triino-β-D-glucopiranosídeo	0	0,26	450,44	10	5
25	(5E)-5-hepteno-1,3-diino-1-benzenil	0	3,63	166,22	0	0
26	7-fenil-2(E)-hept-2-eno-4,6-diino-1-ol	0	2,62	182,22	1	1
27	7-fenil-2(E)-hept-2-eno-4,6-diino-1-il acetato	0	3,33	224,26	2	0
28	7-fenil-hepta-4,6-diino-2-ol	0	2,74	184,24	1	1
29	7-fenil-hepta-4,6-diino-1,2-diol	0	1,73	200,24	2	2
30	1,3,5-hepta-1,3,5-triino-1-benzenil	0	3,71	164,21	0	0
31	7-fenil-hepta-2,4,6-triino-1-ol	0	2,70	180,21	1	1
32	7-fenil-hepta-2,4,6-triino-1-il acetato	0	3,40	222,24	2	0
33	2-(hidroximetil)-5-(feniletilino)tiofeno	0	2,84	214,29	1	1
34	5-(2-feniletilino)-2-(β-D-glucopiranosilmetil)tiofeno	0	1,09	392,43	7	4
35	7-acetoxi-1-fenilhepta-1,3-diino-5-eno	0	3,33	224,26	2	0

Fonte: autoria própria (2025)

De acordo com os dados obtidos, o composto (7E,9E,15E)-heptadeca-1,7,9,15-tetraeno-11,13-diino, possui um miLogP de 6,11 que não está em região adequada (≤ 5). De acordo com Apan *et al.* (2024), miLogP é determinado pela fragmentação de várias partes da molécula, onde cada fragmento contribui com um valor específico de logP; esses valores são somados para estimar a lipofilicidade global da molécula e por conta da sua alta lipofilicidade, essa molécula pode ter uma baixa solubilidade em água. Apesar de a literatura permitir uma violação das regras de Lipinski, o desvio significativo no parâmetro miLogP (6,11) para o composto 08 foi considerado um obstáculo para uma absorção oral eficaz, o que justificou sua exclusão estratégica na próxima etapa (SwissADME).

4.2 ANÁLISE FARMACOCINÉTICA DOS COMPOSTOS POLIACETILÊNICOS DA *Bidens pilosa* L. (SWISSADME)

Os compostos foram avaliados no servidor SwissADME, que segundo Daina *et al.* (2017), esse programa revela dados importantes quanto à indicadores que possibilitam a avaliação do potencial de absorção, distribuição e metabolismo dos compostos após a administração oral, além mostrar informações sobre os parâmetros apresentados no subtópico 3.2. Todos os dados foram organizados na Tabela 3.

Quadro 3 - Predição farmacocinética dos compostos poliacetilênicos da *Bidens pilosa* de acordo com o SwissADME

Nº	Nomenclatura (IUPAC)	Absorção GI	Permeabilidade BBB	Substrato P-gp	Inibição de CYP's	PAINS/Brenk	Pontuação de biodisponibilidade
01	(5E)-1-(2-hidroxietil)dodec-5-en-7,9,11-triino-1-il β-D-glucopiranosídeo	Alta	Não	Sim	0	0/1	0,55
02	3-Hidroxi-tetradec-5-en-8,10,12-triino-1-il β-D-glucopiranosídeo	Alta	Não	Sim	0	0/2	0,55
03	1-(Hidroximetil)-4,6,8,10-dodecatetraino-1-il β-D-glucopiranosídeo	Alta	Não	Não	0	0/1	0,55
04	(5E)-tridec-5-en-7,9,11-triino-1,2-diol	Alta	Sim	Não	0	0/1	0,55
05	(6E)-tetradec-6-en-8,10,12-triino-1,3-diol	Alta	Sim	Não	0	0/1	0,55
06	5,7,9,11-Tridecatetraino-1,2-diol	Alta	Sim	Não	0	0/1	0,55
07	(4E)-1-(Hidroximetil)-4-dodecen-6,8,10-triino-1-il β-D-glucopiranosídeo	Alta	Não	Sim	0	0/1	0,55
08	trideca-1,11-dieno-3,5,7,9-tetraino	Baixa	Não	Não	1	0/1	0,55
09	trideca-1-eno-3,5,7,9,11-pentino	Baixa	Não	Não	1	0/1	0,55
10	trideca-5-eno-7,9,11-triino-3-ol	Alta	Sim	Não	0	0/1	0,55
11	trideca-2,10,12-trieno-4,6,8-triino-1-ol	Alta	Sim	Não	0	0/2	0,55
12	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetraino-1-ol	Alta	Sim	Não	0	0/1	0,55
13	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetrainal-1	Alta	Sim	Não	0	0/3	0,55
14	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetraino-1-il acetato	Alta	Sim	Não	0	0/1	0,55
15	(8E)-trideca-8,12-dieno-4,6-	Alta	Não	Não	0	0/2	0,55

	diino-1,10,11-triol						
16	(6E,12E)-3-oxotetradeca-6,12-dieno-8,10-diino-1-ol	Alta	Sim	Não	0	0/1	0,55
17	(2R,3E,11E)-3,11-trideca-dieno-5,7,9-triino-1,2-diol	Alta	Sim	Não	0	0/1	0,55
18	(R)-trideca-3,5,7,9,11-pentina-1,2-diol	Alta	Não	Não	0	0/1	0,55
19	2-O-β-D-glucopiranosiltrideca-11E-eno-3,5,7,9-tetriino-1,2-diol	Alta	Não	Não	0	0/1	0,55
20	(R)-1-(Hidroximetil)-2,4,6,8,10-dodeca-pentina-1-il-β-D-glucopiranosídeo	Baixa	Não	Não	0	0/1	0,55
21	1-(Hidroximetil)-4,6,8,10-dodeca-tetriino-β-D-glucopiranosídeo	Baixa	Não	Não	0	0/2	0,11
22	(4E)-1-[[[(Carboxiacetil)oxi]metil]-4-dodeceno-6,8,10-triino-β-D-glucopiranosídeo	Baixa	Não	Sim	0	0/2	0,11
23	(4E)-1-[[[(Carboxiacetil)oxi]etil]-4-dodeceno-6,8,10-triino-β-D-glucopiranosídeo	Baixa	Não	Sim	0	0/2	0,11
24	(5E)-5-hepteno-1,3-diino-1-benzenil	Baixa	Sim	Não	0	0/1	0,55
25	7-fenil-2(E)-hept-2-eno-4,6-diino-1-ol	Alta	Sim	Não	1	0/1	0,55
26	7-fenil-2(E)-hept-2-eno-4,6-diino-1-il acetato	Alta	Sim	Não	0	0/1	0,55
27	7-fenil-hepta-4,6-diino-2-ol	Alta	Sim	Não	1	0/1	0,55
28	7-fenil-hepta-4,6-diino-1,2-diol	Alta	Sim	Não	0	0/1	0,55
29	1,3,5-hepta-1,3,5-triino-1-benzenil	Baixa	Sim	Não	0	0/1	0,55
30	7-fenil-hepta-2,4,6-triino-1-ol	Alta	Sim	Não	1	0/1	0,55
31	7-fenil-hepta-2,4,6-triino-1-il acetato	Alta	Sim	Não	1	0/1	0,55
32	2-(hidroximetil)-5-(feniletilino)tiofeno	Alta	Sim	Não	2	0/1	0,55
33	5-(2-feniletilino)-2-(β-D-glucopiranosilmetil)tiofeno	Alta	Não	Não	1	0/2	0,55
34	7-acetoxi-1-fenilhepta-1,3-diino-5-eno	Alta	Sim	Não	0	0/1	0,55

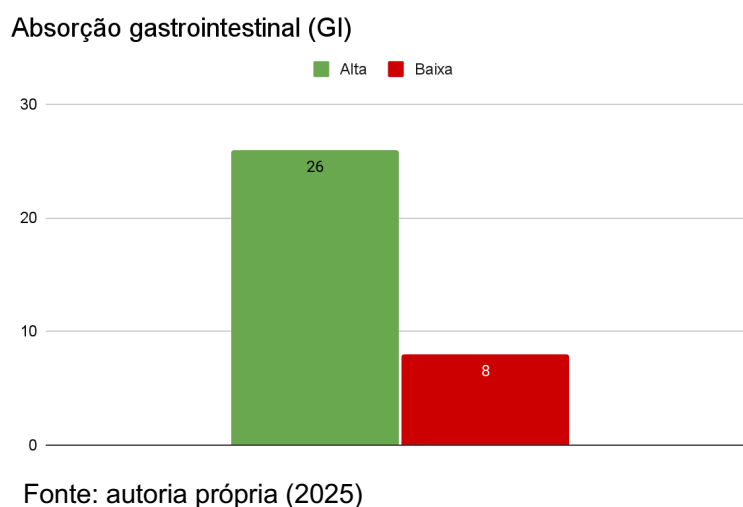
Fonte: autoria própria (2025)

A maioria dos compostos apresentou alta absorção gastrointestinal, ausência de permeabilidade à BBB e baixo potencial de inibição das enzimas CYP, sugerindo perfil farmacocinético favorável. Observou-se ausência de alertas PAINS e presença de um ou mais alertas Brenk em todos os compostos, característica esperada devido à natureza poliacetilênica das moléculas, que possuem grupos acetilênicos reativos. A pontuação de biodisponibilidade de 0,55 predominante reforça o potencial oral desses compostos. Para categorizar os compostos viáveis, foram descartados aqueles que possuem baixa absorção gastrointestinal e duas ou mais violações.

4.2.1 Absorção gastrointestinal (GI)

Trata-se da habilidade da molécula de passar pelas membranas intestinais para alcançar a corrente sanguínea após a ingestão. Para medicamentos orais, uma absorção alta é o cenário ideal para assegurar que o princípio ativo alcance seu destino. Conforme os dados obtidos no SwissADME, 8 moléculas estudadas podem possuir baixa absorção gastrointestinal *in vivo* (Gráfico 1). De acordo com Dahlgren e Lennernäs (2019), para que se obtenha uma alta absorção, o composto depende também de fatores como dissolução, solubilidade, estabilidade luminal (química ou enzimática), tempo de trânsito intestinal e permeabilidade intestinal.

Gráfico 1 - Quantidade de compostos que tiveram alta ou baixa absorção gastrointestinal (GI)

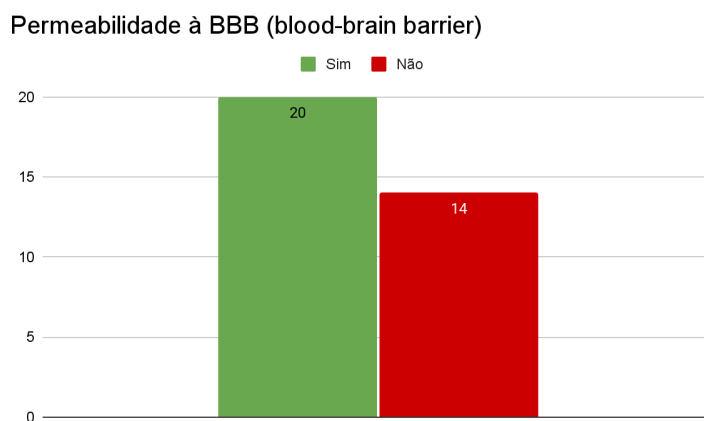


4.2.2 Permeabilidade da barreira hemato-encefálica (BBB – blood-brain barrier)

A *blood-brain barrier* é uma membrana com alta seletividade que resguarda o cérebro de compostos presentes no sangue. O *site* SwissADME prevê o quão favorável moléculas podem ser à permeabilidade da barreira hemato-encefálica, sendo considerado um parâmetro importante na investigação de novos medicamentos. Nesta pesquisa, para cada molécula poliacetilênica, foi indicado um resultado positivo, quando possivelmente sua atuação ocorre no sistema nervoso central, o que é benéfico para o tratamento de doenças neurológicas, porém pode sinalizar a possibilidade de efeitos colaterais mentais em outros tipos de tratamentos,

ou negativo, assim são observados efeitos em tecidos periféricos, não atravessando BBB. Os resultados estão disponíveis no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Quantidade de compostos que tiveram permeabilidade à BBB (*blood-brain barrier*) positiva ou negativa



Fonte: autoria própria (2025)

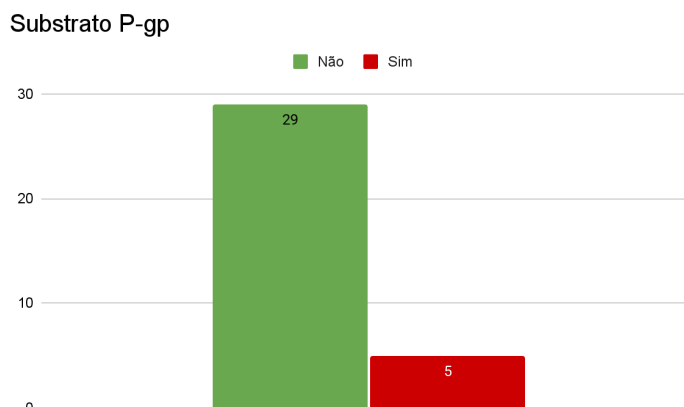
Conforme mostrado no Gráfico 2, a maioria dos compostos devem possuir atuação no sistema nervoso central, ou seja, permeabilidade positiva. Para os compostos poliacetilênicos, o resultado esperado é que não atuem no SNC, já que há indícios pré-clínicos de potencial anti-inflamatório da *Bidens pilosa* (Yan *et al.*, 2022, p. 01), entretanto a maior parte dos medicamentos utilizados clinicamente até agora são pequenas moléculas lipossolúveis que permeiam a barreira hematoencefálica por meio da difusão transmembrana (Kumar *et al.*, 2022, p. 07), sendo necessário boa permeabilidade à BBB para isso.

4.2.3 Substratos de glicoproteínas (P-gp)

Em sua dissertação, Kotlyarov e Kotlyarova (2022) destacam que as glicoproteínas P de mamíferos, localizadas na membrana plasmática, atuam como transportadoras ativas de efluxo de medicamentos, sendo codificadas pelo gene ABCB1, dependente de ATP. No SwissADME, a análise de substrato P-gp permite estimar o potencial de absorção oral e a retenção intracelular dos compostos.

Compostos classificados como não substratos da P-gp (não) têm maior chance de serem absorvidos e retidos nas células, ao contrário os identificados como substratos (sim), de acordo com o Gráfico 3, podem passar por efluxo ativo, o que diminui sua biodisponibilidade oral. No entanto, esses compostos podem permanecer na triagem dos fármacos se apresentarem outros parâmetros desejáveis, como alta absorção gastrointestinal e miLogP dentro da faixa ideal.

Gráfico 3 - Quantidade de compostos substratos de glicoproteínas P (sim ou não)

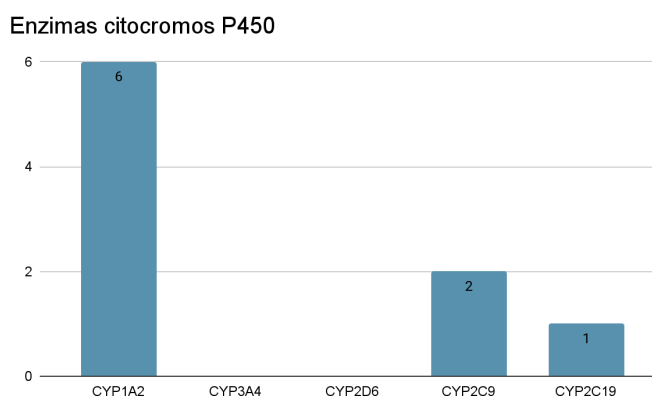


Fonte: autoria própria (2025)

4.2.4 Inibições às enzimas citocromos P450 (CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19)

Nesta abordagem *in silico* foi importante determinar quais poliacetilenos da *Bidens pilosa* podem interagir com as enzimas P450. Essas são as enzimas hepáticas essenciais para a metabolização e remoção de medicamentos do organismo. A inibição das CYP's pode resultar em interações medicamentosas e comprometer a biotransformação dos medicamentos (Rudik *et al.*, 2022, p. 01), por isso moléculas inibidoras também podem possuir uma menor absorção intestinal, como mostra o Gráfico 4, sobre quais enzimas (CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) sofrem interação. Ausência de inibição é o ideal para evitar interações medicamentosas graves.

Gráfico 4 - Enzimas citocromos P450 que são inibidas por alguns compostos



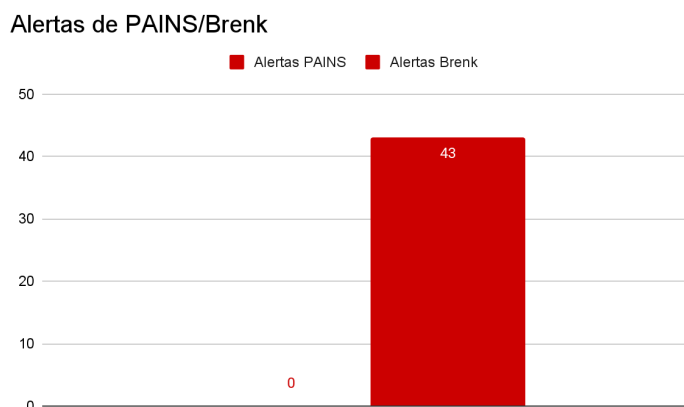
Fonte: autoria própria (2025)

4.2.5 Pan-assay interference compounds (PAINS) and Brenk alerts (PAINS/Brenk)

Os compostos de interferência (PAINS) se referem a moléculas que interferem artificialmente em ensaios biológicos, produzindo resultados falsamente positivos. Podem reagir covalentemente com proteínas, gerar espécies redox, ligar por agregação coloidal ou interagir com reagentes dos testes. O filtro PAINS compara a estrutura da molécula com uma lista de subestruturas problemáticas. De acordo com Kralj, Jukič e Bren (2023), atualmente há 480 padrões moleculares conhecidos por causar interferência.

Enquanto o filtro de Brenk, idealizado por Brenk *et al.* (2008), identifica subestruturas estruturalmente reativas (é o caso dos compostos poliacetilênicos) ou potencialmente tóxicas, chamadas de toxicóforos ou *structural alerts*. Basicamente o filtro serve para eliminar compostos que possuem grupos conhecidos instáveis quimicamente, podem gerar metabólitos reativos, ou apresentam características associadas à alta toxicidade. O Gráfico 5 mostra as quantidades de alertas gerados no servidor SwissADME.

Gráfico 5 - Alertas de PAINS/Brenk para os compostos da *Bidens pilosa*



Fonte: autoria própria (2025)

4.2.6 Pontuação de biodisponibilidade

Outro índice importante no SwissADME é o que estima a chance de um composto ter biodisponibilidade oral. É um índice que estima a probabilidade de pelo menos 10% da dose administrada chegar intacta à circulação sanguínea em modelos animais. Se fundamenta nos valores de carga total e na área da superfície polar (Flores-Holguín *et al.*, 2023, p. 08). Para que o composto tenha pelo menos 10% de biodisponibilidade oral e/ou permeabilidade mensurável em Caco-2, é necessário que esteja em conformidade com as regras de Lipinski.

Para esse estudo, ficou evidente que o banco de compostos avaliados possui uma biodisponibilidade considerável visto que a maioria das moléculas apresentaram o valor de 0,55 (55%).

4.3 ANÁLISE TOXICOLÓGICA DOS COMPOSTOS POLIACETILÊNICOS DA *Bidens pilosa* L. (ADMETLAB)

Para a predição toxicológica e farmacocinética dos poliacetilenos, foi utilizado o servidor ADMETLab, onde foram submetidos em modo *screening* os SMILES gerados no Molinspiration (Tabela 1), que restaram após a etapa do SwissADME, e obtidas 88 predições por composto, abrangendo *endpoints* de toxicidade. Para este estudo, foram consideradas as predições descritas no subtópico 3.3. Os resultados completos foram analisados e organizados na Tabela 4. Com base em critérios pré-definidos pelo servidor, de acordo com Xiong *et al.* (2021), os compostos foram classificados em cada área como “excelente” (cor verde, entre 0 à 0,3), “médio” (cor amarela, entre 0,3 à 0,7) ou “ruim” (cor vermelha, entre 0,7 à 1) para cada propriedade.

O ADMETlab, desenvolvido com base em experimentos extensivos, oferece tanto um modo de triagem em lote (utilizado neste trabalho) quanto uma avaliação individual detalhada, isso possibilita a geração de perfis com os *endpoints* desejados (Guo *et al.*, 2023, p. 1953). Essas características fazem com que a ferramenta seja muito eficaz nas etapas iniciais da triagem virtual, ao dar prioridade a candidatos mais confiáveis e diminuir a quantidade de compostos que necessitam de testes experimentais, por meio de resultados que mostram a porcentagem de risco para cada parâmetro.

Quadro 4 - Predição toxicológica dos compostos poliacetilênicos da *Bidens pilosa* de acordo com o ADMETLab. Valores entre 0 e 0,3 (verde) indicam perfil excelente; 0,3 a 0,7 (amarelo) perfil médio; e 0,7 a 1,0 (vermelho) perfil ruim/risco elevado

Nº	Nomenclatura (IUPAC)	Mutagenicidade (AMES)	Inibição de hERG	Hepatotoxicidade	Carcinogenicidade	Toxicidade de reprodutiva	Sensibilização cutânea	Toxicidade de aguda oral
01	(5E)-1-(2-hidroxietil)dodec-5-en-7,9,11-triino-1-il β-D-glucopiranosídeo	0,741	0,008	0,643	0,148	0,083	0,995	0,087
02	1-(Hidroximetil)-4,6,8,10-dodecatetraino-1-il β-D-glucopiranosídeo	0,845	0,011	0,591	0,261	0,114	0,993	0,118
03	(5E)-tridec-5-en-7,9,11-triino-1,2-diol	0,394	0,047	0,355	0,437	0,498	0,400	0,246
04	(6E)-tetradec-6-en-8,10,12-triino-1,3-diol	0,219	0,079	0,030	0,398	0,549	0,612	0,153
05	5,7,9,11-Tridecatetraino-1,2-diol	0,433	0,037	0,039	0,519	0,501	0,586	0,225
06	(4E)-1-(Hidroximetil)-4-dodecen-6,8,10-triino-1-il β-D-glucopiranosídeo	0,818	0,017	0,466	0,204	0,076	0,990	0,076
07	trideca-5-eno-7,9,11-triino-3-ol	0,444	0,095	0,361	0,480	0,631	0,346	0,571
08	trideca-2,10,12-trieno-	0,631	0,096	0,563	0,547	0,432	0,635	0,591

	4,6,8-triino-1-ol							
09	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetraino-1-ol	0,550	0,048	0,421	0,552	0,678	0,471	0,727
10	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetrainal-1	0,652	0,063	0,348	0,527	0,748	0,436	0,837
11	trideca-2,12-dieno-4,6,8,10-tetraino-1-il acetato	0,620	0,048	0,351	0,535	0,699	0,478	0,755
12	(8E)-trideca-8,12-dieno-4,6-diino-1,10,11-triol	0,423	0,044	0,337	0,424	0,524	0,188	0,225
13	(6E,12E)-3-oxotetradeca-6,12-dieno-8,10-diino-1-ol	0,258	0,044	0,368	0,370	0,227	0,901	0,214
14	(2R,3E,11E)-3,11-trideca-dieno-5,7,9-triino-1,2-diol	0,597	0,051	0,427	0,449	0,247	0,626	0,267
15	(R)-trideca-3,5,7,9,11-pentina-1,2-diol	0,500	0,019	0,322	0,607	0,772	0,176	0,622
16	2-O-β-D-glucopiranosiltrideca-11E-eno-3,5,7,9-tetriino-1,2-diol	0,873	0,032	0,638	0,189	0,047	0,992	0,072
17	7-fenil-2(E)-hept-2-eno-4,6-diino-1-ol	0,578	0,117	0,495	0,467	0,597	0,934	0,461
18	7-fenil-2(E)-hept-2-eno-4,6-diino-1-il acetato	0,658	0,112	0,449	0,493	0,560	0,850	0,500
19	7-fenil-hepta-4,6-diino-2-ol	0,541	0,123	0,530	0,452	0,758	0,933	0,439
20	7-fenil-hepta-4,6-diino-1,2-diol	0,551	0,087	0,467	0,388	0,506	0,877	0,243
21	7-fenil-hepta-2,4,6-triino-1-ol	0,557	0,094	0,409	0,470	0,795	0,972	0,690
22	7-fenil-hepta-2,4,6-triino-1-il acetato	0,597	0,104	0,411	0,461	0,817	0,719	0,629
23	2-(hidroximetil)-5-(feniletilino)tiofeno	0,595	0,148	0,578	0,643	0,310	0,983	0,228
24	5-(2-feniletilino)-2-(β-D-glucopiranosilmetil)tiofeno	0,809	0,037	0,504	0,320	0,014	0,994	0,044
25	7-acetoxi-1-fenilhepta-1,3-diino-5-eno	0,658	0,112	0,449	0,493	0,560	0,850	0,500

Fonte: autoria própria (2025)

Para uma análise integrada dos *endpoints* toxicológicos, foi determinado um índice ADMET composto (média ponderada), devido à grande quantidade de *endpoints* providos pelo ADMETLab, levando em consideração as sete (AMES, hERG, hepatotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva, sensibilização cutânea e toxicidade aguda oral). Essa abordagem é suportada pela literatura que recomenda a integração de múltiplos *endpoints* ADMET, em acordo com o trabalho de Xiong *et al.* (2021).

Os pesos foram atribuídos de acordo com a relevância clínica: AMES, hERG e hepatotoxicidade = 0,20 cada; carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva = 0,15 cada; sensibilização e toxicidade aguda oral = 0,05 cada. Ao fim, obtendo-se o índice ADMET, compostos com índice igual ou inferior a 0,30 foram considerados promissores; pontuação entre 0,30 e 0,45 foram classificados como intermediários; e pontuação superior a 0,45, foram descartados, de acordo com a seguinte fórmula.

$$\text{Índice}_{\text{ADMET}} = 0,2 \times (\text{AMES} + \text{hERG} + \text{Hepat.}) + 0,15 \times (\text{Carci.} + \text{T.Repro.}) + 0,05 \times (\text{S.cutân.} + \text{T.a.oral})$$

Com base nesse critério, (6E)-tetradec-6-en-8,10,12-triino-1,3-diol e (6E,12E)-3-oxotetradeca-6,12-dieno-8,10-diino-1-ol obtiveram pontuações menor que 0,30 (promissores). Por outro lado, (8E)-trideca-8,12-dieno-4,6-diino-1,10,11-triol ficou em uma faixa intermediária, mesmo assim pode ser considerado para outras pesquisas, já que seu índice é próximo ao promissor (0,324). Entretanto, o composto (6E,12E)-3-oxotetradeca-6,12-dieno-8,10-diino-1-ol apresentou um alerta crítico de sensibilização cutânea (0,901), o que exige a realização de testes experimentais específicos antes de prosseguir para os ensaios *in vitro/in vivo*.

Assim, os resultados da abordagem *in silico* foram utilizados como ferramenta de priorização para seguirem para etapas de *docking molecular*, que segundo Dulsat *et al.* (2023), esta estratégia está alinhada com práticas recentes de triagem computacional e com as limitações metodológicas descritas na literatura, que ressaltam a necessidade de confirmação experimental para predições em zona intermediária.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme os objetivos iniciais estabelecidos neste trabalho, foi produzida uma análise pré-clínica *in silico* do banco (Quadro 1) de alguns compostos poliacetilênicos da planta *Bidens pilosa* L. (35 compostos) que ratificou quais dessas moléculas são promissoras para seguirem às próximas etapas. De acordo com o que é debatido no artigo de Lipinski *et al.* (2001), é notável que grande parte das moléculas estudadas atendem às regras físico-químicas estabelecidas na literatura, entretanto quando se trata de padrões farmacocinéticos e tendências toxicológicas, algumas são inconsistentes em determinados parâmetros importantes, mesmo que estudos mais profundos possam determinar suas usabilidades.

Neste trabalho, tais moléculas foram classificadas como analisáveis, necessitando de ferramentas de análise mais abrangentes, já que as plataformas de triagem virtual farmacológicas utilizadas apresentaram resultados complementares.

Assim como foi visto nas referências bibliográficas para este trabalho de conclusão de curso, a importância bioativa da planta *Bidens pilosa* L. foi reforçada durante os testes virtuais, evidenciando que as moléculas da Tabela 5 foram as mais promissoras e respeitaram grande parte das propriedades teóricas.

Quadro 5 - Compostos da *Bidens pilosa* promissores para pesquisas futuras

Nomenclatura (IUPAC)	Imagem	SMILES	Índice
(6E)-tetradec-6-en-8,10,12-triino-1,3-diol		<chem>CC#CC#CC#CC=CCCC(O)CCO</chem>	0,246
(8E)-trideca-8,12-dieno-4,6-diino-1,10,11-triol		<chem>C=CC(O)C(O)C=CC#CC#CCCCO</chem>	0,324
(6E,12E)-3-oxotetradeca-6,12-dieno-8,10-diino-1-ol		<chem>CC=CC#CC#CC=CCCC(=O)CCO</chem>	0,279

Fonte: Autoria própria (2025)

As etapas descritas neste trabalho estão de acordo com as etapas iniciais de triagem de fármacos, minimizando tempo de pesquisa laboratorial e recursos financeiros, ainda que para que seja possível adentrar nessa fase de pesquisa acerca das moléculas descritas como promissoras, é necessário que sejam sujeitas ao processo de *docking molecular*, que permitirá verificar suas habilidades de se conectar a alvos biológicos específicos, como enzimas que participam de processos inflamatórios, oxidativos ou metabólicos.

Em pesquisas futuras, espera-se que as moléculas mencionadas sejam submetidas a estudos de docking molecular para prever interações com alvos biológicos específicos (inflamatórios ou metabólicos) e simulações de dinâmica molecular. Ensaios *in vitro* e *in vivo* serão necessários posteriormente para confirmar a eficácia e segurança clínica desses compostos, finalizando o ciclo de pesquisa e desenvolvimento iniciado nesta triagem.

REFERÊNCIAS

- AGU, Peter Chinedu *et al.* Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. **Scientific reports**, Londres, v. 13, n. 1, p. 13398, 2023.
- APAN, Anamaria *et al.* Heterocycles 52: The drug-likeness analysis of anti-inflammatory thiazolo [3, 2-b][1, 2, 4] triazole and imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole derivatives. **Pharmaceuticals**, Basileia, v. 17, n. 3, p. 295, 2024.
- ASHAFA, A. O. T.; AFOLAYAN, A. J. Screening the root extracts from *Biden pilosa* L. var. *radiata* (Asteraceae) for antimicrobial potentials. **Journal of Medicinal Plants Research**, Sarasota, v. 3, n. 8, p. 568-572, 2009.
- BARTOLOME, Arlene P.; VILLASEÑOR, Irene M.; YANG, Wen-Chin. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): botanical properties, traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, Cairo, v. 2013, n. 1, p. 340215, 2013.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução - RDC nº 10, de 9 de março de 2010**. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Brasília, D.F.: Ministério da Saúde, 2010.
- BRASIL. **Informações sistematizadas da relação nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS: *Bidens pilosa* L., Asteraceae – picão-preto**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistematizadas_relacao_nacional_plantas_medicinais_picao_preto.pdf. Acesso em: 30 out. 2025.
- BRENK, Ruth *et al.* Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. **ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery**, Weinheim, v. 3, n. 3, p. 435-444, 2008.
- BROWN, Dean G. *et al.* Clinical development times for innovative drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, Londres, v. 21, n. 11, p. 793-794, 2022.
- CAI, Jing *et al.* Polyacetylene isomers isolated from *Bidens pilosa* L. suppress the metastasis of gastric Cancer cells by inhibiting Wnt/ β -Catenin and Hippo/YAP signaling pathways. **Molecules**, Basileia, v. 28, n. 4, p. 1837, 2023.
- CHUNG, Hisao-Hang *et al.* Elucidation of enzymes involved in the biosynthetic pathway of bioactive polyacetylenes in *Bidens pilosa* using integrated omics approaches. **Journal of Experimental Botany**, Oxford, v. 72, n. 2, p. 525-541, 2021.
- DAHLGREN, David; LENNERNÄS, Hans. Intestinal permeability and drug absorption: predictive experimental, computational and in vivo approaches. **Pharmaceutics**, Basileia, v. 11, n. 8, p. 411, 2019.

DAINA, Antoine; MICHIELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific reports**, Londres, v. 7, n. 1, p. 42717, 2017.

DULSAT, Júlia *et al.* Evaluation of free online ADMET tools for academic or small biotech environments. **Molecules**, Basileia, v. 28, n. 2, p. 776, 2023.

FLORES-HOLGUÍN, Norma *et al.* Exploring marine toxins: comparative analysis of chemical reactivity properties and potential for drug discovery. **Frontiers in Chemistry**, Lausana, v. 11, p. 1286804, 2023.

FLORES, S. L. E. *et al.* An overview of Organic Electronics. **Educación química**, Cidade do México, v. 33, n. 2, p. 3-17, 2022.

GABRIEL, Domingos Maweze *et al.* A importância dos estudos *in silico* na indústria farmacêutica: uma revisão sobre propriedades admet e docking molecular. In: SEMANA INTERMUNICIPAL DE FARMÁCIA DA UNILAB, 4., 2023. **Anais [...]**. Redenção, CE: Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, 2023. Disponível em: <https://www.even3.com.br/anais/iv-semana-intermunicipal-de-farmacia-da-unila-365481/706152-A-IMPORTANCIA-DOS-ESTUDOS-IN-SILICO-NA-INDUSTRIA-FARMACEUTICA--UMA-REVISAO-SOBRE-PROPRIEDADES-ADMET-E-DOCKING-MOL>. Acesso em: 13 set. 2025.

GUO, Wenjing *et al.* Review of machine learning and deep learning models for toxicity prediction. **Experimental Biology and Medicine**, Thousand Oaks, v. 248, n. 21, p. 1952-1973, 2023.

GUTIÉRREZ, Joyce E. *et al.* Optimization of the synthesis, in silico ADME/Tox profiling studies, and evaluation of the antimalarial activity of (7-chloroquinolin-4-ylthio) alkylbenzoate derivatives. **Journal of Chemical Research**, Londres, v. 47, n. 3, p. 17475198231175326, 2023.

KATO-NOGUCHI, Hisashi; KURNIADIE, Denny. The invasive mechanisms of the noxious alien plant species *Bidens pilosa*. **Plants**, Basileia, v. 13, n. 3, p. 356, 2024.

KOTLYAROV, Stanislav; KOTLYAROVA, Anna. Clinical significance of lipid transport function of ABC transporters in the innate immune system. **Membranes**, Basileia, v. 12, n. 11, p. 1083, 2022.

KRALJ, Sebastjan; JUKIČ, Marko; BREN, Urban. Molecular filters in medicinal chemistry. **Encyclopedia**, Basileia, v. 3, n. 2, p. 501-511, 2023.

KUMAR, Rajnish *et al.* DeePred-BBB: a blood brain barrier permeability prediction model with improved accuracy. **Frontiers in neuroscience**, Lausana, v. 16, p. 858126, 2022.

KUO, Tien-Fen *et al.* *Bidens pilosa*: nutritional value and benefits for metabolic syndrome. **Food Frontiers**, Hoboken, v. 2, n. 1, p. 32-45, 2021.

LEXCHIN, Joel. Profits first, health second: the pharmaceutical industry and the global South: comment on "more pain, more gain! The delivery of COVID-19 vaccines and the pharmaceutical industry's role in widening the access gap". **International Journal of Health Policy and Management**, [S. l.], v. 13, p. 8471, 2024.

LIPINSKI, Christopher A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, Amsterdã, v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 2001.

MA, Zhiwei; AJIBADE, Abeeb; ZOU, Xiaoqin. Docking strategies for predicting protein-ligand interactions and their application to structure-based drug design. **Communications in information and systems**, Basileia, v. 24, n. 3, p. 199-230, 2024.

MACIEL, Alexandre de Andrade *et al.* Triagem virtual para descoberta precoce de novos fármacos utilizando docking molecular. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 63., 2024, Salvador. **Anais [...]**. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Química, 2024. p. 1-13.

MAHALMANI, Vidya *et al.* Translational research: Bridging the gap between preclinical and clinical research. **Indian journal of pharmacology**, Mumbai, v. 54, n. 6, p. 393-396, 2022.

MTENGA, Deodata V.; RIPANDA, Asha S. A review on the potential of underutilized Blackjack (*Biden Pilosa*) naturally occurring in sub-Saharan Africa. **Heliyon**, Amsterdã, v. 8, n. 6, 2022.

MURRAY, Christopher J. L. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The lancet**, Londres, v. 399, n. 10325, p. 629-655, 2022.

OLIVEIRA, F. Q. *et al.* New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract correlated with polyacetylene and flavonoids. **Journal of ethnopharmacology**, Amsterdã, v. 93, n. 1, p. 39-42, 2004.

RIBEIRO, Izadora Miranda *et al.* Introdução a Triagem Virtual. **BIOINFO - Revista Brasileira de Bioinformática e Biologia Computacional**, Lagoa Santa, p. 1-19, 2021. DOI: 10.51780/978-6-599-275326-10.

RODRÍGUEZ-MESA, Xandy Melissa *et al.* Immunomodulatory properties of natural extracts and compounds derived from *Bidens pilosa* L.: literature review. **Pharmaceutics**, Basileia, v. 15, n. 5, p. 1491, 2023.

RUDIK, Anastassia *et al.* Computational prediction of inhibitors and inducers of the major isoforms of cytochrome P450. **Molecules**, Basileia, v. 27, n. 18, p. 5875, 2022.

RODRIGUES, Sérgio Paulo Jorge; CARIDADE, Pedro. História da química computacional e do uso dos computadores em química. **História da Ciência e Ensino: construindo interfaces**, São Paulo, v. 25, p. 140-153, 2022.

Instituto Federal de Pernambuco. *Campus Barreiros*. Curso de Licenciatura em Química. 19 de dezembro de 2025.

SADYBEKOV, Anastasiia V.; KATRITCH, Vsevolod. Computational approaches streamlining drug discovery. **Nature**, Londres, v. 616, n. 7958, p. 673-685, 2023.

SANTOS, Jonh AM *et al.* Polyacetylene glycosides: Isolation, biological activities and synthesis. **The Chemical Record**, Weinheim, 2022. DOI: doi.org/10.1002/tcr.202100176.

SHI, Shaohua *et al.* ChemFH: an integrated tool for screening frequent false positives in chemical biology and drug discovery. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 52, n. W1, p. W439-W449, 2024.

TORRES-VANDA, Montserrat; GUTIÉRREZ-AGUILAR, Ruth. Mexican Plants Involved in Glucose Homeostasis and Body Weight Control: Systematic Review. **Nutrients**, Basileia, v. 15, n. 9, p. 2070, 2023.

UMAR, A. W., HUSSAIN, H., & AHMAD, N. (2025). The Known Unknowns: An enigmatic pathway of C17-polyacetylenic oxylipins in carrot (*Daucus carota* L.). **Current Issues in Molecular Biology**, Basileia, 47(6), 471.

VALDÉS, Humberto A. L.; REGO, Heidy P. de L. *Bidens pilosa* Linné. **Revista Cubana de plantas medicinales**, Havana, v. 6, n. 1, p. 28-33, 2001.

WAITITU, Kenneth *et al.* Antidiabetic Properties of *Bidens pilosa* and Its polyacetylenic compounds for management of diabetes: systematic review. **Journal of Biosciences and Medicines**, Wuhan, v. 12, n. 2, p. 164-179, 2024.

YAN, Zhi *et al.* Bioactive polyacetylenes from *Bidens pilosa* L and their anti-inflammatory activity. **Natural Product Research**, Abingdon, v. 36, n. 24, p. 6353-6358, 2022.

XIONG, Guoli *et al.* ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. **Nucleic acids research**, Oxford, v. 49, n. W1, p. W5-W14, 2021.

ZHOU, Z. *et al.* Polyacetylenes of marine origin: chemistry and bioactivity. **Chemical reviews**, Washington, v. 115, n. 3, p. 1543–1596, 2015.