

Predição *in silico* da atividade antiviral e avaliação de características farmacocinéticas e toxicológicas de compostos presentes no óleo essencial de *Petiveria alliacea* L.

***In silico* prediction of antiviral activity and evaluation of pharmacokinetic and toxicological characteristics of compounds present in the essential oil of *Petiveria alliacea* L.**

Predicción *in silico* de la actividad antiviral y evaluación de las características farmacocinéticas y toxicológicas de los compuestos presentes en el aceite esencial de *Petiveria alliacea* L.

Recebido: 28/10/2022 | Revisado: 01/12/2022 | Aceito: 28/01/2023 | Publicado: 28/01/2023

Camila Cristina da Silva Miranda

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

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: camilacristinasilva.cs@gmail.com

Victor Alexandre Cardoso Salazar

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

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: alexandre0795@gmail.com

Angélica Gomes Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-7652>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: angélica.coelho@facid.edu.br

Resumo

A predição computacional da atividade farmacológica permite a seleção de componentes considerados promissores no início de pesquisas científicas. As novas tendências são consideradas para o uso de metodologias *in silico*. Realizar uma avaliação *in silico* da farmacocinética, parâmetros toxicológicos e atividade antiviral de compostos presentes no óleo essencial a *Petiveria alliacea* L. Foram utilizados 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. Foi notável, a escassez de material científico acerca do tema abordado, em especial, de trabalhos que utilizassem o óleo essencial com objeto de estudo. Por outro lado, as pesquisas *in vivo* encontradas demonstraram alguma atividade viral contra espécies da família *Flaviviridae* como o vírus da hepatite C (HCV) e dengue, assim como a predição realizada. Também observou-se atividade contra o vírus da imunodeficiência, mas sem efeitos para Herpes Simples tipo 1, Poliovírus tipo 1, Adenovírus sorotipo 7. através do estudo *in silico*, foi possível observar que os compostos isolados da *Petiveria* apresentaram valores satisfatórios para a atividade antiviral frente a algumas espécies e também nos outros parâmetros, abrindo possibilidade para os metabólitos tornarem-se fitofármacos ou ainda serem modificados para tal.

Palavras-chave: Antivirais; Química Farmacêutica; *Petiveria tetrandra*; Óleos voláteis.

Abstract

The computational prediction of pharmacological activity allows the selection of components considered promising at the beginning of scientific research. New trends are considered for the use of *in silico* methodologies. Objective to carry out an *in silico* evaluation of the pharmacokinetics, toxicological parameters and antiviral activity of compounds present in the essential oil of *Petiveria alliacea* L. Free programs such as: Way2Drug, ACD/ChemSketch Freeware 14.01, Marvin Sketch 6.2.2, PreADMET2.0 were used. and OSIRIS Property Explorer. The compounds used were selected through a literature review of the phytochemical studies of *Petiveria*, and they were the ones that had isolated and identified substances derived from sulfur. It was notable the scarcity of scientific material on the topic addressed, in particular, of works that used essential oil as an object of study. On the other hand, the *in vivo* research found showed some viral activity against species of the *Flaviviridae* family such as hepatitis C virus (HCV) and dengue, as well as the prediction performed. Activity was also observed against the immunodeficiency virus, but without effects for Herpes Simplex type 1, Poliovirus type 1, Adenovirus serotype 7. Through the *in silico* study, it was possible to observe that the compounds isolated from *Petiveria* presented satisfactory values for the antiviral activity against some species and also in the other parameters, opening the possibility for the metabolites to become phytopharmaceuticals or even to be modified for such.

Keywords: Antivirals; Pharmaceutical Chemistry; *Petiveria tetrandra*; volatile oils.

Resumen

La predicción computacional de la actividad farmacológica permite la selección de componentes considerados promisorios al inicio de la investigación científica. Se consideran nuevas tendencias para el uso de metodologías *in silico*. Objetivo realizar una evaluación *in silico* de la farmacocinética, parámetros toxicológicos y actividad antiviral de compuestos presentes en el aceite esencial de *Petiveria alliacea* L. Programas libres como: Way2Drug, ACD/ChemSketch Freeware 14.01, Marvin Sketch 6.2.2, Se utilizaron PreADMET2.0 y OSIRIS Property Explorer. Los compuestos utilizados fueron seleccionados a través de una revisión bibliográfica de los estudios fitoquímicos de *Petiveria*, y fueron los que habían aislado e identificado sustancias derivadas del azufre. Se destacó la escasez de material científico sobre el tema abordado, en particular, de trabajos que utilicen el aceite esencial como objeto de estudio. Por otro lado, la investigación *in vivo* encontrada mostró cierta actividad viral contra especies de la familia Flaviviridae como el virus de la hepatitis C (VHC) y el dengue, así como la predicción realizada. También se observó actividad contra el virus de la inmunodeficiencia, pero sin efectos para Herpes Simplex tipo 1, Poliovirus tipo 1, Adenovirus serotipo 7. A través del estudio *in silico* se pudo observar que los compuestos aislados de *Petiveria* presentaron valores satisfactorios para la actividad antiviral contra algunas especies y también en los demás parámetros, abriendo la posibilidad de que los metabolitos se conviertan en fitofármacos o incluso sean modificados para ello.

Palabras llave: Antivirales; Química Farmacéutica; *Petiveria tetrandra*; aceites volátiles.

Introdução

O uso de plantas na cura de enfermidades é milenar e está diretamente ligado a evolução do ser humano. Tal utilização de vegetais como medicamentos, se dava através das experiências e observações do uso pelos animais (AMARAL et al., 2021; OLIVEIRA, 2006). Dessa maneira, a partir da utilização empírica, atualmente, é de conhecimento científico e popular que as partes anatômicas como as folhas, raízes, caules e folhas possuem substâncias ativas capazes de gerar respostas fisiológicas e serem empregadas na produção de medicamentos (ROSA et al., 2012; SOARES et al., 2021).

Houve aumento na procura pelos medicamentos fitoterápicos, uma vez que a população acredita nos benefícios oriundos de um tratamento natural (ALVES et al., 2021; D'ÁVILLA et al., 2021). Além disso, os fitoterápicos apresentam baixo custo e acesso mais fácil, diferente de outras medicações. No entanto, para comercialização de tais produtos, ainda são necessários estudos para a comprovação da sua eficácia e segurança (LIMA & RODRIGUES, 2019).

A predição computacional da atividade farmacológica permite a seleção de componentes considerados promissores no início de pesquisas científicas. As novas tendências são consideradas para o uso de metodologias *in silico* (OLIVEIRA & ARRUDA, 2021). Em suma, *in silico* é a expressão utilizada em simulações computacionais, sendo de processos naturais ou de laboratoriais. Dessa forma, tais programas utilizam o cruzamento de informações contidas em banco de dados e das formulações e estruturas químicas das substâncias para preverem as propriedades, atividades biológicas, ações toxicidades, ou quaisquer outras funções. (MIRANDA et al., 2021; SILVA et al., 2022).

Nesse contexto, cabe citar a espécie *Petiveria alliacea* L., planta oriunda da família Phytolaccaceae caracterizada por ser um arbusto de cerca de 1,0 metro de altura, sublenhoso, perene, delgado e ereto. A espécie é natural da região Amazônica e áreas tropicais, com cerca de 37 utilizações dentro da medicina popular (GUERRA et al., 1988; CAMARGO, 2007). Os nomes populares variam entre: Tipi, Erva-de-alho, Amansa-senhor, Erva-de-Guiné possuindo odor devido a presença de compostos com enxofre (CASTELLAR et al., 2014). Além do uso ornamental e rituais religiosos, é reconhecida por seu amplo potencial terapêutico em diversos distúrbios de saúde (BERG; SILVA, 1988).

Quanto ao seu perfil fitoquímico, a literatura caracterizou a espécie com diversos compostos secundários. Nas folhas, por sua vez, relatou-se a presença de flavonoides, terpenos, esteróis e polifenóis. Já nas raízes, substâncias como cisteína, polisulfetos e sulfóxido e sulfetos foram identificadas em maior quantidade (BENEVIDES et al., 2001; KUBEC; KIM; MUSAH, 2002; KUBEC; KIM; MUSAH, 2003; GARCÍA-GONZÁLEZ et al., 2006; BLAINSKI et al., 2010).

No que tange aos efeitos farmacológicos produzidos pela planta, as publicações apresentam propriedades inseticidas e nematicidas (JOHNSON, 1997; LAVEZO et al., 2015; AKINTAN et al., 2020), propriedades anti-inflamatórias, antiespasmódicas e

antirreumáticas quando usada na forma de infusão (MORALES et al., 2001), sendo usada também em tratamentos de leucemia, antitumoral e câncer de mama (GARCIABARRIGA, 1974; GUPTA, 1995; HERNÁNDEZ et al., 2017). Outrossim, a literatura também mostra grande potencial antimicrobiano, antifúngico, anti-herpéticas e melhora de infecções cutâneas micóticas (PACHECO et al., 2013).

Os óleos essenciais (OEs), por sua vez, são definidos como substâncias naturais voláteis, odoríferos (geralmente com forte fragrância), líquidos, raramente coloridos, de baixa densidade, solúveis em lipídeos e solventes orgânicos. Possuem origem do metabolismo secundário das plantas aromáticas e presentes em altas concentrações, podendo ser obtidos de algumas partes de plantas ou de seus compostos isolados (WOLFFENBUTTEL, 2016; TISSERAND, 2017). Desse modo, estudos para aplicação de óleos essenciais reforçam as propriedades terapêuticas que as plantas têm e suas diversas formas de utilização (MELO et al., 2021).

Mediante o exposto, o objetivo desta pesquisa foi avaliar *in silico* a farmacocinética, os parâmetros toxicológicos e atividade contra vírus de importância clínica de compostos presentes no óleo essencial a *Petiveria alliacea* L.

Metodologia

A presente pesquisa científica, traz em sua metodologia uma abordagem experimental e caráter quali-quantitativo explicativo (PEREIRA et al., 2018). Possui como embasamento principal a análise de variáveis oriundas de programas computacionais de Química Farmacêutica Medicinal disponíveis gratuitamente.

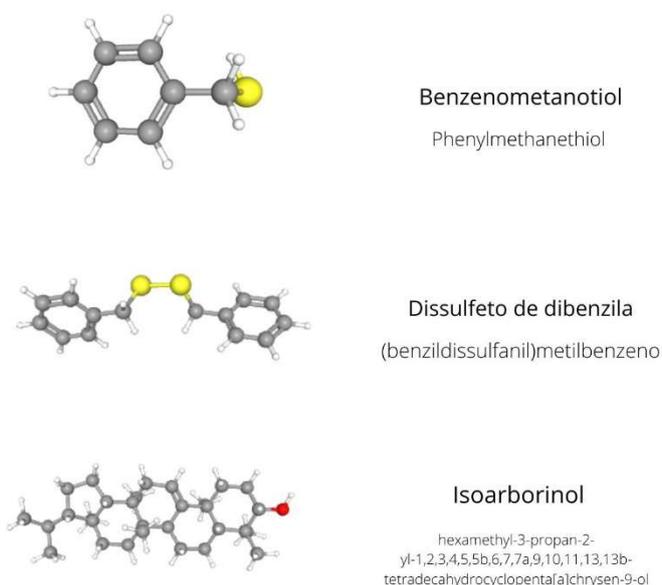
Escolha dos compostos para análise

As substâncias objeto de estudo foram definidas por meio de uma revisão de literatura, que incluiu estudos fitoquímicos da espécie vegetal em questão dos últimos 21 anos (2001-2022), uma vez que os estudos iniciais sobre os compostos secundários, foram encontrados em um recorte temporal mais amplo. Para a compilação dos dados, utilizou-se as bases de dados: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Science Direct e PubMed que haviam isolado e identificado compostos presente no óleo essencial.

Para tanto, utilizou-se os descritores, previamente pesquisados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): “óleos voláteis”, “*Petiveria tetrandra*” e “compostos fitoquímicos.” Posterior a compilação de dados, foi observado o relato de 3 compostos: Benzenometamotiol, Dissulfeto de Dibenzila e Isoarborinol (BENEVIDES et al., 2001; ZOGHBI et al., 2002).

A imagem 1 ilustra o desenho molecular de cada isolado fitoquímico com base no ACD/ChemSketch.

Imagem 1. Estrutura química de isolados presentes no óleo essencial da *P. alliaceae* L. com base no ACD/ChemSketch



Fonte: ChemSketch, 2022.

Predição da atividade farmacológica

A plataforma Way2Drug fornece acesso a informações sobre medicamentos lançados nos EUA e na Federação Russa e as oportunidades de previsão auxiliada por computador da atividade biológica de compostos semelhantes a medicamentos. Os atuais componentes computacionais da plataforma fornecem a previsão de interação com alvos moleculares, influência na expressão gênica, efeitos farmacoterapêuticos e colaterais, metabolismo, toxicidade aguda em ratos com quatro modos de administração,

citotoxicidade, etc., pela fórmula estrutural do fármaco como composto (DRUZHILOVSKIY et al., 2017).

O AntiVir-Pred, extensão do Way2Drud, permite ao pesquisador prever se um composto químico pode inibir a atividade de 66 proteínas de 56 vírus em concentração inferior ou igual a 10.000 nM (nanoMolar). Para a interpretação da atividade expressa é definido um valor de confiança que representa a diferença entre as probabilidades de ser ativo (P_a) e probabilidade de ser inativo (P_i) uma determinada proteína. Quanto maior a confiança, maior a chance da previsão ter potencial confiável. Somente atividades com $P_a > P_i$ (confiança > 0) são consideradas para análise (POROIKOV et al., 2019).

É necessário ressaltar, que a probabilidade P_a reflete a semelhança da molécula sob previsão com as estruturas das moléculas, que são as mais típicas em um subconjunto de "ativos" no conjunto de treinamento. Portanto, geralmente não há correlação direta entre os valores de P_a e as características quantitativas das atividades.

Análise *in silico* de dados farmacocinéticos e toxicológicos

Para a confecção do presente trabalho, utilizou-se alguns softwares, sendo eles: ACD/Chem Sketch, Marvin Sketch e PreADMET. O ACD/Chem Sketch (versão 14.0) foi utilizado para desenhar a estrutura molecular de cada composto secundário escolhido, além de salvar e otimizar e por seguinte, a exportar no formato (.mol). O Marvin Sketch, por sua vez, serviu para confirmar a identidade das moléculas desenhadas, pesquisando-as nas bases de dados PubChem e ChemSpider. Em sequência, foi realizado a predição dos parâmetros farmacocinéticos e toxicológico por meio do servidor PreADMET (<https://preadmet.bmdrc.kr/>).

As variantes farmacocinéticas escolhidas para a avaliação foram: BBB (passagem através da barreira hematoencefálica); CaCo2 (capacidade de absorção); HIA (absorção no intestino humano); LPP (ligação às proteínas plasmáticas); MDCK (absorção em células renais caninas) e CYP3A4 (inibição do complexo citocromo P450). Já as toxicológicos foram: carcinogenicidade em camundongos, carcinogenicidade em ratos, hERG inhibitor (inibição do gene hERG) e Teste de Ames.

Os valores obtidos na predição quantitativa foram tabelados com 3 casas decimais, mediante as Regras de Arredondamento na Numeração Decimal (Norma ABNT NBR 5891).

Resultados

Predição da atividade antiviral

A predição de atividades biológicas *in silico*, representa uma significativa evolução no desenvolvimento de fármacos, uma vez que essa abordagem possibilita uma triagem inicial da aplicabilidade da molécula e por tudo isso, reduz a repetibilidade de testes *in vitro* e *in vivo* auxiliando na rapidez do processo e redução de recursos e uso de cobaias nos testes (ŠMELCEROVIĆ et al., 2017; SOSA, SOSA, PHANSALKAR, &, STIGLITZ, 2017).

Com isso, as tabelas 1,2 e 3 mostram as predições das substâncias Benzenometamotiol, Dissulfeto de Dibenzila e Isoarborinol (Imagem 1) frente a espécies virais conhecidas.

Tabela 1. Predição da atividade antiviral do composto Benzenometamotiol presente no óleo essencial da *P. alliacea* L.

Vírus	Alvo Molecular	Confiança
Coronavírus 2 (SARS-CoV-2)	Poliproteína 1ab de replicação	0,662
Vírus da Dengue tipo 2 (DENV-2)	Poliproteína do genoma	0,634
Vírus Vaccinia	DNA polimerase	0,391
Herpesvírus humano 3 (HHV-3)	DNA polimerase	0,245
Vírus Herpes simples 1 (HSV-1)	DNA polimerase	0,245

Fonte: Dados da pesquisa, 2022

Tabela 2. Predição da atividade antiviral do composto Dissulfeto de Dibenzila presente no óleo essencial da *P. alliacea* L.

Vírus	Alvo Molecular	Confiança
Vírus da dengue tipo 2 (DENV-2)	Poliproteína do genoma	0,703
Coronavírus 2 (SARS-CoV-2)	Poliproteína 1ab de replicação	0,543
Vírus Vaccinia (cepa Western Reserve)	DNA polimerase	0,439
Vírus Herpes simples 1 (HSV-1)	DNA polimerase	0,28
Herpesvírus humano 3 (HHV-3)	DNA polimerase	0,28

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Tabela 3. Predição da atividade antiviral do composto Isoarborinol presente no óleo essencial da *P. alliacea* L.

Vírus	Alvo Molecular	Confiança
Herpesvírus humano 3 (HHV-3)	DNA polimerase	0,225
Vírus Herpes simples 1 (HSV-1)	DNA polimerase	0,225
Vírus da Imunodeficiência Humana 1 (HIV-1)	Protease	0,107

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Existem referências de diferentes nacionalidades sobre a aplicação do tipo (*Petiveria alliacea*) em variadas doenças infecciosas, sendo elas bacterianas, fúngicas ou por protozoárias. Por outro lado, a atividade antiviral é escassa na literatura e os artigos encontrados carecem de informações aprofundadas e não havendo relatos da utilização do óleo essencial da *Petiveria* em tal contexto (BENEVIDES, 2001; FERRER et al., 2007; HENRY et al., 2016; RUFFA et al., 2002; LOWE et al., 2015; MISAS, 1990).

Ruffa et al., (2002) avaliaram a atividade antiviral da *Petiveria alliacea* L. contra o vírus da Diarreia Viral Bovina (BVDV), tendo em vista que derivados vegetais são uma fonte relevante de medicamentos antivirais, os autores testaram cinco infusões e extratos metanólicos de espécies de plantas medicinais comuns na Argentina frente ao crescimento viral. Nos testes que envolveram o Tipi, foram utilizadas suas folhas e caules, apresentando como resultado a inibição da replicação do BVDV. Além deste, foi realizado também ensaios contra vírus Herpes Simples tipo 1, Poliovírus tipo 1, Adenovírus sorotipo 7 e vírus da estomatite vesicular tipo 1, mas sem efeitos de inibição sob tais cepas. Consoante a apresentação das tabelas 1, 2 e 3 que apresentam baixos valores de confiança em relação ao HSV-1.

Os autores relatam, ainda, que os compostos presentes na folha da espécie: triterpenos e polifenóis podem ser os responsáveis por atividades antivirais, que ainda precisam de maiores evidências em artigos científicos. Sendo estes compostos, os que estão majoritariamente presentes em óleos essenciais (DE SOUSA et al., 1990; MONACHE et al., 1992; MONACHE, et al., 1996).

Lowe et al., (2016) explorou a inibição do vírus da Hepatite C (HCV) pelo trissulfeto de dibenzila (DTS), dissulfeto de dibenzila (DDS) e o extrato bruto da *Petiveria*, atividade não descrita anteriormente pela literatura. Como resultado, obteve-se inibição da expressão do vírus tanto do extrato bruto como do DTS, sugerindo um promissor agente antiviral contra o HCV. Por se tratar do primeiro e único relato sob tal

espécie viral, nota-se a necessidade de maiores estudos para elucidação de possíveis mecanismos. Os resultados também sugerem que, ao inibir a infecção, o extrato pode inibir o início e a progressão do carcinoma hepatocelular; um dos agravos da hepatite em estágio final do fígado.

Vale destacar, ainda, que o vírus da hepatite C (HCV), dengue e BVDV pertencem à família *Flaviviridae*; desse modo, eles compartilham características biológicas e genéticas (THIEL et al., 1996; PURCELL et al., 1994; LEAL et al., 2021). Os resultados deste estudo fornecem escopos para mais detalhes avaliação de *P. alliacea* como fonte de agentes antivirais contra BVDV e outras espécies da família, uma vez que segundo os dados in silico coletados o Benzenometamotiol e o Dissulfeto de Dibenzila possuem alguma atividade sobre o DENV-2.

Por sua vez, Lowe et al., (2015) avaliou o efeito de inibição da transcriptase reversa e atividade contra o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) do metabólito trissulfeto de dibenzila. Os extratos e o DTS foram selecionados para propriedades anti-HIV-1 em células mononucleares primárias de sangue periférico infectadas com a cepa. O metabólito e os extratos brutos de metanol e acetato de etila inibiram a transcriptase reversa do HIV-1 em células infectadas. Os resultados foram confirmados em outro ensaio medindo a expressão do antígeno p24, usado para detecção de proteínas virais no sangue. Os resultados deste estudo indicam que extratos da planta em questão podem conter metabólitos anti-HIV-1 que podem fornecer pistas para a descoberta de novos agentes.

Na predição realizada, apenas o Isoarborinol apresentou possível atividade na protease do HIV-1, mesmo que em um valor mais reduzido quando comparado as outras substâncias. Tal ocorrido, não anula a possibilidade de atividade antiviral do óleo essencial, uma vez que substâncias isoladas podem ser modificadas molecularmente e potencializar determinada atividade farmacológica.

Análise farmacocinética e toxicológica

A análise das propriedades farmacocinética decorreu da aplicação ADME (na sigla em inglês para absorption, distribution, metabolism and excretion), informações essas que abordam características essenciais para comparações de atividades de fármacos protótipos e/ou análogos.

Acarretando, assim, a visualização de um perfil de interação entre macro e micromolécula. Como descrito, os resultados obtidos na avaliação dos parâmetros farmacocinéticos estão expostos na Tabela 4.

Tabela 4. Características farmacocinéticas de isolados presentes no óleo essencial da *P. alliacea* L.

Molécula	BHE	Caco2	CYP3A4	HIA	MDCK	LPP
Benzenometamotiol	1.89	54.45	Inibidor	98.59	0.99	10.74%
Dissulfeto de Dibenzila	2.61	55.37	Inibidor	97.38	27.43	87.82%
Isoarborinol	20.56	47.17	Inibidor	100	1.51	100,00%

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Legenda: BHE (Barreira hematoencefálica); Caco2 (capacidade de absorção); HIA (absorção no intestino humano); LPP (ligação às proteínas plasmáticas); MDCK (absorção em células renais caninas) e CYP3A4 (inibição do complexo citocromo P450).

A BHE é referente a barreira hematoencefálica, estrutura impede ou dificulta a passagem de substâncias, anticorpos, fatores de coagulação e medicamentos do sangue ao tecido nervoso (VIEIRA E SOUSA, 2013). Tem-se como 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. (BURGESS E HYNYNEN, 2013). Os resultados obtidos identificaram os valores de 1,89; 2.61 e 20.56 apenas o Benzenometamotiol é capaz de atravessar com facilidade, característica que podem ser alteradas em programas de otimização molecular.

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

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 4 pode-se inferir que todos os analitos são capazes de inibir a enzima. Por consequência, 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), sendo estes dados obtidos a partir da soma da biodisponibilidade e absorção, avaliada a partir da razão de excreção ou excreção cumulativa na urina, bile e fezes. Os valores utilizados para interpretações equivalem a: baixa absorção (0 a 20%), absorção moderada (20 a 70%) e alta absorção (70 a 100%) (YAKAIAH et al., 2015). Todos os isolados apresentaram alta absorção.

Todos os derivados avaliados 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. Por sua vez, O MDCK (Madin-Darby canine kidney) mede a taxa de eliminação de cada molécula do organismo. Para tanto, é usado em testes *in vitro* em células de rim canino. A permeabilidade desse quesito é avaliada com os mesmos valores de Caco3 (YEE, 1997). O que sugere, dessa forma, que o Benzenometamotiol e o Isoarborinol possuem baixa taxa de eliminação.

Ainda seguindo os parâmetros farmacocinéticos, o último exposto da tabela são as ligações às proteínas plasmáticas (LPP). Esse fator significa que quanto maior a possibilidade de moléculas se encontrarem ligados às proteínas plasmáticas, maior a possibilidade de reservatório e por consequência a disponibilidade do fármaco no organismo (SANTOS et al., 2018). Apenas o metabólito Benzenometamotiol apresentou a menor porcentagem de ligação com 10.74%.

Segundo Timbrell (2009), a realização dos ensaios pré-clínicos para as análises toxicológicas pode ocorrer por meio de métodos *in vivo*, *in vitro* ou *in silico*. O teste de AMES (mutagenicidade), a exemplo de eficácia, utiliza cepas de *Salmonella typhimurium*. Destarte, é de suma importância ressaltar que testes *in vivo* embasam a maior fonte de informação para avaliar a segurança e eficácia dos fármacos. A tabela 5 demonstra os valores referentes aos testes toxicológicos realizados para as substâncias em questão.

Tabela 5. Características toxicológicas de moléculas isoladas no óleo essencial da *P. alliacea* L.

Molécula	Teste de Ames	Carcinoma Rato	Carcinoma Camundongo	Risco Herg
Benzenometamotiol	Mutagênico	Positivo	Positivo	Médio
Dissulfeto de Dibenzila	Mutagênico	Positivo	Negativo	Médio
Isoarborinol	Não mutagênico	Positivo	Positivo	Baixo

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Um dos testes utilizados para a avaliação toxicológica foi o teste de Ames, que se trata de um ensaio bacteriano com a *Salmonella typhimurium* afim de avaliar a mutagenicidade de algum composto. Tal teste faz uso de cepas já alteradas geneticamente quanto a produção de histidina e averigua a possibilidade de as moléculas causarem modificações e ocasionar seu crescimento mesmo com a ausência de histidina (TIMBRELL, 2009). Nesse sentido, segundo os dados expostos acima, apenas o composto Isoarborinol não apresentou mutagenicidade. No entanto, testes *in vitro* ainda são capazes de sustentar com mais confiança a avaliação de segurança de novos fármacos.

O tópico relacionado a carcinogenicidade, refere-se ao potencial de um composto desenvolver algum tipo de câncer, os ensaios para este parâmetro exigem longos períodos e utiliza-se metodologias com ratos e camundongos (SOUZA, 2010). De acordo com os dados da tabela 5, todos os avaliados positivaram para carcinoma em rato e apenas o dissulfeto de dibenzila negativou em carcinoma em camundongo, importante sinalizar que são espécies fisiologicamente diferentes na absorção e metabolização (VIEIRA et al., 2014).

Jing e colaboradores (2015), descrevem que mutações nos canais de potássio hERG podem gerar a síndrome QT longo, distúrbio presente em alguns pacientes com arritmias, afetando, dessa forma, a atividade elétrica normal no coração. Os isolados fitoquímicos escolhidos, mostraram risco médio nesse parâmetro quando observado em pessoas saudáveis, mas é necessário, ainda, uma observação quanto a aceitabilidade em pessoas com problemas cardiovasculares.

Considerações Finais

Foi possível constatar que as moléculas isoladas do óleo essencial da espécie *Petiveria alliacea* L. mostraram-se promissores fitofármacos e com certo potencial antiviral. Entretanto, urge a necessidade de bioensaios *in vitro* e *in vivo* para elucidar os

mecanismos de ação envolvidos juntamente com a eficácia da atividade biológica e segurança dos ativos.

Outrossim, a demonstração da avaliação farmacocinética e toxicológica apresentou dados de suma importância para considerar um candidato a fármaco dentro da maioria dos tópicos avaliados. É certo que houveram algumas previsões desfavoráveis, porém, as moléculas ainda podem ser otimizadas em técnicas de modelagem molecular e assim evoluírem para novas opções de medicamentos antivirais, isolados ou associados a outros fármacos e também em outras classes farmacológicas.

Referência

ALVES, K. L.; ARAUJO, K. C. A.; OLIVEIRA, A. M. C. de . Principais fitoterápicos comercializados em drogarias de Teresina: informações terapêuticas dos principais princípios ativos vegetais. **Revista de Casos e Consultoria**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. e25217, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/25217>. Acesso em: 6 dez. 2022.

AMARAL, S. M.; CARVALHO, L. Q. C. ; PEREIRA, N. A. C. de S. .; SOUSA SOBRINHO, M. de F. .; SOUSA SOBRINHO, M. K. de .; SANTOS, L. D. L. dos .; BARBOSA, M. C. N. A. .; SILVA, B. L.; RODRIGUES, A. E. F.; LINHARES, B. O. .; CARVALHO, F. da S.; CUNHA, A. P. G. da; SOLANO, L. dos S. .; SANTOS, D. O. .; LOPES, L. A. de S. Alecrim (*rosmarinus officinalis*): principais características. **Revista de Casos e Consultoria**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. e24651, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/24651>. Acesso em: 6 dez. 2022.

AMAZON. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 17, p. 133-135, 2002.

BENEVIDES, P.J. Antifungal polysulphides from *Petiveria alliacea* L. **Phytochemistry**, v. 57, n. 743, 2001.

BERGER, I. Plants used in Guatemala for the treatment of protozoal infections: II Activity of extracts and fractions of five Guatemalan plants against *Trypanosoma cruzi*.

BLAINSKI, A.; PICCOLO, V. K.; MELLO, J. C. P.; OLIVEIRA, R. M. W. Dual effects of crude extracts obtained from *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae) on experimental anxiety in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 128, p. 541–544, 2010.

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

CÁCERES, A. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. I. Screening for antimycotic activity of 44 plant extracts. **J. Ethnopharmacol**, v. 31, n. 263, 1979.

CÁCERES, A. Plants used in Guatemala for the treatment of protozoal infections. I. **Chemotherapy**, v. 48, n. 144, 2002.

D'ÁVILA, A. M. M. N et al. Interações medicamentosas: fitoterápicos utilizados na Odontologia e fármacos de uso contínuo dos pacientes. **Arch Health Invest**, vol. 10, p. 468–473, 2021.

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.

DE SOUSA, J. R.; DEMUNER, A. J.; PINHEIRO, J. A.; BREITMAIER, E.; CASSELS, B. K: Dibenzyl trisulphide and trans-N-methyl-4-methoxyproline from *Petiveria alliacea*. **Phytochemistry**, v. 29, p. 3653–3655. 1990.

DELLE MONACHE, F.; MENICHINI, F.; SUAREZ, L. E. C: *Petiveria alliacea*. II. Further flavonoids and triterpenes. **Gazz Chim Ital**, v. 126, p. 275-78, 1996.

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.

DRUZHILOVSKIY, D.S.; RUDIK, A.V.; FILIMONOV, D.A. *et al.* Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing. **Russ Chem Bull**, v. 66, p. 1832–1841, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1954-x>

FERRER, J. I. Principales referencias etnomédicas sobre el anamú (*Petiveria alliacea* Linn) y principios activos encontrados en la planta: un acercamiento al tema.

HENRY, I. C.; LOWE.; NGEH, J.; TOYANG.; SANJIT, R.; CHARAH, T.; WATSON & JOSEPH L. BRYANT2. Inhibition of the Human Hepatitis C Virus by Dibenzyl Trisulfide from *Petiveria alliacea* L (Guinea Hen Weed). **British Microbiology Research Journal**, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2016

HERNÁNDEZ, J. F.; URUEÑA, C. P.; CIFUENTES, M. C.; SANDOVAL, T. A.; POMBO, L. M.; CASTAÑEDA, D, et al. *Petiveria alliacea* standardized fraction induces breast adenocarcinoma cell death by modulating glycolytic metabolism. **J Ethnopharmacol**, v. 153, n. 3, p. 641-9, 2014.

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.

JOHNSON, L.; WILLIAMS, L.A.D.; ROBERTS, E.V. An Insecticidal and Acaricidal Polysulfide Metabolite from the Roots of *Petiveria alliacea*. **Pestic.Sci.**, v.50, p. 228- 232, 1997.

KUBEC, R., MUSAH, R.A. Cysteine sulfoxide derivatives in *Petiveria alliacea*. **Phytochemistry** v.58, p.981–985, 2001.

LEAL, M. M. P. .; LIMA, W. de S.; MIRANDA JUNIOR, R. N. C. . Prevalência de HPV e atipias relacionadas em mulheres do estado do Piauí. **Revista de Casos e Consultoria**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. e24141, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/24141>. Acesso em: 6 dez. 2022.

LEYSSSEN, P.; DE CLERCQ, E.; NEYTS J. Perspectives for the treatment of infections with flaviviridae. **Clin Microbiol Rev** 2000;13:67–82.

LORENZI, H.; SOUZA, H. M. Plantas ornamentais no Brasil: arbustivas, herbáceas e trepadeiras. 4 ed. Nova Odessa/ São Paulo: Instituto Plantarum da Estudos da Flora LTDA, 2008, 1088p.

LOWE, H. I. C.; NGEH, J.; TOYANG, A. H, KENNETH, N. N.; CHARAH, T. WATSON1 & BRYANT, J. *Petiveria alliacea* L. (Guinea Hen Weed) and Its Major Metabolite Dibenzyl Trisulfide Demonstrate HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitory Activity. **European Journal of Medicinal Plants**, v. 5, n. 1, p. 88-94, 2015.

LOWE, H. I.; FACEY, C. O.; TOYANG, N. J.; BRYANT, J. L. Specific RSK kinase inhibition by dibenzyl trisulfide and implication for therapeutic treatment of cancer. **Anticancer Res**, v. 34, n. 4, p. 1637-41, 2014.

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.

MELO, A. F. M. de; SOUSA, L. de F. L. de .; NASCIMENTO JÚNIOR, W. do; NASCIMENTO, W. L. do .; TENÓRIO , R. da C. .; RODRIGUES , R. R. da S. .; RODRIGUES, A. V. S. .; SANTANA, M. L. B. .; SANTOS, F. F. .; PEREIRA FILHO, J. L. .; MONTEIRO, P. de M. .; LIMA , A. M. L. .; SILVA, N. F. C.; BARRETO, J. M. M.; SOUSA, A. C. M. .; SANTANA, L. S. O. S. Alecrim (*rosmarinus officinalis* L.) Atividade anti-inflamatória: uma revisão de literatura. **Revista de Casos e Consultoria**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. e24346, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/24346>. Acesso em: 6 dez. 2022.

MIRANDA, C. C. da S.; SALAZAR, V. A. C. .; BRITO, M. dos R. M. de . Avaliação in silico da atividade antifúngica de compostos sulfurados presentes na *Petiveria alliacea* L. **Revista de Casos e Consultoria**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. e25546, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/25546>. Acesso em: 6 dez. 2022. MISAS, C.A.J. The biological assessment of cuban plants III. **Rev. Cub. Med. Trop**, v. 31, n. 21, 1990.

MONACHE, F. D.; SUAREZ, L. E. C. 6-C-formyl and 6-C-hydroxymethyl flavonones from *Petiveria alliacea*. **Phytochemistry** 1992;31:2481–2482.

OLIVEIRA, NS.; ARRUDA, EL. Estudos in silico sobre as atividades anticancerígenas do Eugenol no Cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*). **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento** , [S. l.] , v. 10, n. 4, pág. e27910414165, 2021. DOI: 10.33448/rsd-

v10i4.14165. Disponível em:
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14165>. Acesso em: 23 jul. 2022.
plants. **J. Ethnopharmacol**, v. 62, n. 195, 1998.

POGODIN, P.V et al. PASS Targets: Sistema computacional multi-alvo baseado em ligantes baseado em dados públicos e abordagem Bayes ingênua. SAR e QSAR em Pesquisa Ambiental, v. 26, n. 10, p. 783-793. 2015.

POROIKOV, V.V, et al. Previsão auxiliada por computador de espectros de atividade biológica para compostos orgânicos: as possibilidades e limitações. **Russo. Química Bul.**, v. 68, n. 12, p. 2143-2154, 2019.

PURCELL, R. H: Hepatitis C virus; in Webster RG, Granoff A (eds): **Encyclopedia of Virology**. London, Bath Press, 1994, vol 2, pp 569–574.
Revista CENIC Ciências Biológicas, v. 38, n. 1, 2007.

ROSA, R.L. et al. Investigação do uso de plantas medicinais no tratamento de indivíduos com diabetes melito na cidade de Herval D' Oeste - SC. **Rev. bras. plantas medicinais**, v.14, n.2, p. 306-310, 2012.

RUFFA, M.J.; PERUSINA, M.; ALFONSO, M.L.; WAGNERB, M.; SURIANO, B C.; VICENTE, R.; CAMPOSA, L. Cavallaroa Antiviral Activity of Petiveria alliacea against the Bovine Viral Diarrhea Virus. **Chemotherapy**, v. 48, p. 144–147, 2002.

SANTOS, R. C. Etal. Modificação molecular incremental: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos in silico de fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSS). **Boletim Informativo Geum**, v. 9, n. 2, 2018.

SILVA CHAGAS, CK; ROLIM, CEL.; MARTINS, HP dos S.; DOLABELA, M. F. Estudo in silico de compostos fenólicos isolados de Inga laurina. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 11, n. 2, pág. e24511225592, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i2.25592. Disponível em:
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25592>. Acesso em: 23 jul. 2022.

ŠMELCEROVIĆ, A., TOMOVIĆ, K., ŠMELCEROVIĆ, Ž., PETRONIJEVIĆ, Ž., KOCIĆ, G., TOMAŠIČ, T., JAKOPIN, Z., & ANDERLUH, M. Xanthine oxidase inhibitors beyond allopurinol and febuxostat; an overview and selection of potential leads based on in silico calculated physico-chemical properties, predicted pharmacokinetics and toxicity. **European journal of medicinal chemistry**, v. 135, p. 491-516, 2017.

SOARES, C. M. L.; MENDES, A. L. R. ; COELHO , A. . G. Plantas medicinais com potencial anti-idade: uma revisão de literatura. **Revista de Casos e Consultoria**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. e24587, 2021. Disponível em:
<https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/24587>. Acesso em: 6 dez. 2022.

SOSA, H. M., SOSA, Y. J., PHANSALKAR, S., & STIEGLITZ, K. A. Structural Analysis of Flavonoid/Drug Target Complexes: Natural Products as Lead Compounds for Drug Development. **Nat Prod Chem Res**, v. 5, n. 254, p.2, 2017.

SOUZA, M. V. N. Fármacos Inibidores de Fusão: uma Nova Estratégia no Combate à Replicação do Vírus VIH. Rio de Janeiro: Acta Farm. Bonaerense, v. 24, n. 2, p. 291-9, 2010.

THIEL, H. J.; PLAGEMANN, P.G.W.; MOENNING, V: Pestivirus; in Fields BF, Knipe DM, Howley PM (eds): **Fields Virology**, ed 3. Philadelphia, Lippincott- Raven, 1996, vol 1, pp 1059 1073.

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

TISSERAND, R. Aromaterapia para todos. Belo Horizonte: Ed Laszlo, 2017. 252 p.

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.

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.

WAGNER, H.; BLADT, S: Plant Drugs Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas, ed 2. Berlin, **Springer Verlag**, 1996, pp 349–354.

WOLFFENBUTTEL, A. N. Bases químicas dos óleos essenciais e aromaterapia: Abordagens técnica e científica. Belo Horizonte: Ed. Laszlo, 2016. 494 p.

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.

ZOGHBI, Maria das Graças B.; ANDRADE, Eloisa Helena A.; MAIA, José Guilherme S. Volatile constituents from *Adenocalymma alliaceum* Miers and *Petiveria alliacea* L., two medicinal herbs of the Amazon. **Flavour and fragrance journal**, v. 17, n. 2, p. 133-135, 2002

Processo de revisão por pares

O presente Artigo foi revisado por meio da avaliação aberta em 1 rodada. A rodada contou com a revisão de Marina Santos e Mônica Patrícia de Franca Silva. O processo de revisão foi mediado por Priscilla Chantal Duarte Silva