

Avaliação *in silico* da atividade antifúngica de compostos sulfurados presentes na

Petiveria alliacea L.

***In silico* evaluation of the antifungal activity of sulfur compounds present in**

Petiveria alliacea L.

Evaluación *in silico* de la actividad antifúngica de compuestos de azufre presentes

en *Petiveria alliacea L.*

Recebido: 14/06/2021 | Revisado: 04/08/2021 | Aceito: 21/08/2021 | Publicado: 26/08/2021

Camila Cristina da Silva Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1268-9354>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: camilacristinasilva@hotmail.com.br

Victor Alexandre Cardoso Salazar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-9045>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: alexandre0795@gmail.com

Maria dos Remédios Mendes de Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6780-8125>

Centro Univeritário Unifacid, Brasil

E-mail: brito.mrm@hotmail.com

Resumo

O estudo possui como objetivo executar uma análise do potencial antifúngico da *Petiveria alliacea L.* através de programas de química computacional, assim como, a avaliação das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas *in silico* de compostos isolados do vegetal. Para isso, foi utilizado programas gratuitos como: Way2Drug, ACD/ChemSketch Freeware 14.01, Marvin Sketch 6.2.2, PreADMET2.0 e OSIRIS Property Explorer. Os compostos usados foram selecionados por meio de uma revisão de literatura dos estudos fitoquímicos da *Petiveria*, sendo eles, os que haviam isolado e identificado substâncias derivadas de enxofre. O programa computacional

Way2Drug demonstrou maior efeito antifúngico sobre a cepa de *Mucor e Epidermophyton floccosum*, enquanto menor potencial sobre *A. fumigatus*. Quanto aos parâmetros físico-químicos foi utilizado a regra de Lipinski, onde os metabólitos satisfizeram os critérios estabelecidos, com exceção dos compostos Tetrassulfeto de dibenzila e Trissulfeto de dibenzila que ultrapassaram o valor máximo do LogP sugerido, podendo com isso apresentar certo teor de toxicidade. Dentre os testes toxicológicos, os compostos apresentaram propriedades mutagênicas quanto ao teste Ames, potencial positivo para ocasionar carcinoma em ratos e negativo para camundongos. Através do estudo in silico, foi possível observar que os compostos sulfurados isolados da *Petiveria* apresentaram valores satisfatórios para a atividade antifúngica, abrindo possibilidade para os metabólitos tornarem-se fitofármacos ou ainda serem modificados para tal.

Palavras-chaves: Micologia; Química Farmacêutica; *Petiveria tetrandra*.

Abstract

The study aims to perform an analysis of the antifungal potential of *Petiveria alliacea* L. through computational chemistry programs, as well as the assessment of the physical-chemical, pharmacokinetic and toxicological properties of compounds isolated from the plant. For this, free programs were used, such as: Way2Drug, ACD / ChemSketch Freeware 14.01, Marvin Sketch 6.2.2, PreADMET2.0 and OSIRIS Property Explorer. The compounds used were selected through a literature review of the phytochemical studies at *Petiveria*, which were the ones that had isolated and identified substances derived from sulfur. The computer program Way2Drug demonstrated a greater antifungal effect on the strain of *Mucor* and *Epidermophyton floccosum*, while less potential on *A. fumigatus*. As for the physical-chemical parameters, the Lipinski's rule was used, where the metabolites met the established criteria, with the exception of the dibenzyl tetrasulfide and dibenzyl trisulfide compounds that exceeded the maximum suggested LogP value, with the possibility of presenting a certain level of toxicity. Among the toxicological tests, the compounds showed mutagenic properties in relation to the Ames test, positive potential to cause carcinoma in rats and negative in mice. Through the silico study, it was possible to observe that the sulfur compounds isolated from *Petiveria* presented satisfactory values for the antifungal activity, opening the

possibility for the metabolites to become phytopharmaceuticals or to be modified to do so.

Keywords: Mycology; Chemistry Pharmaceutical; Petiveria tetrandra.

Resumen

El estudio tiene como objetivo realizar un análisis del potencial antifúngico de Petivera alliacea L. a través de programas de química computacional, así como la evaluación de las propiedades físico-químicas, farmacocinéticas y toxicológicas de compuestos aislados de la planta. Para ello se utilizaron programas gratuitos como: Way2Drug, ACD / ChemSketch Freeware 14.01, Marvin Sketch 6.2.2, PreADMET2.0 y OSIRIS Property Explorer. Los compuestos utilizados fueron seleccionados mediante una revisión de la literatura de los estudios fitoquímicos de Petiveria, que eran los que habían aislado e identificado sustancias derivadas del azufre. El programa informático Way2Drug demostró un mayor efecto antifúngico sobre la cepa de Mucor y Epidermophyton floccosum, mientras que su potencial sobre A. fumigatus fue menor. En cuanto a los parámetros físico-químicos, se utilizó la regla de Lipinski, donde los metabolitos cumplieron con los criterios establecidos, a excepción de los compuestos de dibencil tetra-sulfuro y dibencil trisulfuro que excedieron el valor máximo de LogP sugerido, con la posibilidad de presentar un cierto nivel de toxicidad. Entre las pruebas toxicológicas, los compuestos mostraron propiedades mutagénicas en relación con la prueba de Ames, potencial positivo para causar carcinoma en ratas y negativo en ratones. A través del estudio de la sílice, se pudo observar que los compuestos de azufre aislados de Petiveria mostraron valores satisfactorios de actividad antifúngica, abriendo la posibilidad de que los metabolitos se conviertan en fitofármacos o incluso se modifiquen para hacerlo.

Palabras clave: Micología; Química Farmacéutica; Petiveria tetrandra.

Introdução

Nos últimos anos, as infecções fúngicas apresentaram-se com maior destaque no âmbito hospitalar, principalmente devido ao aumento da população de risco, que inclui

peessoas com sistema imune comprometido, pacientes com doenças hematológicas, queimados, recém-nascidos com baixo peso, dentre outros (CALUMBY et al., 2019). Nesse sentido, houve crescimento do interesse científico uma vez que ocorreu aumento dos relatos de resistência às medicações antifúngicas, atualmente disponíveis e utilizadas rotineiramente. Observa-se também, a necessidade da vigilância contínua no que se refere aos perfis de sensibilidade aos antifúngicos, não somente para se evitar casos de resistência adquirida, mas, também para prevenir e controlar estas infecções (QUEIROZ-FERNANDES, 2020).

Dentro desse contexto, os fármacos atualmente utilizados para a terapêutica contra fungos, vem se tornando cada vez mais ineficazes devido à resistência a estes agentes. Além de se tornar um desafio para os clínicos, devido à grande quantidade de reações adversas e toxicidade que estes fármacos desencadeiam no organismo. (COELHO et al., 2020).

Desse modo, vale ressaltar que a utilização empírica de plantas para tratamento de enfermidades é uma prática ancestral, baseada, primordialmente, nas trocas de conhecimento de diferentes culturas. Por conta disso, deve-se atentar para o conhecimento popular acerca de plantas medicinais como possível potencial de algumas espécies para a produção de novos fármacos (BARROS et al., 2019).

Dentre às várias espécies com alegações de uso popular, destaca-se a *Petiveria alliacea* L., pertencente a família Phytolaccaceae, conhecida popularmente por tipi, mucuracaá, guiné, é utilizada na medicina tradicional como antirreumática, antiespasmódica, diurética e com destaque a sua ação antifúngica, ainda que abordada em poucos estudos (PETTINELLI et al., 2020). A espécie em questão é amplamente utilizada pela população da região amazônica e destaca-se por apresentar diversas classes de metabólitos com comprovadas ações terapêuticas, em especial, compostos sulfurados, responsáveis pela ação antifúngica (RAMOS e MACHADO, 2020).

A planta abordada é caracterizada quimicamente pela presença de esteróis, triterpenos, saponinas, alcaloides, taninos, cumarinas, lipídeos, flavonoides e derivados (BANDONI et al., 1976; DE SOUSA et al., 1990). Além desses, classes de metabólitos derivadas de enxofre como: polissulfetos, tiosulfatos, dipeptídeos gutâmicos e derivados cisteína sulfóxidos também foram relatados na literatura, destacando sua ação antifúngica. (BENEVIDES et al., 2001).

Diante disso, grupos de pesquisa e a indústria farmacêutica buscam novos agentes antimicrobianos com estruturas ativas ou com atividades complementares às drogas já existentes, sendo este tipo de pesquisa bastante incentivada aumento e aparecimento de microrganismos multirresistentes (PASSERA et al., 2021). Com isso, a farmacologia *in silico* (termo para designar experimentações por mecanismos computacionais) mostra-se uma área crescente com diversas possibilidades de analisar e integrar dados biológicos. O uso dessa técnica permite fazer previsões, sugerir hipóteses, e, finalmente, fornece descobertas ou avanços em medicina e terapêutica (LEMOS et al., 2021; RIBEIRO et al., 2020).

Além desse cenário, vale destacar que há poucos estudos farmacológicos e toxicológicos de produtos naturais oriundos de plantas medicinais que partem de testes computacionais, o que torna escasso a literatura científica sobre os *softwares* e os testes disponíveis e confiáveis. Frente a isso, torna-se necessário a realização de testes *in silico* de metabólitos secundários de plantas com possíveis propriedades terapêuticas (OLIVEIRA et al., 2018).

Com isso, o objetivo geral do presente trabalho é a realização de uma análise da atividade antifúngica da *Petiveria alliacea* L. por meio de programas de química computacional. E possui, ainda, como objetivos específicos a avaliação das características físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas dos isolados vegetais.

Metodologia

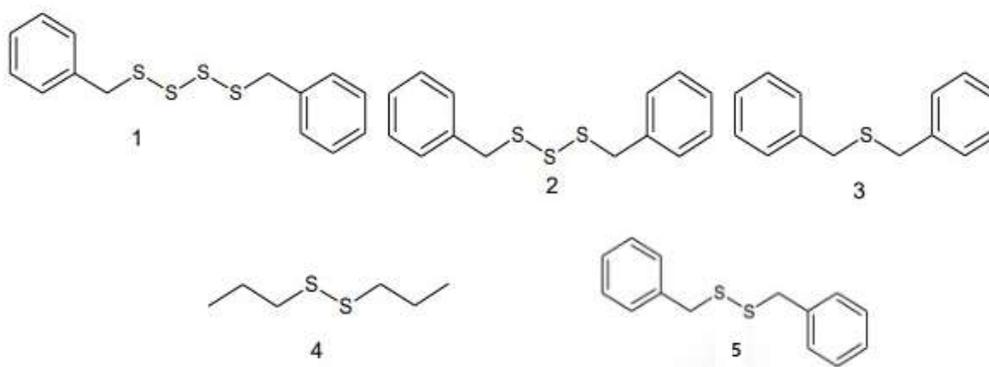
Trata-se de uma avaliação *in silico* da atividade antifúngica, propriedades farmacocinéticas e toxicológicas de compostos sulfurados já identificados na espécie *Petiveria alliacea* L. Para isso, serão utilizados os programas gratuitos: Way2Drug, ACD/ChemSketch Freeware 14.01, Marvin Sketch 6.2.2, PreADMET2.0 e OSIRIS Property Explorer.

Escolha dos compostos para análise

As substâncias objeto de estudos foram definidas por meio de uma revisão de literatura, que incluiu estudos fitoquímicos da espécie vegetal em questão dos últimos

20 anos presentes nas plataformas Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e Science Direct e que haviam isolado e identificado compostos derivados de enxofre em extratos brutos das partes da planta (raiz, folha e caule) ou óleo essencial. Após a compilação de dados, selecionou-se 5 compostos: Tetrassulfeto de dibenzila (1), Trissulfeto de dibenzila (2), Sulfeto de dibenzila (3), Dissulfeto de dipropila (4), Dissulfeto de dibenzila (5) (BENEVIDES et al., 2001; HERNÁNDEZ et al., 2014; WILLIAMS et al. 1997).

Imagem 1. Estruturas químicas selecionadas para análise



Fonte: BENEVIDES et al., 2001; HERNÁNDEZ et al., 2014; WILLIAMS et al. 1997.

Way2Drug

O Way2Drug consiste em um recurso disponível gratuitamente que integra recursos da internet para fornecer previsões de bioatividades de compostos químicos. Para o presente trabalho, foi selecionado a opção de predição de atividade antifúngica, a qual permite ao usuário resultados de forma numérica. Tais números expressos, significam a confiança do produto de inibir o crescimento da espécie em concentração abaixo de 5000 nM. A confiança expressa é calculada entre a diferença as probabilidades de o composto químico inibir e não inibir o crescimento. Para as substâncias utilizadas, o programa apresentou as seguintes espécies fúngicas: *Aspergillus fumigatus*, *Arthroderma benhamiae*, *Penicillium marneffe*, *Mucor e Epidermophyton floccosum*.

ACD/ChemSketch freeware 14.01 e Marvin Sketch 6.2.2

Nesta etapa do estudo, foi realizado no programa ChemSketch: desenho das moléculas, arquivamento e exportação no formato – mol. Após isso, no MarvinSketch foi realizado as análises físico-químicas, adotando-se como parâmetros: Massa, LogP, Doadores e Aceptores de hidrogênio (D* e A*).

PreADMET 2.0

No software online PreADMET foi realizado a verificação dos parâmetros farmacocinéticos (ADME) e toxicológicos (Tox.), representados por meio de análises matemáticas quanto a características de absorção, distribuição, metabolização e excreção. Os parâmetros farmacocinéticos escolhidos para análise foram: capacidade de absorção da barreira hematoencefálica (BHE), taxa de absorção de fármacos (Caco3), absorção de células intestinais humanas (HIA), excreção (MDCK) e capacidade de inibição, não inibição sobre as subfamílias do CYP450. Para as características toxicológicas verificou-se: Teste Ames, carcinoma em camundongos e risco hERG.

OSIRIS Property Explorer

O OSIRIS Property Explorer foi utilizado para expressar resultados codificados por cores: propriedades com alto risco de efeitos indesejáveis apresentaram-se na cor vermelha. A cor verde, por sua vez, indica comportamento compatível com drogas de aplicabilidade terapêutica. Nesse quesito, serão observadas características como: tumoral, mutagenicidade, teratogenicidade, irritabilidade e solubilidade.

Resultados e Discussão

Predição da atividade farmacológica

A tabela 1 traz a confiança da atividade antifúngica proveniente dos isolados da *P. alliacea*. As substâncias estudadas apresentaram atividade sob as espécies: *Aspergillus fumigatus*, exceto o dissulfito de dipropila, *Arthroderma benhamie*,

Penicillium marneffe, *Mucor* e *Epidermophyton floccosum*. As duas últimas cepas foram as com maiores valores numéricos expressos e o *A. fumigatus* com os menores valores em todos os compostos.

Tabela 1. Predição da atividade antifúngica dos compostos sulfurados presentes na *P. alliacea* L.

Molécula	Espécie Fúngica				
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Arthroderma benhamiae</i>	<i>Penicillium marneffe</i>	<i>Mucor</i>	<i>Epidermophyton floccosum</i>
Tetrassulfeto de dibenzila	0,0778	0,1966	0,2344	0,4152	0,4431
Trissulfeto de dibenzila	0,0778	0,1966	0,2344	0,4152	0,4431
Sulfeto de dibenzila	0,0947	0,2052	0,2329	0,4161	0,4158
Dissulfeto de dipropila	*	0,0651	0,1437	0,285	0,3322
Dissulfeto de dibenzila	0,0778	0,1966	0,2344	0,4152	0,4431

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Os isolados reportados na tabela 1 apresentaram maior confiança na inibição do crescimento das espécies *Mucor* e *Epidermophyton floccosum*, sendo os menores valores numéricos àqueles referentes ao patógeno *Aspergillus fumigatus* onde o composto dissulfeto de dipropila nem possuiu alguma predição de atividade.

Nesse sentido, os autores Illnait-Zaragozí e Blanco-García (2010) investigaram o efeito antifúngico do extrato alcoólico do tipi em leveduras como: *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Trichosporon asahii* e *Cryptococcus neoformans* tendo como evidências que em concentrações mais baixas ocorre fraca inibição do crescimento dos organismos, mas o extrato possuiu notável potencial para possíveis tratamentos de infecções causadas por esses agentes.

Não foram encontrados trabalhos *in vitro* com a maioria das espécies mencionadas na tabela anterior, mas sim com gêneros como *Aspergillus*. O estudo de Ramos e Machado (2020) mostrou a efetividade do extrato bruto da planta em inibir o crescimento da espécie *A. flavus*. Por outro lado, Oliveira (2012) relatou que as concentrações necessárias para a ação antifúngica frente a *A. flavus*, *A. niger* e *A. fumigatus* são elevadas e podem ser tóxicas para humanos, evidenciando novamente a necessidade de se isolar os compostos responsáveis pela atividade farmacológica.

Parâmetros físico-químicos

Por sua vez, a tabela 2 se refere aos parâmetros físico-químicos como massa, LogP, Doadores e aceptores de hidrogênios, que segundo a regra de Lipinski são características que se dentro dos parâmetros pode indicar um bom candidato a fármaco.

Tabela 2. Parâmetros baseados na regra de Lipinski dos compostos sulfurados presentes na *P. alliacea* L.

Molécula	Massa	LogP	D*/A*
Tetrassulfeto de dibenzila	310,52	5,94	0/4
Trissulfeto de dibenzila	278,45	5,35	0/3
Sulfeto de dibenzila	214,32	4,46	0/1
Dissulfeto de dipropila	150,3	3,06	0/2
Dissulfeto de dibenzila	246,39	4,75	0/2

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Legenda: D* (doador de hidrogênio) A* (aceptor de hidrogênio) Massa (Daltons)

Conforme o que é preconizado na regra de Lipinski et al (1997), a massa ideal para um fármaco produzir efeito terapêutico e atravessar as barreiras biológicas é o máximo de 500 Daltons (Da). Frente a isso, é possível observar que os metabólitos em questão possuem massas entre 150,3-310,52 Da, estando de acordo com os parâmetros.

Ainda dentro da regra do autor citado, a lipofilicidade, representado por LogP, remete também a capacidade de ultrapassar as biomembranas sendo moléculas mais lipofílicas àquelas com melhor capacidade de transporte e melhorando o alcance no alvo farmacológico. Os valores de referência para esse quesito são entre 1 e 5, podendo se inferir que a maioria das substâncias está obedecendo a regra, porém os compostos como Tetrassulfeto de dibenzila e Trissulfeto de dibenzila ultrapassaram o valor máximo. Em tais casos, os compostos têm mais facilidade em permear membranas podendo apresentar certa toxicidade ao indivíduo (LIPINSKI et al., 1997).

Por último, Lipinski et al (1997) ainda remete a capacidade do composto de doar ou receber íons de hidrogênio pois tal dado vai afetar diretamente a possibilidade de ocorrer interações entre o princípio ativo e moléculas de água no organismo, visto que se houver muitas reações há alteração na absorção e consequentemente transporte.

Dessa forma, o autor estabelece que o D* máximo é de 5 e de A*10, sendo todos os metabólitos avaliados coerentes ao estabelecido.

Parâmetros farmacocinéticos

A avaliação biofarmacêutica através da aplicação ADMET é de caráter fundamental para os processos determinantes da biodisponibilidade e dos outros fatores que alteram as suas propriedades farmacocinéticas, dados estes expostos na tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros farmacocinéticos dos compostos sulfurados presentes na *P. alliacea* L.

Molécula	BHE	Caco2	CYP3A4	HIA	MDCK	LPP
Tetrassulfeto de dibenzila	3,25	56,11	Inibidor	98,16	19,4	96,24%
Trissulfeto de dibenzila	3,89	57,79	Inibidor	97,53	26,99	94,31%
Sulfeto de dibenzila	1,47	58,2	Inibidor	100	20,52	82,83%
Dissulfeto de dipropila	1,13	22,02	Inibidor	98,14	3,24	100%
Dissulfeto de dibenzila	2,6	58,18	Inibidor	97,4	28,03	87,60%

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Legenda: BHE (Barreira Hematoencefálica), Caco2 (Velocidade de absorção), CYP3A4 (Complexo enzimático CYP450), HIA (Absorção intestinal humana), MDCK (Taxa de eliminação), LPP (Ligação com proteínas plasmáticas).

A BHE corresponde a barreira hematoencefálica, estrutura formada por células endoteliais que dificulta a passagem de substâncias, anticorpos, fatores de coagulação e medicamentos do sangue ao tecido nervoso (VIEIRA E SOUSA, 2013). Os estudos padronizam os valores ideais de penetração na BHE em: >2,0 atravessa com facilidade; entre 0,1 e 2-0 moderadamente e <0,1 de forma reduzida ou não ultrapassa. Tal passagem é desejável para medicamentos que atuem no sistema nervoso (BURGESS E HYNENEN, 2013). Os resultados obtidos identificaram valores entre 1,13 e 3,25 Dissulfeto de dipropila e Tetrassulfeto de dibenzila, respectivamente, ambos possuem travessia e moderada a fácil, características essas que podem ser modificadas em programas de otimização molecular.

Segundo Yee (1997) o parâmetro CaCo2 refere-se à velocidade com que um fármaco é absorvido. Para isso, os testes *in vitro* utilizam células derivadas do adenocarcinoma de cólon humano que estão diretamente relacionadas a permeabilidade e conseqüentemente a velocidade de absorção pós administração oral de um medicamento. Os estudos farmacocinéticos padronizam a absorção por CaCo2 como: > 70 nm/sec: alta permeabilidade, 4-70 nm/sec: média, > 4nm/sec: baixa, assim conforme observado tabela 3 todos os compostos possuem média permeabilidade representando uma absorção intermediária (DOLABELA et al., 2018).

Outrossim, a capacidade de inibição enzimática é de suma importância no processo de metabolização e no desenvolvimento de fármacos. Dentro dessa perspectiva, o complexo enzimático CYP-450 possui subdivisões como a CYP3A4 responsável por tal fase farmacocinética (MATOS, 2017). Com os resultados advindos da tabela 3, pode-se inferir que todos os analitos são capazes de inibir a enzima. Por conseqüência, pode ocorrer variações na metabolização de substratos, aumentando a meia vida do fármaco e também a ação terapêutica (DA COSTA NUNES, 2015; SOUSA, 2012).

A absorção intestinal é avaliada pelo parâmetro HIA (human intestinal absorption), tais dados são obtidos pela soma da biodisponibilidade e absorção, avaliada a partir da razão de excreção ou excreção cumulativa na urina, bile e fezes. Os valores utilizados a fim de comparação são: 0 a 20% baixa absorção, 20 a 70% absorção moderada e 70 a 100% alta absorção (YAKAIAH et al., 2015). Todos os derivados de enxofre analisados apresentaram uma absorção intestinal maior que 97%, podendo-se inferir que eles possuem boa lipofilicidade e por isso uma passagem mais facilitada e assim acessando melhor seus sítios de ligação.

O MDCK (Madin-Darby canine kidney) tem a finalidade de medir a taxa de eliminação de cada molécula do organismo. Para isso, é usado em testes *in vitro* células de rim canino que sofrem diferenciação em células epiteliais colunares com membranas semipermeáveis assim que cultivadas. A permeabilidade desse quesito é avaliada com os mesmos valores de Caco3 (YEE, 1997). O que sugere, dessa forma, que todos os compostos em exceção o dissulfito de dipropila apresentam média permeabilidade e assim média excreção.

Ainda seguindo os parâmetros da tabela 3, tem-se as ligações às proteínas plasmáticas (LPP). Com isso, esse fator remete que quanto maior a possibilidade de moléculas se encontrarem ligados às proteínas plasmáticas, maior o potencial de atuar como reservatório e aumentar a disponibilidade do fármaco no organismo (Santos et al., 2018). Os metabólitos secundários avaliados, apresentaram alta LPP, onde os valores variaram de 82,83% a 100%.

Dados toxicológicos

Por fim, as predições apresentadas na tabela 4 e imagem 2 trazem as características toxicológicas como mutagenicidade, formação de carcinoma e risco cardíaco (risco hERG), tumorigenicidade, causar irritação e problemas na reprodução.

Tabela 4. Dados toxicológicos dos compostos sulfurados presentes na *P. alliacea* L.

Molécula	Teste Ames	Carcinoma Rato	Carcinoma Camundongo	Risco hERG
Tetrassulfeto de dibenzila	Mutagênico	Positivo	Negativo	Médio
Trissulfeto de dibenzila	Mutagênico	Positivo	Negativo	Médio
Sulfeto de dibenzila	Mutagênico	Positivo	Negativo	Médio
Dissulfeto de dipropila	Mutagênico	Positivo	Negativo	Médio
Dissulfeto de dibenzila	Mutagênico	Positivo	Negativo	Médio

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

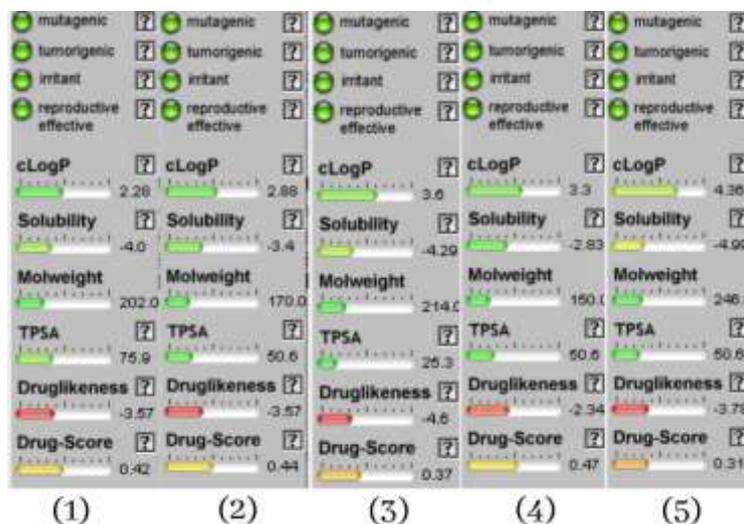
O teste de Ames consiste em ensaio bacteriano, onde se utiliza a cepa *Salmonella typhimurium* (TA100 e TA1535) afim de avaliar a mutagenicidade de algum composto. Tal teste utiliza bactérias que já possuem alterações genéticas quanto a produção de histidina e averigua a possibilidade de as moléculas causarem modificações e provocar seu crescimento mesmo com a ausência de histidina (TIMBRELL, 2009). Nesse sentido, com a exposto da tabela 4 é possível inferir que todos os derivados possuem potencial mutagênico quanto ao teste Ames. Porém, os estudos toxicológicos *in vitro* seguem sustentando com mais força a avaliação de segurança de fármacos.

Por sua vez, carcinogenicidade se refere a capacidade de uma substância causar modificações que possam originar algum tipo de câncer, os ensaios para este parâmetro exigem longos períodos e utiliza-se na metodologia ratos e camundongos (SOUZA,

2010). O resultado de carcinogenicidade apresentado no PreADMET aplica o algoritmo derivado dos dados do NTP (National Toxicology Program) e da Food and Drug Administration - USA. De acordo com os dados da tabela 4, todos os avaliados negativaram para carcinoma em camundongo mas positivou em ratos, tendo em vista que fisiologicamente as espécies diferem na absorção e metabolização (VIEIRA et al., 2014).

Segundo Jing et al. (2015) os canais de potássio hERG atuam essencialmente na atividade elétrica normal no coração. Frente a isso, mutações nesse gene podem ocasionar síndrome do QT longo, distúrbio predisposto em pacientes com arritmias. Além disso, a arritmia ser derivada de um bloqueio dos canais hERG por um grupo de drogas surpreendentemente diversificado, o que alerta para a importância dos testes de segurança pré-clínicos. Os isolados fitoquímicos apresentaram parâmetros aceitáveis (risco médio) para pessoas saudáveis, mas deve haver uma observação quanto a aceitabilidade em pessoas com problemas cardiovasculares.

Imagem 2. Dados toxicológicos dos compostos sulfurados presentes na *P. alliacea* L. advindos do Osiris Property Explorer



Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Legenda: Tetrassulfeto de dibenzila (1), Trissulfeto de dibenzila (2), Sulfeto de dibenzila (3), Dissulfeto de dipropila (4), Dissulfeto de dibenzila (5)

A figura 2 mostra que os resultados relacionados ao risco de toxicidade de todos os derivados vegetais estão nos parâmetros desejáveis, tendo em vista sua representação

na cor verde. Desse modo, a mutagenicidade, tumorigenicidade, efeitos irritantes e sobre a capacidade de reprodução humana estão de acordo com o que é esperado para um fármaco. Da mesma forma, os parâmetros relacionados ao log P (lipofilicidade), à solubilidade, peso molecular (molweight) e polaridade (Polar Surface Área – TPSA) estão apresentados em verde, sendo estes resultados desejáveis. O programa Osiris também prevê a capacidade de uma molécula ser empregada na terapêutica (drug-score) e a semelhança dela com outros fármacos (druglikeness), tais características não se mostraram favoráveis pois estão expostas nas cores laranja e vermelho, respectivamente (SANTOS et al., 2018).

Conclusão

Em suma, com a presente análise foi possível observar que os compostos sulfurados isolados a *P. alliacea* apresentam-se como promissores fitofármacos e com potencial significativo para a atividade biológica antifúngica. No entanto, ainda há necessidade de mais estudos abordem tais compostos como princípio ativo para diversos potenciais farmacológicos, além da realização de bioensaios *in vitro* e *in vivo* para elucidar possíveis mecanismos de ação.

Outrossim, a avaliação físico-química, farmacocinética e toxicológica evidenciou características essenciais para um candidato a fármaco dentro da maioria dos parâmetros. Embora os metabólitos possuam algumas predições desfavoráveis, as moléculas ainda podem ser otimizadas por meio de técnicas de modelagem molecular e assim servirem para desenvolvimento de novos medicamentos antifúngicos ou outras classes farmacológicas.

Referências

BALIMANE, P. V.; CHONG, S. Cell culture-based models for intestinal permeability: a critique. **Drug discovery today**, v. 10, n. 5, p. 335-343, 2005.

BANDONI, A. L.; MENDIONDO, M. E.; RONDINA, R. V. D.; COUSSIO, J. D. Survey of Argentine medicinal plants. **Econ Bot Jornal**, v.30, p.161-185, 1976.

BARROS, R. DE O et al. Potencial antifúngico e modulador da resistência fúngica do óleo essencial de cordia verbenacea dc. exposto a irradiação de micro-ondas. **Revista e-ciência**, v. 7, n. 1, p. 34-42, 2019. <http://dx.doi.org/10.19095/rec.v7i1.404.g189>

BENEVIDES, P. J. C.; YOUNG, M. C. M.; GIESBRECHT, A. M.; ROQUE, N. F.; BOLZANI, V. S. Antifungal polysulphides from *Petiveria alliacea* L. **Phytochemistry**, v. 57, p. 743-747, 2001.

BURGESS, A & HYNYNEN, K. Noninvasive and targeted drug delivery to the brain using focused ultrasound. **ACS chemical neuroscience**, v. 4, n. 4, p. 519–526, 2013.

CALUMBY, R. J. N et al. Isolamento e identificação da microbiota fúngica anemófila em unidade de terapia intensiva/ isolation and identification of anemophilic fungal microbiota in an intensive care unit. **Brazilian Journal of Development Curitiba**, v. 5, n. 10, p. 19708-19722 oct. 2019. <https://doi.org/10.34117/bjdv5n10-186>

COELHO, J. L. G et al. Dermatofito: resistência a antifúngicos / dermatophyt: resistance to antifungals. **Brazilian Journal of Development Curitiba**, v.6, n.10, p. 74675-74686, oct. 2020. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-044>

DA COSTA NUNES, I. K. A Importância do Estudo do Metabolismo nos Estágios Iniciais de Desenvolvimento de Fármacos. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 2, p. 649-662, 2015.

DOLABELA, M. F.; SILVA, A. R. P. D.; OHASHI, L. H.; BASTOS, M. L. C.; SILVA, M. C. M. D.; VALE, V. V. Estudo in silico das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. **Revista Fitos**, v. 12, n. 3, p. 227-242, 2018.

DUARTE, M. R; LOPES, J. F. Leaf and stem morphoanatomy of *Petiveria alliacea*. **Fitoterapia**, v. 76, p. 599-60, 2005.

HERNÁNDEZ, J. F.; URUEÑA, C. P.; CIFUENTES, M. C.; SANDOVAL, T. A.; POMBO, L. M.; CASTAÑEDA, D.; ASEA, A.; FIORENTINO, S. A *Petiveria alliacea* standardized fraction induces breast adenocarcinoma cell death by modulating glycolytic metabolism. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 153, p. 641–649, 2014.

ILLNAIT-ZARAGOZÍ, M. T.; BLANCO-GARCÍA, J. I. A. Efecto antifúngico de un extracto de *Petiveria alliacea* L. **Revista CENIC : Ciencias Biológicas**, vol. 41, no. 1, p. 79–82, 2010.

JING, Y.; EASTER, A.; PETERS, D.; KIM, N.; ENYDY I. J. In silico prediction of HERG inhibition. **Future medicinal chemistry**, v. 7, n. 5, p. 571-586, 2015.

LEMO, A. S. de O et al. Espilantol, uma molécula promissora para o tratamento de distúrbios inflamatórios: um estudo in vitro e in silico. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 2, abr/jun 2021

LIPINSKI, C.A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B.W & FEENEY, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.

MATOS, Karina Silvia. **Estudos computacionais e experimentais da permeabilidade celular de candidatos a fármacos**. 2017. Tese (Doutorado em Física Aplicada) - Instituto de Física de São Carlos, University of São Paulo, São Carlos, 2017. Doi:10.11606/T.76.2017.tde-11052017-140338. Acesso em: 2020-07-18.

OLIVEIRA, F. R. Avaliação antifúngica, farmacognóstica e toxicológica sazonal de *Petiveria alliacea* L. (PHYTOLACCACEAE). Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Belém, 108f, 2012.

OLIVEIRA, V. F et al. Análise farmacológica e toxicológica in silico do flavonoide 5-hidroxi-4', 7-dimetoxiflavona. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 3, n. 1, p. 913-921, 2018.

PASSERA, A et al. Characterization of *Lysinibacillus fusiformis* strain S4C11: In vitro, in planta, and in silico analyses reveal a plant-beneficial microbe. **Microbiological Research**, v. 244, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126665>.

PETTINELLI, J. A.; SOARES, B. O.; COLLIN, M. et al. Criotolerância de embriões somáticos da Guiné (*Petiveria alliacea*) à técnica de crioplasca V e análise histológica de sua integridade estrutural. **Acta Physiol Plant**, v. 42, n. 40 2020. <https://doi.org/10.1007/s11738-019-3003-x>

QUEIROZ-FERNANDES, G. Perfil de resistência de agentes oportunistas de mycose no Brasil. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 4, 2020. <https://doi.org/10.31005/iajmh.v4i.149>

RAMOS, Manuella Alves; MACHADO, Levi Pompermayer. POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE TIPI (Petiveria alliacea L.) EM FUNGOS DE *Aspergillus flavus*. **Revista Científica FAESA**, [S.l.], v. 16, n. 1, p. 32 - 41, jul. 2020. ISSN 2316-7327. Disponível em: <<http://revista.faesa.br/revista/index.php/Faesa/article/view/258>>. Acesso em: 01 mar. 2021.

RIBEIRO, A. B. B. G.; FERNANDES, V. D. G.; ALENCAR, J. A. de S.; MEDEIROS, J. P.; SOUZA, L. D. G. de; OLIVEIRA, O. L. de; HOLANDA, J. K. da N.; NUNES, L. F.; LIRA, A. M. S.; CUNHA, S. M. D. da; SOUSA, A. P. de; OLIVEIRA FILHO, A. A. de. In silico evaluation of the anthelmintic activity of Ascaridol monoterpene. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 7, p. e757974944, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i7.4944. Disponível em: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/4944>. Acesso em: 1 mar. 2021.

SANTOS, R. C. Et al. Modificação molecular incremental: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos in silico de fármacos inibidores

seletivos da recaptção de serotonina (ISRSS). **Boletim Informativo Geum**, v. 9, n. 2, 2018.

SOUSA, M. C. **Estudos de modelagem molecular para previsão In Silico dos prováveis metabólitos de fase I de flavonóides**. 2012. 53 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) –Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

SOUZA, M. V. N. FÁRMACOS INIBIDORES DE FUSÃO: UMA NOVA ESTRATÉGIA NO COMBATE À REPLICACÃO DO VÍRUS VIH. **Rio de Janeiro: Acta Farm. Bonaerense**, v. 24, n. 2, p. 291-9, 2010.

TIMBRELL, J. A. Principles of Biochemistry Toxicology. Nova Iorque. Editora Informa Heathcare, 2009.

VIEIRA, G. D & SOUSA, C. M. Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira Hematoencefálica e a sua relação com as doenças neurodegenerativas. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 1, n. 4, p. 166-170, 2013.

WILLIAMS, L. A. D.; THE, T. L.; GARDNER, M. T.; FLETCHER, C. K.; NARAVANE, A.; GIBBS, N.; FLEISHACKER, R. Immunomodulatory activities of *Petiveria alliacea* L. **Phytotherapy Research**, v. 11, p. 251-253, 1997.

YAKAIAH, C.; SNEHA, T.; SHALINI, T.; SRINIVAS, C.; ANAND, K. D.; NIRANJANA, K. A.; SRINIVAS K. V. N. S.; SARFARAZ A.; KOTESH K. J.; FERROZ K.; ASHOK T., P. G. Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 93, p. 564-573, 2015.

YEE, S. In vitro permeability in Caco-2 (colonic) cells may predict absorption in vivo (small intestine) in humans - fact or myth. **Pharm Res.** v. 14, p. 763-766, 1997.