

Análise *in silico* da farmacocinética, da farmacodinâmica e da toxicidade de dois compostos isolados da *Moringa oleífera*

In silico* analysis of the pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity of two compounds isolated from *Moringa oleífera

Análisis *in silico* de la farmacocinética, farmacodinámica y toxicidad de dos compuestos aislados de *Moringa oleífera*

Recebido: 21/11/2020 | Revisado: 29/11/2020 | Aceito: 30/11/2020 | Publicado: 04/12/2020

Lucas Eduardo Gomes de Sousa Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9438-2940>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: lucasgmez2508@gmail.com

Isabella Karine Irene Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2279-6444>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: isabellakarine96@gmail.com

Joubert Aires Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-4988>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

Universidade Estadual do Piauí, Brasil

E-mail: airesjoubert3@gmail.com

Resumo

A presente pesquisa tem como objetivo avaliar *in silico* a farmacocinética, a farmacodinâmica e os parâmetros toxicológicos do fitol e do timol isolados da *Moringa oleífera*. A análise farmacocinética e toxicológica foi realizada pelo servidor online PreADMET que é mantido pela Universidade de Seul na Coreia do Sul e está disponível em (<https://preadmet.bmdrc.kr/>). O código fonte do arquivo (.mol) da molécula foi inserida no servidor PreADMET e realizou-se a predição *in silico* de diversos parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos do fitol e timol com base na relação estrutura-atividade dessas moléculas com outras moléculas previamente pesquisadas e com seus resultados disponíveis em vários bancos de dados. Na análise farmacodinâmica, foi utilizado outro servidor online o Swiss Target Prediction onde foram

observados os alvos que as moléculas se ligaram e qual a probabilidade de ligação. De acordo com o PreADMET, os parâmetros farmacocinéticos analisados, apresentaram resultados bastantes significativos com alvos moleculares importantes como a COX, receptores do GABA e serotoninérgicos por exemplo, porém, para os parâmetros toxicológicos, foram razoáveis, em que o fitol mostrou ser favorável para a carcinogenicidade em ratos, mas não em camundongos, por apresentarem diferenças na fisiologia no tocante a metabolização e o timol positivou no Teste de Ames em três cepas, sendo negativa apenas em uma. Foi possível observar que, é necessário um estudo mais aprofundado para confirmar os diferentes tipos de modificações moleculares a fim de aprimorar os parâmetros que não foram satisfatórios.

Palavras-chave: *Moringa oleífera*; Timol; Fitol; Análise *in silico*.

Abstract

The present research aims to evaluate *in silico* the pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicological parameters of phytol and thymol isolated from *Moringa oleífera*. The pharmacokinetic and toxicological analysis was performed by the online server PreADMET which is maintained by the University of Seoul in South Korea and is available at (<https://preadmet.bmdrc.kr/>). The molecule's source code (.mol) was inserted into the PreADMET server and the prediction *in silico* of several pharmacokinetic and toxicological parameters of phytol and thymol based on the structure-activity relationship of these molecules with other molecules previously researched and with its results available in various databases. In the pharmacodynamic analysis, another online server was used, the Swiss Target Prediction, where the targets that the molecules bound and the probability of binding were observed. According to PreADMET, the pharmacokinetic parameters analyzed, showed quite significant results with important molecular targets such as COX, GABA receptors and serotonergics for example, however, for toxicological parameters, they were reasonable, in which phytol proved to be favorable for carcinogenicity in rats, but not in mice, due to differences in physiology regarding metabolism and thymol was positive in the Ames Test in three strains, being negative in only one. It was possible to observe that a more in-depth study is needed to confirm the different types of molecular changes in order to improve the parameters that were not satisfactory.

Keywords: *Moringa oleífera*; Thymol; Phytol; *In silico* analysis.

Resumen

La presente investigación tiene como objetivo evaluar *in silico* la farmacocinética, farmacodinámica y parámetros toxicológicos del fitol y timol aislados de *Moringa oleífera*. El análisis farmacocinético y toxicológico fue realizado por el servidor en línea PreADMET que es mantenido por la Universidad de Seúl en Corea del Sur y está disponible en (<https://preadmet.bmdrc.kr/>). Se insertó el código fuente de la molécula (.mol) en el servidor PreADMET y la predicción *in silico* de varios parámetros farmacocinéticos y toxicológicos de fitol y timol en base a la relación estructura-actividad de estas moléculas con otras moléculas previamente investigadas y con sus resultados están disponibles en varias bases de datos. En el análisis farmacodinámico se utilizó otro servidor online, el Swiss Target Prediction, donde se observaron las dianas a las que se unían las moléculas y la probabilidad de unión. Según PreADMET, los parámetros farmacocinéticos analizados, arrojaron resultados bastante significativos con importantes dianas moleculares como COX, receptores GABA y serotoninérgicos por ejemplo, sin embargo, para los parámetros toxicológicos, fueron razonables, en los que el fitol resultó ser favorable para carcinogenicidad en ratas, pero no en ratones, debido a diferencias fisiológicas en cuanto al metabolismo y el timol fue positivo en el Test de Ames en tres cepas, siendo negativo en solo una. Se pudo observar que es necesario un estudio más profundo para confirmar los diferentes tipos de cambios moleculares con el fin de mejorar los parámetros que no fueron satisfactorios.

Palabras clave: *Moringa oleífera*; Timol; Phytol; En análisis *in silico*.

1. Introdução

A *Moringa oleífera* pertence à família Moringaceae, é composta apenas por um gênero (Moringa) e quatorze espécies. Por ter de uma facilidade em adapta-se às condições semiáridas, vem sendo bem procuradas e utilizadas em nas pesquisas científicas além de apresentar alto potencial nos diferentes subprodutos da planta (Rodrigues *et al.*, 2016).

As folhas possuem vitaminas, proteínas, aminoácidos essenciais, α - e γ -tocoferóis e β -caroteno, o que esclarece sua utilização na alimentação. Por outro lado, a presença dos compostos fenólicos, flavonoides, óleos essenciais e glicosídeos livres, flavônicos e terpênicos, indicam seu potencial medicinal (Fahey, 2005; Chuang *et al.*, 2007; Torres-Castillo *et al.*, 2013). O uso medicinal de *Moringa oleífera* está relacionado com suas propriedades analgésicas, antiinflamatórias, antipiréticas, antitumorais, antiespasmódicas,

antioxidantes, antiúlcera, diuréticas e hepatoprotetoras, além de atuar na redução da hipertensão arterial e do colesterol, entre outras ações (Anwar *et al.*, 2007).

De acordo com Rodrigues *et al.* (2016), a moringa possui um acervo variado de usos, principalmente pelo seu valor medicinal em todas as partes da planta, como forrageira (folhas, frutos e sementes), condimentar (principalmente as raízes), na indústria de cosméticos (óleo extraído das sementes), melífero (flores), combustível (madeira e óleo).

As plantas medicinais são de total importância a nível populacional, técnico e científico, uma vez que a sua utilização como fonte de pesquisa está em alta, por oferecer um grande acervo a ser explorado e abranger inúmeros compostos, capazes de amenizar ou até mesmo curar algumas patologias, muitos são conhecidos e outros vêm a ser novidade devido a esse ciclo de descobertas. O uso dessa prática iniciou-se pelos indígenas que até então as práticas tornaram-se mais comuns no decorrer do tempo, por ser um método mais barato, e com o aparecimento de medicamentos fitoterápicos, ofereceu mais segurança e eficácia quanto a essa aplicabilidade farmacológica (Bruning *et al.*, 2012).

Em 2006, foi implementado pelo Ministério de Saúde, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS), objetivando garantir população o acesso seguro a essa terapia bem como seu uso racional. Na maioria das vezes os ensinamentos sobre o uso de plantas para fins medicinais vêm de geração par geração, sem qualquer vínculo com embasamento científico que norteia a eficácia do tratamento (Silveira *et al.*, 2008).

A relevância científica pela utilização do fitol manifestou-se em consequência de uma mudança metabólica dos lipídeos de caráter recessivo, designada de Síndrome de Refsum. Essa doença autossômica foi descrita inicialmente em 1946, definida pelo seu efeito citotóxico causado pela acumulação de ácido fitânico em alguns órgãos, como fígado, rins e outros, em virtude à deficiência funcional de fitanoil-Co-A hidroxilase. De outro modo, investigações que foram feitas nas últimas décadas, indicam que o fitol pode desenvolver funções terapêuticas atuando sobre o balanço redox.

O fitol (3, 7, 11, 15-tetrametilhexadec-2-en-1-ol), caracteriza-se por ser um álcool acíclico de cadeia longa (C₂₀H₄₀O) e ramificada (Figura 1). Para humanos, as fontes exógenas fundamentais do fitol são gordura animal, produtos derivados do leite e pescados. Ao contrário de muitos ácidos graxos, a degradação do fitol ocorre via α -oxidação, em função da existência de um grupo metil na posição 3, com formação de CO₂ e ácido pristânico (ácido 2,6,10,14-tetrametilpentadecanoico), um ácido com um átomo de carbono a menos e um grupo metil na posição 2 (Gloerich *et al.*, 2007; Van Den Brink *et al.*, 2005; Wanders, 2006).

O timol é um composto da classe dos fenóis monoterpênico, apresentam propriedades físicas e químicas diferentes, mas possuem a mesma fórmula molecular, carvacrol, que configura isomeria com o mesmo, de fórmula $C_{10}H_{13}O$ e denominação química 5-metil-2-(1-metiletil) fenol, e em vários estudos evidenciaram atividade antimicrobiana e antifúngica (Nostro *et al.*, 2007; Carvalho *et al.* 2003; Costa *et al.* 2001).

O timol é extraído como uma substância aromática, de cor cristal que se assemelha ao branco e possui um odor apazível, tem a solubilidade diminuída em água, mas apresenta solubilidade aumentada em alguns solventes orgânicos; apresenta pH neutro. Quando ocorre a desprotonação do fenol, na molécula do timol, ele se torna ligeiramente alcalino (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2009).

O objetivo desta pesquisa foi avaliar *in silico* a farmacocinética, a farmacodinâmica e os parâmetros toxicológicos dos compostos fitol e timol, isolados da *Moringa oleifera*.

2. Metodologia

No tocante a natureza deste trabalho, caracteriza-se como sendo uma pesquisa experimental, com finalidade quali-quantitativa e explicativa como preconiza Pereira et al. (2018) e, o qual se fundamenta em análises de alguns parâmetros por meio do uso de ferramentas *in silico* e softwares de Química Farmacêutica Medicinal disponíveis na plataforma web. Realizou-se levantamento bibliográfico através de bancos de dados LILACS - Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, SciELO - Scientific Eletronic Library Online e PubMed - National Library of Medicine and National Institute of Health para obtenção de informações sobre o uso popular do fruto, suas características fitoquímicas e os métodos de avaliação *in silico*.

Otimização da estrutura molecular

Antes da realização das análises *in silico* procedeu-se o desenho molecular e a otimização da estrutura tridimensional do fitol e do timol, através do software ACD/ChemSketch versão 14.0, baseada em parâmetros da mecânica clássica (distância de ligação, ângulo de ligação e ângulo diedro). Após a otimização, as moléculas foram salvas em formato (. mol).

Análise farmacocinética, farmacodinâmica e toxicológica *in silico*

A análise farmacocinética e toxicológica foi realizada pelo servidor online PreADMET que é desenvolvido pela Universidade de Seul na Coreia do Sul e está disponível em (<https://preadmet.bmdrc.kr/>). O código fonte do arquivo (.mol) da molécula foi inserida no servidor PreADMET e realizou-se a predição *in silico* de diversos parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos do fitol e timol com base na relação estrutura-atividade dessas moléculas com outras moléculas previamente pesquisadas e com seus resultados disponíveis em vários bancos de dados mundiais.

Para a análise farmacodinâmica, os alvos moleculares dos compostos foram avaliados por meio do servidor Swiss Target Prediction. (Gfeller & Bassani-Sternberg, 2018).

3. Resultados e Discussão

A utilização de plantas medicinais com finalidades terapêuticas é uma forma arcaica para o tratamento de doenças que, já vem de uma linhagem indígena e que até os dias atuais ainda utilizam esse recurso. Tempos atrás o uso foi desencorajado com avanço científico e tecnológico, porém ultimamente têm sido procuradas alternativas farmacológicas com plantas medicinais, além de medicamentos a base delas, isso devido ao grande enfoque em relação à atenção primária à saúde. Sendo essa técnica complementar em alternativas em saúde (Vargas *et al.*, 2019).

A grande procura por plantas como fonte de alternativa e também para fins de manipulação de novos fármacos deve-se ao seu baixo custo e fácil acesso, além de uma possível diminuição de efeitos colaterais, e também há uma crença que os produtos naturais não ofendem a ninguém (Gelatti *et al.*, 2016).

A *Moringa oleífera* sobressai por apresentar um arsenal terapêutico que está relacionado com suas propriedades antidiarreicas, antioxidantes, hepatoprotetoras, antivirais, antibacteriana, atuando também no processo de redução da hipertensão arterial e do colesterol (Anwar *et al.*, 2007).

Análises de parâmetros farmacocinéticos

O PREADMET é um servidor online elaborado pela Universidade de Seul na Coreia do Sul, sendo capaz de informar diversos parâmetros farmacocinéticos de ADME (absorção,

distribuição, metabolização e excreção), além de toxicológicos, através da sua relação estrutura-atividade de moléculas e fragmentos moleculares já analisados e acessíveis em vários bancos de dados. Tais ferramentas de análises *in silico* são de grande importância para o processo da criação de novos fármacos, visto que podem apresentar resultados preliminares bastante importantes no processo de triagem de moléculas candidatas a fármaco (Quadro 1).

Quadro 1. ADME do fitol e timol.

Método	Timol	Fitol
BBB	6.38802	19.0797
Caco2	38.0122	37.6292
CYP_3A4_inibition	Inibidor	Inibidor
CYP_3A4_substrate	Fraco	Substrato
HIA	100	100
MDCK	87.3307	64.8712
Pgp_inibition	Inibidor	Inibidor
Ligação de proteína plasmática	100	100

Fonte: PREADMET, (2020).

A passagem pela barreira hematoencefálica avalia a capacidade do fármaco de agir no SNC. O CaCo2 diz respeito ao parâmetro que analisa a velocidade em que o fármaco é absorvido. A metabolização é averiguada a partir da ação do fármaco no citocromo P450. O HIA estuda a capacidade do fármaco de ser absorvido pelo intestino humano. A MDCK avalia a absorção do fármaco em células renais de cães. A Pgp-inibiotin diz respeito à inibição da glicoproteína P, as quais estão relacionadas com a resistência dos fármacos bem como o transporte de xenobióticos. A ligação às proteínas plasmáticas constata a afinidade do fármaco sobre as mesmas. A solubilidade em água pura revela a eficiência do fármaco em se solubilizar em presença de água pura. E a permeabilidade na pele avalia a possibilidade do fármaco em ser administrado ou utilizado de forma tópica.

Segundo Rojas *et al* (2011), a barreira hematoencefálica participa concomitantemente com dois outros componentes (BSLCR e BSA) como defensores do SNC, mantendo a homeostase no cérebro. A BHE é constituída por células endoteliais, as quais regulam a passagem de substância pela mesma, devido às junções apertadas e aderentes. Para passagem de medicamentos pela barreira hematoencefálica, faz-se necessário que o medicamento tenha lipofilicidade adequada.

As substâncias analisadas, segundo dados do programa PREADMET, mostram-se relevante quanto à capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, uma vez que, esse

tipo de resultado não é bom, quando, há um comparativo em relação a outro medicamento que não seja de ação em nível de Sistema Nervoso Central (SNC), porém, em questão trata-se de duas substâncias isoladas em que tem grandes propriedades farmacológicas, e com esse resultado, cabe o questionamento sobre a possibilidade de inserir as mesmas em formulações que tem baixa capacidade de atravessamento da barreira, afim de, aumentá-la.

De acordo com Souza *et al* (2007) o Caco-2 são células extraídas do adenocarcinoma de cólon humano em que estão relacionadas a permeabilidade, ou seja, a velocidade de absorção após a administração oral do fármaco. O timol e o fitol têm uma permeabilidade razoável, ou seja, a sua absorção não será tão rápida.

Os resultados para os parâmetros CYP_3A4_inibition e CYP_3A4_substrate, foram inibitórios e substrato respectivamente, as CYP são fatores determinantes para a observação do metabolismo de substâncias, uma vez que a CYP_3A4_substrate, mostrou que ambos ligam-se, e possivelmente serão bem metabolizados, isso implica dizer que a substância será bem metabolizada diminuindo, assim, o risco de intoxicação. A previsão *in silico* da absorção intestinal humana (HIA), é de suma importância quando há análises de novas inserções de novas propostas de novos fármacos, e os parâmetros analisados mostraram resultados significativos para os dois compostos, tem uma boa absorção intestinal.

Conforme Irvine *et al* (1999), a MDCK são células presentes em rins caninos (Madin-Darby) utilizadas para avaliar-se a permeabilidade. E a partir dos resultados obtidos destes parâmetros, evidenciou uma boa absorção em células renais de cães, sendo que o timol teve um resultado, de aproximadamente 20%, melhor que o fitol.

Segundo Azeredo, as glicoproteínas P atuam como transportador de xenobióticos, ou seja, substâncias estranhas ao organismo, para o fígado, rins, cérebro e TGI, além de esta envolvida em todos os processos farmacocinéticos, sendo assim, por meio dos resultados obtidos, pode-se notar que houve inibição, o que implica no processo de excreção, a glicoproteína P está diretamente ligada a excreção dessas substâncias, mas metodologicamente não há comparações com outros fármacos, por trata-se de substâncias isoladas de uma planta.

A ligação às proteínas plasmáticas, de acordo Goodman (2006), balanceia a capacidade de um fármaco sofre difusão do sangue para o local de ação e faz com que tenha-se uma redução da biodisponibilidade do fármaco, visto que os que se encontram ligados a elas não possuem efeito, apenas a forma livre, o resultado evidenciou que ambos têm uma ligação às proteínas plasmáticas é de 100%, o que em tese, não seria um bom resultado, porém abre espaço para utilização com outros fármacos que possuem grande afinidade, e por

meio da competição o fármaco perderia e ficaria mais na porção livre e aumentaria sua biodisponibilidade.

Análises dos parâmetros toxicológicos

De acordo com Timbrell (2009), os ensaios pré-clínicos para as análises toxicológicas podem utilizar tanto métodos *in vivo*, *in vitro* ou *in silico*, atualmente utiliza-se mais o método *in vitro*, uma vez que não se faz necessário à utilização de animais, é possível identificar a eficácia dessa utilização nos teste de mutagenicidade como o AMES, teste que utiliza cepas de *Salmonella typhimurium*, observando, assim a capacidade mutagênica em variadas substâncias, o ensaio de genotoxicidade que se baseia na exposição de células de mamíferos ao novo fármaco e na conseqüente observação da seqüência de nucleótidos nos genes, do número de cromossomos e da estrutura de cromossomos. Contudo, é importante salientar que os testes *in vivo* sustentam a maior fonte de informação para avaliar a segurança e eficácia dos fármacos. O Quadro 2 apresenta os testes toxicológicos realizados e os devidos resultados para as substâncias em questão.

Quadro 2. Análise de parâmetros toxicológicos.

Método	Timol	Fitol
TA100 (-S9)	Positivo	Negativo
TA100 (+S9)	Positivo	Negativo
TA135 (-S9)	Positivo	Negativo
TA135 (+S9)	Negativo	Negativo
Carcinogenicidade_rato	Negativo	Positivo
Carcinogenicidade_camundongo	Negativo	Negativo
Inibição_hERG	Baixo Risco	Baixo Risco

Fonte: PREAMMET, (2020).

O Fitol não apresentou positividade a esses testes e não apresentaram características positivas para os demais subtipos de teste do AMES teste, já o timol apresentou positividade para três tipos de mutações, TA100 (-S9), TA100 (+S9) E TA135 (-S9), segundo Mortelmans & Zeiger (2000), a mutação do gene da histidina (*hisG46*) que está presente na linhagem TA100, que compreende na troca de uma leucina (GAG/CTC) por uma prolina (GGG/CCC), nessa linhagem houve resultado efetivo tanto para o metabólito (+S9) quanto para o próprio timol antes da metabolização (-S9), já na linhagem TA135, houve, apenas, positividade para a substância antes da metabolização, pois seu metabólito mostrou-se negativo.

Segundo Vieira *et al.*, (2014), a carcinogenicidade significa o poder que uma substância tem para estimular modificações que possam levar ao câncer. Os ensaios de carcinogenicidade requerem grandes períodos, e a metodologia dos ensaios *in vivo* utilizam ratos e camundongos. O servidor PreADMET aplica-se algoritmo para conjectura o resultado de carcinogenicidade a partir de dados do NTP (National Toxicology Program) e da Food and Drug Administration - USA. De acordo com os dados, o Fitol não apresentou nenhuma positividade para teste de carcinogenicidade em camundongos e ratos, fator que tende a acrescentar no parâmetro segurança, já o Timol positivou para carcinogenicidade em rato, pois fisiologicamente ambas as espécies possuem diferenças, quanto absorção e metabolização.

Segundo Souza, (2010), canais de potássio hERG são essenciais para a atividade elétrica normal no coração. Mutações herdadas no gene hERG causam síndrome do QT longo, um distúrbio que predispõe os indivíduos a arritmias com risco de vida. A arritmia também pode ser induzida por um bloqueio dos canais hERG por um grupo de drogas surpreendentemente diversificado. Este efeito colateral é uma razão comum para a falha de drogas em testes de segurança pré-clínica, ambos apresentaram parâmetros aceitáveis, sendo os dois em baixo risco de inibição desses canais, pressumindo assim, uma boa aceitabilidade quando relacionado a pessoas que possuem problemas cardiovasculares.

Análise da farmacodinâmica do fitol

No Quadro 3, é possível a observação dos resultados em relação aos alvos ligantes do fitol, além da capacidade de ligação em porcentagem (x 100).

Quadro 3. Análise dos alvos moleculares do Fitol.

Alvos Moleculares	Probabilidade (x100)
UDP- glucuronosyltransferase 2B7	0.122581769115 (x100)
Glycine receptor subunit alpha-1	0.0978745343258 (x100)
Cannabinoid receptor 2	0.0978745343258 (x100)
Epoxyde hydratase	0.0978745343258 (x100)
11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2	0.0978745343258 (x100)

Fonte: Swiss Target Prediction, 2020.

A proteína UDP- glucuronosyltransferase codificada pelo gene UGT2B7 pertence à família UDP-glicosiltransferase (UGT). Os UGTs desempenham um papel importante na

conjugação e subsequente eliminação de xenobióticos e compostos endógenos potencialmente tóxicos. Esta proteína está localizada na membrana do microsomo e tem especificidade única para estrogênios 3,4-catecol e estriol, sugerindo que ela pode desempenhar um papel importante na regulação do nível e da atividade desses metabólitos de estrogênio potentes (Drugs of the future, 2002).

Segundo Dumoulin *et al* (2000) os receptores de glicina (GLRA1) medeiam a inibição sináptica e localizam-se em sítios pós-sinápticos de forma isolada ou em sítios mistos, juntamente com receptores GABAérgicos. Quando a glicina se liga ao seu receptor, ocorre o rearranjo da estrutura proteica deste receptor ionotrópico com consequente abertura do canal transmembrana (formado pelas cinco subunidades que constituem esta proteína), levando à permeação de íons Cl⁻ através desse canal. Esta ativação do receptor e entrada de Cl⁻ leva à hiperpolarização do neurônio pós-sináptico, conduzindo à ação inibitória no SNC.

De acordo com Hoffman *et al* (2007), os Cannabinoid receptor 2 pertencem à superfamília dos receptores acoplados a proteína G, com sete domínios transmembranares, ligam-se fundamentalmente a proteína G embora interajam com proteínas G_s ou G_q pontualmente.

No artigo de Norwood *et al* (2010), mostra que a epoxide hydratase (EPHX2) são moléculas que contém no mínimo um éter cíclico com três membros (dois carbonos e um oxigênio), que é altamente reativo devido as ligações polarizadas de oxigênio-carbono. Enzimas que tem como função catalisar a hidrolise de epóxidos a seus correspondentes dióis vicinais que são moléculas com dois grupos hidroxila ligadas a carbonos vizinhos.

Em concordância com Reily, o alvo 11-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase 2, esta enzima é uma proteína integral da membrana do reticulo endoplasmático com uma orientação luminal do seu sitio ativo. A 11BHSD apresenta duas isoformas: a 11BHSD tipo 1 que converte cortisona inativa em cortisol ativo, a 11BHSD tipo 2 catalisa o processo inverso da reação enzimática.

Análise da farmacodinâmica do timol

No Quadro 4, é possível a observação dos resultados em relação aos alvos ligantes do timol, além da capacidade de ligação em porcentagem (x 100).

Quadro 4. Análise dos alvos moleculares do timol.

Alvos Moleculares	Probabilidade (x100)
Cyclooxygenase-1	0.245005854395 (x100)
GABA-A receptor; alpha-1/beta-2/gamma-2	0.158538901127 (x100)
Serotonin 2b (5-HT2b) receptor	0.0822880706974 (x100)
Tyrosinase	0.053517944289 (x100)
Muscarinic acetylcholine receptor M2	0.0439186325197 (x100)
Acetylcholinesterase	0.0439186325197 (x100)

Fonte: Swiss Target Prediction, (2020).

Em conformidade com Smith *et al* (2001) A isoforma COX-1 apresenta 17 aminoácidos na porção terminal e seu sítio de ligação apresenta-se na posição 523 da cadeia protéica uma molécula de isoleucina, é uma enzima de natureza constitutiva e está envolvida na produção de prostaglandinas para citoproteção gástrica e manutenção da homeostase renal e plaquetária. É uma glicoproteína dimérica integral de membrana que é complexo com seu substrato ácido araquidônico leva à biossíntese de prostaglandinas.

GABA-A receptor, alpha-1/ beta-2/ gamma-2 é formado pela descarboxilação do L-glutamato através da enzima glutamato-descarboxilase (GAD) e catabolizado pela GABA-transaminase (GABA-T) por transaminação em semialdeído succínico. Esse neurotransmissor exerce seus efeitos mais estudados pela ligação a dois tipos de receptores distintos: GABAA, presente nos canais iônicos de cloro e que tem a função de aumentar a condutância de cloro nos neurônios pré-sinápticos e (2) GABAB, que atua via proteína-G intracelular, aumentando a condutância de canais de potássio associados (Coleman & Temo, 2001)

Conciliado a Bymaster *et al* (1996) a 5-HT ou 5-hidroxitriptamina é uma indolamina, produto da hidroxilação e carboxilação do aminoácido triptofano. É produzida nos núcleos da rafe e lançada em todo o cérebro. A 5-HT é um neurotransmissor e, como tal, serve para conduzir a transmissão de uma célula nervosa (neurônio) para outra, é secretada por neurônios serotoninérgicos e age em receptores de neurônios pós-sinápticos, a 5-HT tem efeito inibidor da condução juntamente a um efeito modulador geral da atividade psíquica. Assim, ela influi sobre quase todas as funções cerebrais, inibindo ou estimulando o ácido gama-aminobutírico (GABA) e dessa forma a 5-HT regula o humor, o sono, a atividade sexual, o apetite, o ritmo circadiano, as funções neuroendócrinas, a temperatura corporal, a sensibilidade à dor, a atividade motora e as funções cognitivas.

A tirosinase pertence a uma família de proteínas de cobre tipo 3 que abriga um centro catalítico formado por cobre dinuclear e catalisa a *o*-hidroxilação do fenol e a subsequente

oxidação do catecol na quinona correspondente. Em mamíferos, essa enzima é responsável por anormalidades na pigmentação da pele, como manchas e albinismo, o desenvolvimento e a triagem de inibidores potentes da tirosinase são, portanto, de particular interesse para a indústria de cosméticos (Storm *et al.*, 2006)

A ativação de receptores M2 reduz a força de contração e também a frequência de batimentos cardíacos em cobaias, o que está associado à inibição de canais de Ca^{2+} voltagem dependente e à ativação de canais retificadores de K^{+} através da estimulação da Gi/o . Wang *et al* mostraram a relação entre a ativação de receptores M2 e a regulação de canais iônicos de cálcio e de cloreto. A estimulação de receptores M2 transfectados transitoriamente em oócitos de *Xenopus* promoveu a abertura de canais de Cl^{-} dependentes de voltagem, um efeito dependente da ativação da PI-3-quinase, demonstrando uma nova via de sinalização intracelular iniciada por receptores M2. Essa via pode ser alternativa ao tradicional acoplamento desse subtipo de receptor à via Gi/o .

Enzima responsável por hidrolisar o neurotransmissor acetilcolina (ACh) nas sinapses colinérgicas. Nestas sinapses a ACh atua transmitindo a mensagem de um neurônio a outro. As sinapses colinérgicas estão amplamente distribuídas no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), sendo importante para a manutenção de inúmeras funções fisiológicas humanas. Nas sinapses colinérgicas estão presentes as colinesterases, que consistem em um classe de enzimas que catalisam a hidrólise da ACh em ácido acético e colina na fenda sináptica, e assim, permitem que o neurônio colinérgico retorne ao seu estado de repouso após ser ativado. Na fenda sináptica a AChE é responsável por degradar a ACh, uma molécula simples que possui um grupo éster e uma amina quaternária. No neurônio pré-sináptico, a ACh é sintetizada a partir da colina e acetilcoenzima A (Acetil-CoA), sob catálise da colina acetiltransferase.

4. Considerações Finais

Assim, de acordo com as análises feitas em relação à farmacocinética, verificou-se que o fitol e o timol possuem uma boa penetração no Sistema Nervoso Central (SNC), inibem o CYP3A4 e a glicoproteína P, possuem uma elevada ligação as proteínas plasmáticas, sendo o timol metabolizado pelo CYP3A4 e o fitol metabolizado pelo CYP3A4 em menor intensidade. Em relação aos parâmetros toxicológicos, o fitol apresentou-se como carcinogênico em ratos, não mutagênico e com baixo potencial para causar arritmias

cardíacas, já o timol não possui potencial carcinogênico, embora seja mutagênico e também com baixo potencial para causar arritmias.

No tocante a análise dos alvos moleculares, foi notória a capacidade de ligação do timol com alguns alvos importantes, como a COX, o receptor GABA, receptor serotoninérgico, o que norteia e embasa a capacidade farmacológica dessa substância que pode ser utilizada como potencial candidato a serem empregados em pesquisas relacionadas com a inflamação, ansiedade e até mesmo depressão, já o fitol tem como principais alvos, proteínas relacionadas como a eliminação de xenobióticos, receptor de glicina e receptores canabinóides.

No entanto, é essencial a continuidade da linha de pesquisa com a planta em questão, uma vez que a mesma apresenta um acervo de componentes e de substâncias que dispõe de ações farmacológicas, então é importante a realização da averiguação *in vivo* de todas as características que até aqui foram encontradas e analisadas nas passagens do artigo, podendo ser um forte candidato a novo fármaco.

Referências

Anwar, F., Latif, S., Ashraf, M., & Gilani, A. H. (2007). *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses. *Phytother Res*, 21 (1), 17-25. doi: 10.1002 / ptr.2023.

Azeredo, F. J., Uchôa, F de T., & Costa, T.D. (2009). Papel da Glicoproteína-P na Farmacocinética e nas Interações Medicamentosas. *Rev. Bras. Farm.*, 90(4), 321-326.

Bruning, M. C. R., Mosegui, G. B. G., & Vianna, Cid Manso de Melo. (2012). A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17(10), 2675-2685. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012001000017>

Bymaster, F. P., Hemrick-Luecke, S. K, Perry, K. W., & Fuller, R. W. (1996). Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha 1-adrenergic and muscarinic receptors *in vivo* in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 124(1-2), 87-94. doi: 10.1007/BF02245608. PMID: 8935803.

Carvalho, A. F. U., Melo, V. M. M., Craveiro, A. A., Machado, M. I. L., Bantim, M. B., & Rabelo, E. F. (2003). Atividade larvicida do óleo essencial de *Lippia sidoides* cham. contra *Aedes aegypti* linn. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 98 (4), 569-571. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762003000400027>

Cavalheiro, A., & Comarella, L. (2016). Farmacocinética: modelos e conceitos – uma revisão de literatura. COLEMAN, R.L.; TEMO, J. Benzodiazepínicos. In: WHITE, P.F., org. *Tratado de anestesia venosa*. Artmed. 91-105.

Costa, S. M., Lemos, T. L., Pessoa, O. D., Pessoa, C., Montenegro, R. C., & Braz-Filho, R. (2001). Chemical constituents from *Lippia sidoides* and cytotoxic activity. *Journal of natural products*, 64(6), 792–795. <https://doi.org/10.1021/np0005917>

Dumoulin, A., Lévi, S., Riveau, B., Gasnier, B., & Triller, A. (2000). Formation of mixed glycine and GABAergic synapses in cultured spinal cord neurons. *The European journal of neuroscience*, 12(11), 3883–3892. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00271.x>

Fahey, J. (2005). *Moringa oleifera*: A Review of the Medical Evidence for Its Nutritional, Therapeutic, and Prophylactic Properties. Part 1. Doi: 10.1201/9781420039078.

Gelatti, G. T., de Oliveira, K., & Colet, C. (2016). Potenciais interações relacionadas ao uso de medicamentos, plantas medicinais e fitoterápicos em mulheres no período do climatério. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online*, 8(2), 4328-4346. doi: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2016.v8i2.4328-4346>

Gfeller, D., & Bassani, M. (2018). Predicting Antigen Presentation—What Could We Learn From a Million Peptides? *Frontiers in Immunology*. 9. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01716.

Gloerich, J., van den Brink, D. M., Ruiten, J. P., van Vlies, N., Vaz, F. M., Wanders, R. J., & Ferdinandusse, S. (2007). Metabolism of phytol to phytanic acid in the mouse, and the role of PPARalpha in its regulation. *Journal of lipid research*, 48(1), 77–85. <https://doi.org/10.1194/jlr.M600050-JLR200>

Goodman, A. (2006). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. (11a ed.), Rio de Janeiro: McGraw-Hill.

Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS*. Ministério da saúde, Brasília, 2006.

Nostro, A., Roccaro, A. S., Bisignano, G., Marino, A., Cannatelli, M. A., Pizzimenti, F. C., Cioni, P. L., Procopio, F., & Blanco, A. R. (2007). Effects of oregano, carvacrol and thymol on *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Journal of medical microbiology*, 56(Pt 4), 519–523. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46804-0>

Norwood, S., Liao, J., Hammock, B. D., & Yang, G. Y. (2010). Epoxyeicosatrienoic acids and soluble epoxide hydrolase: potential therapeutic targets for inflammation and its induced carcinogenesis. *American journal of translational research*, 2(4), 447–457.

Reily, M. M., Pantoja, C., Hu, X., Chinenov, Y., & Rogatsky, I. (2006). The GRIP1:IRF3 interaction as a target for glucocorticoid receptor-mediated immunosuppression. *The EMBO journal*, 25(1), 108–117. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600919>

Rodrigues, L. A., Muniz, T. A., Samarão, S. S., & Cyrino, A. E.. (2016). Qualidade de mudas de *Moringa oleifera* Lam. cultivadas em substratos com fibra de coco verde e compostos orgânicos. *Revista Ceres*, 63(4), 545-552. <https://doi.org/10.1590/0034-737X201663040016>

Rojas, H., Ritter, C., & Pizzol, F. D. (2011). Mechanisms of dysfunction of the blood-brain barrier in critically ill patients: emphasis on the role of matrix metalloproteinases. *Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz*. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 23(2), 222–227.

Silveira, P. F. da, Bandeira, M. A. M., & Arrais, P. S. D. (2008). Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(4), 618-626. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000400021>

Smith, W. L., & Langenbach, R. (2001). Why there are two cyclooxygenase isozymes. *The Journal of clinical investigation*, 107(12), 1491–1495. <https://doi.org/10.1172/JCI13271>

Souza, J. de, Freitas, Z. M. F., & Storpirtis, Sílvia. (2007). Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(4), 515-527. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000400004>

Souza, M. V. N. (2010). Fármacos Inibidores de Fusão: uma Nova Estratégia no Combate à Replicação do Vírus VIH. Rio de Janeiro: *Acta Farm. Bonaerense* 24(2): 291-9.

Storm C. A., Elder de. (2006). *Patologia: Bases clínico-patológicas da medicina*. vl. 1. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan.

Timbrell, J. A. (2009) *Principles of Biochemistry Toxicology*. Nova Iorque. Editora Informa Heathcare.

Torres-Castillo, J. A., Sinagawa-García, S. R., Martinez, G., López-Flores, A. B., Sánchez-González, E., Aguirre-Arzola, V., Acosta, R. I., Olivares-Sáenz, E., Osorio-Hernández, E. & Gutiérrez-Díez, A. (2013). Moringa oleifera: Phytochemical detection, antioxidants, enzymes and antifungal properties. *Phyton (Buenos Aires)*. 82. 193-202.

Vargas, E. C. A., Teixeira, E. R., Werneck, Y. C. dos S., & Arantes, D. G. (2020). Uso de Plantas con Fines Terapêuticos por Usuarios de Una Unidad Prehospitalaria Pública en Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil. *Revista De Pesquisa: Cuidado é Fundamental*, 11(5), 1129-1134. Recuperado a partir de <http://ciberindex.com/c/ps/P11291134>

Yang, H., Zhang, Jian & Breyer, R., & Chen, C. (2008). Altered hippocampal long-term synaptic plasticity in mice deficient in the PGE2 EP2 receptor. *Journal of neurochemistry*. 108. 295-304. Doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05766.x.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Isabella Karine Irene Miranda – 35%

Lucas Eduardo Gomes de Sousa Santana – 35%

Joubert Aires de Sousa – 30%