

ANÁLISE MULTIVARIADA (PCA) DE DERIVADOS TRIAZÓLICOS DO EUGENOL: EFEITOS FITOTÓXICOS E CITOGENOTÓXICOS EM LACTUCA SATIVA

Thayllon de Assis Alves¹; Thammyres de Assis Alves¹; Mariana Belizario de Oliveira²; Elias Terra Werner¹; Adilson Vidal Costa²; Milene Miranda Praça-Fontes¹

¹Departamento de Biologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Alto Universitário, s/n, Guararema, 29500-000 Alegre, Espírito Santo, Brasil, thayllonalves@gmail.com, thammyresalves@gmail.com, elias.werner@ufes.br, milenemiranda@yahoo.com.br

²Departamento de Química e Física, Universidade Federal do Espírito Santo, Alto Universitário, s/n, Guararema, 29500-000 Alegre, Espírito Santo, Brasil, belizmary@hotmail.com, avcosta@hotmail.com

Resumo

Este trabalho teve como objetivo avaliar o potencial fitotóxico e citogenotóxico de derivados triazólicos do eugenol por meio da aplicação da Análise de Componentes Principais (PCA). Foram utilizados dados de bioensaios com *Lactuca sativa*, considerando parâmetros fisiológicos (germinação, índice de velocidade de germinação e crescimento radicular) e citogenéticos (índice mitótico, alterações nucleares, micronúcleos e alterações cromossômicas), além de propriedades físico-químicas calculadas teoricamente. A PCA foi conduzida no software R, permitindo identificar agrupamentos distintos entre os compostos, controles negativos e o herbicida glifosato. Os resultados revelaram que os derivados hidrofílicos 2b e 2e apresentaram comportamento próximo ao glifosato, com efeitos inibitórios marcantes, enquanto os compostos lipofílicos mostraram associação ao aumento do crescimento radicular e do índice mitótico. A correlação positiva ($r = 0,90$) entre crescimento radicular e divisão celular reforça esses achados. Conclui-se que a PCA foi eficaz na identificação de padrões de resposta biológica e que o derivado 2e destacou-se como candidato promissor para futuros estudos no desenvolvimento de herbicidas alternativos.

Palavras-chave: Bioensaio. Citogenotoxicidade. Fitotoxicidade. Triazóis.

Área do Conhecimento: Ciências agrárias.

Introdução

O Brasil é um país com extrema influência nas atividades agrícolas, sendo destaque na produção e exportação de diversas culturas. De acordo com o Ministério da Agricultura e Pecuária, o aumento das exportações agrícolas em 2024 foi sustentado pelo crescimento da produção de grãos durante a safra 2023/2024, que alcançou 297 milhões de toneladas. As culturas que tiveram um destaque no nível de produção foram milho e soja (MAPA, 2024).

Para manter uma produtividade alta, a necessidade da implementação de pacotes tecnológicos é indispensável, algo que foi implementado no cenário agrícola desde a revolução verde, iniciada no Brasil em 1970. A população mundial foi aumentando, consequentemente a produção de alimentos também precisou seguir o crescimento para suprir as necessidades. Entre as tecnologias dos pacotes tecnológicos, está o uso de moléculas herbicidas sintéticas para o controle de plantas daninhas (Alves *et al.*, 2024).

O desenvolvimento de novos modelos com maior diversidade de agroquímicos para o controle de agentes invasores na agricultura emergiu como objetivo central das pesquisas atuais. Nesse contexto, a exploração de produtos naturais derivados de plantas e microrganismos tem ganhado crescente relevância, visto que representam fontes promissoras de novas moléculas bioativas (Sousa *et al.*, 2024).

Dentre os produtos naturais que estão sendo utilizados como produtos para novas moléculas, temos o eugenol, os produtos podem ser utilizados diretamente no controle, ou sofrerem modificações químicas, que irá originar novos derivados. O Eugenol é encontrado no óleo essencial de algumas plantas da família Lamiaceae (Sousa *et al.*, 2024).

O eugenol é amplamente utilizado como agente aromatizante e flavorizante em produtos cosméticos e alimentícios (El-Saber Batiha *et al.*, 2020). Sua relevância biológica é reforçada por diversas atividades já bem documentadas, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antiespasmódicos, antidepressivos, antienotóxicos e anticarcinogênicos (Švestková; Balík; Soural, 2024; Barboza *et al.*, 2018). Do ponto de vista químico, a presença de um anel aromático, um grupo hidroxila e uma porção alílica torna essa molécula suscetível a modificações estruturais, possibilitando a síntese de novos compostos derivados (Pereira *et al.*, 2013).

No campo da química, biologia, agricultura e ciências ambientais, a Análise de Componentes Principais (PCA) é especialmente valiosa para a análise de dados multivariados, permitindo que os pesquisadores revelem relações entre amostras e variáveis, reduzam o ruído e facilitem a interpretação de grandes conjuntos de dados experimentais. Sua capacidade de condensar informações preservando a variância essencial faz da PCA uma técnica fundamental em análises exploratórias e na tomada de decisão (Wold *et al.*, 1987; Bro & Smilde, 2014; Jolliffe & Cadima, 2016).

O trabalho tem como objetivo avaliar a relação entre propriedades físico-químicas, efeitos fitotóxicos e citogenotóxicos dos triazóis derivados do eugenol, utilizando análise multivariada (PCA).

Metodologia

Foram utilizados dados obtidos em bioensaios de fitotoxicidade e citogenotoxicidade com *Lactuca sativa*, exposta a oito derivados triazólicos de eugenol (2a–2h). As variáveis analisadas incluíram parâmetros fisiológicos (porcentagem de germinação – PG, índice de velocidade de germinação – IVG e crescimento radicular – CR) e parâmetros citogenéticos (Índice mitótico – IM, alterações nucleares – AN, micronúcleos – MN e alterações cromossômicas – AC).

Adicionalmente, propriedades físico-químicas dos compostos (solubilidade teórica e coeficiente de partição logP) foram calculadas por métodos semiempíricos (PM7, modelo COSMO).

Para análise estatística, as variáveis foram submetidas à Análise de Componentes Principais (PCA), utilizando a matriz de correlação. A PCA foi aplicada separadamente para os conjuntos de dados fitotóxicos e citogenotóxicos, além de uma análise integrada combinando ambos. Biplots foram empregados para visualizar os agrupamentos de compostos em relação aos controles negativos (água destilada e diclorometano) e positivo (glifosato).

Todas as análises foram conduzidas no software R (versão 4.3.3), no ambiente RStudio (2024.12.0).

Resultados

Em áreas como química, biologia, agricultura e ciências ambientais, a Análise de Componentes Principais (PCA) é particularmente valiosa para a análise de dados multivariados, permitindo aos pesquisadores descobrir relações entre amostras e variáveis, reduzir ruídos e facilitar a interpretação de grandes conjuntos de dados experimentais. Sua capacidade de condensar dados preservando a variância essencial torna a PCA uma técnica-chave na análise exploratória de dados e na tomada de decisões. A PCA, realizada com base nos dados de solubilidade, fitotoxicidade e citogenética dos compostos 2a–2h, revelou agrupamentos claros.

Na PCA de fitotoxicidade (Figura 1A), foram identificados três agrupamentos distintos. Observou-se um grupo de compostos lipofílicos, que promoveram RG e GSI, diferenciando-os dos controles negativos, que influenciaram principalmente a germinação. Para as substâncias hidrofílicas (2b e 2e), foi observado um agrupamento próximo ao controle positivo, sugerindo um modo de ação semelhante ao do glifosato.

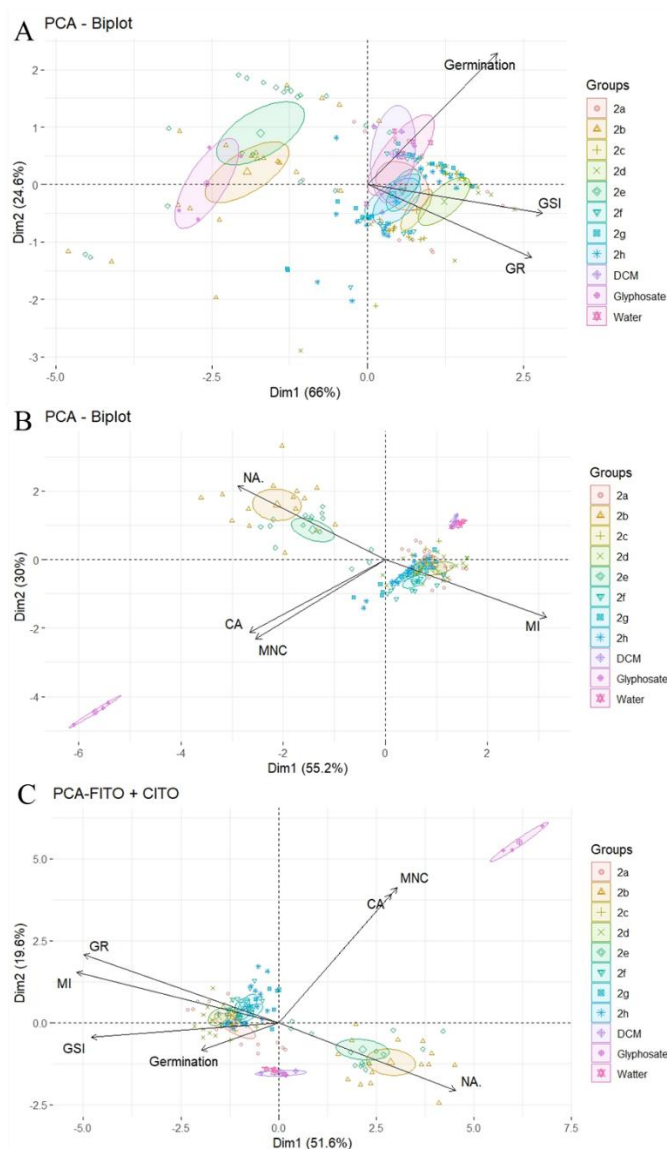
Na PCA de citotoxicidade, também surgiram três agrupamentos (Figura 1B). Os derivados hidrofílicos foram associados à indução de alterações nucleares, enquanto o controle positivo se destacou devido à maior incidência de micronúcleos e anormalidades cromossômicas.

Ao correlacionar ambas as análises de PCA, considerando os parâmetros de fitotoxicidade e citotoxicidade, verificou-se que os compostos lipofílicos promovem o crescimento radicular e o aumento do índice mitótico, indicando um desenvolvimento aprimorado das plântulas. Esses efeitos diferiram daqueles observados nos controles negativos, que afetaram principalmente a germinação (Figura 1C), sugerindo o potencial desses compostos como promotores do crescimento vegetal.

Figura 1 - Gráfico de dispersão das propriedades fitotóxicas (percentual de germinação, índice de velocidade de germinação (GSI) e crescimento radicular (RG)) (A), propriedades citotóxicas (alterações nucleares (NA),

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

alterações cromossômicas (CA) e micronúcleos (MNC)) (B) e a correlação entre os parâmetros de fitotoxicidade e citotoxicidade (C) obtida por uma função dos componentes 1 (Dim1) e 2 (Dim2).



Fonte: Autor (2025).

Os cálculos ab initio revelaram que os compostos 2b, 2e e 2g apresentam comportamento hidrofílico, enquanto as moléculas 2a, 2c, 2d, 2f e 2h são lipofílicas. Isso indica que esses compostos provavelmente exibem comportamentos bioquímicos distintos em ambientes celulares. Em relação às estruturas químicas dos compostos hidrofílicos, átomos de halogênio estão presentes nas estruturas de 2b e 2e, enquanto 2g não contém nenhum halogênio em sua estrutura. Os outros compostos, em contraste, possuem halogênios em diferentes posições no anel aromático ligado ao grupo triazol.

Discussão

De acordo com Ogawa *et al.* (2020), halogênios como flúor, cloro e bromo têm sido amplamente empregados na síntese agroquímica, com seu uso aumentando significativamente desde o século XX. Além dos substituintes halogênicos, compostos heterocíclicos — especialmente derivados de triazol — têm mostrado considerável relevância agrônoma, exibindo uma variedade de atividades biológicas, incluindo efeitos bactericidas, fungicidas e herbicidas (Costa *et al.*, 2020; Mermer *et al.*, 2021).

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

As interações de compostos lipofílicos com plantas daninhas foram estudadas anteriormente por Ramos et al. (2019), que relataram interações limitadas e taxas de inibição do crescimento em torno de 20%. Os autores atribuíram esse efeito reduzido à baixa solubilidade em água dos extratos utilizados, o que provavelmente limitou sua biodisponibilidade.

Segundo Greenacre et al. (2022) a PCA transforma variáveis originais correlacionadas em componentes lineares ortogonais os componentes principais que capturam, de forma ordenada, a maior parte da variância dos dados. Essa transformação não apenas diminui o ruído experimental, como também facilita a interpretação de conjuntos de dados complexos, como demonstrado nos agrupamentos claros observados entre compostos lipofílicos e hidrofílicos, bem como nas correlações entre parâmetros fitotóxicos e citotóxicos.

No contexto de pesquisa agrônômica e toxicologia, essas ferramentas permitem revelar associações ocultas entre variáveis fitotóxicas e citotóxicas, identificar grupos de compostos com efeitos semelhantes e formular hipóteses fundamentadas sobre mecanismos de ação ou potencial de uso dos compostos (Greenacre et al., 2022). No presente estudo, o emprego da PCA evidenciou agrupamentos diferenciados que indicam, por exemplo, que compostos lipofílicos estão ligados à promoção de crescimento radicular e aumento do índice mitótico contrastando com os efeitos mais restritos observados nos controles negativos o que sugere um potencial promotor de crescimento vegetal.

Conclusão

A aplicação da PCA, auxiliou a interpretar os resultados de solubilidade, fitotoxicidade e citotoxicidade dos compostos. A partir dela foi detectado as diferenças entre os derivados hidrofílicos e lipofílicos, possibilitando relacionar essas características as demais variáveis analisadas na planta modelo. Os compostos lipofílicos favoreceram o crescimento radicular e índice mitótico, enquanto os hidrofílicos apresnetaram respostas próximas ao glifosato. Esses achados indicam que tais substâncias podem atuar tanto como potenciais promotores de crescimento vegetal quanto como agentes com efeitos citotóxicos relevantes, evidenciando a importância do uso de abordagens estatísticas para orientar futuras aplicações agrônômicas.

Referências

- ALVES, TA. et al. Phytotoxic and Cytogenetic Assessment of Glycerol Triazole Derivatives in Model Plants and Weeds. **Chemistry & Biodiversity**. 1 out. 2024.
- BARBOZA, J. N. et al. An Overview on the Anti-inflammatory Potential and Antioxidant Profile of Eugenol. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 3957262, 2018.
- BRO, R., & SMILDE, A. K. (2014). Principal component analysis. **Analytical Methods**, 6(9), 2812–2831. <https://doi.org/10.1039/c3ay41907j>
- COSTA AV. et al.. 2020. Synthesis of glycerol-derived 4-alkyl-substituted 1, 2, 3-triazoles and evaluation of their fungicidal, phytotoxic, and antiproliferative activities. **J. Braz. Chem. Soc.** 31:821-832. <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20190246>
- EL-SABER BATIHA, G. et al. Syzygium aromaticum L. (Myrtaceae): Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, Pharmacological and Toxicological Activities. **Biomolecules**, v. 10, n. 2, p. 202, 30 jan. 2020.
- GREENACRE, M., Groenen, P. J. F., & Hastie, T. et al. Principal component analysis. **Nature Reviews Methods Primers** 2, 100 (2022). DOI: 10.1038/s43586-022-00184-w
- JOLLIFFE, I. T., & CADIMA, J. (2016). Principal component analysis: a review and recent developments. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 374(2065), 20150202. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0202>
- MAPA – Ministério da Agricultura e Pecuária. Projeções do Agronegócio: Brasil 2023/2024. Brasília: MAPA, 2024.
- MERMER A. KELES T. SIRIN Y. 2021. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review. **Bioorg. Chem.** 114:105076. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105076>
- OGAWA, Y. et al. "Current Contributions of Organofluorine Compounds to the Agrochemical Industry". **iScience**. vol. 23. no 9. setembro de 2020. p. 101467. DOI.org (Crossref). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101467>.

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

PEREIRA FO. MENDES JM. LIMA EO. Investigation on mechanism of antifungal activity of eugenol against *Trichophyton rubrum*. **Med Mycol.** 2013;51(5):507–513. doi:10.3109/13693786.2012.742966

RAMOS CJB, et al. Inhibitory Effects of the Lipophilic Extracts and An Isolated Meroditerpene of Brown Alga in Pasture Weeds in the Eastern Amazon Region. **Planta daninha [Internet]**. 2019;37:e019214201. Available from:

SOUSA C. et al. (2024). Design. synthesis. docking studies and bioactivity evaluation of 1.2.3-triazole eugenol derivatives. **Future Medicinal Chemistry**. 1–15. <https://doi.org/10.1080/17568919.2024.2385292>

ŠVESTKOVÁ, P.; BALÍK, J.; SOURAL, I. Synergistic effect of selected carboxylic acids and phenolic compounds detected by the FRAP method. **Food Chemistry: X**, v. 23, p. 101573, 17 jun. 2024.

WOLD, S., ESBENSEN, K., & GELADI, P. (1987). Principal component analysis. Chemometrics and Intelligent Laboratory **Systems**, 2(1-3), 37–52. [https://doi.org/10.1016/0169-7439\(87\)80084-9](https://doi.org/10.1016/0169-7439(87)80084-9)

*A Ciência do **NANO** e seu impacto transformador no **MACRO***

Agradecimentos

Agradecimento a toda equipe de trabalho do laboratório de citogenética e cultura de tecidos da Universidade Federal do Espírito Santo.

Agradecimento a UFES por toda estrutura e suporte.

Agradecimento as instituições de amparo a pesquisa: CAPES, FAPES, Cnpq por todo apoio e investimento nas pesquisas realizadas.