

# Análise do perfil farmacocinético e toxicológico *in silico* de moléculas candidatas à fármacos antiobesidade

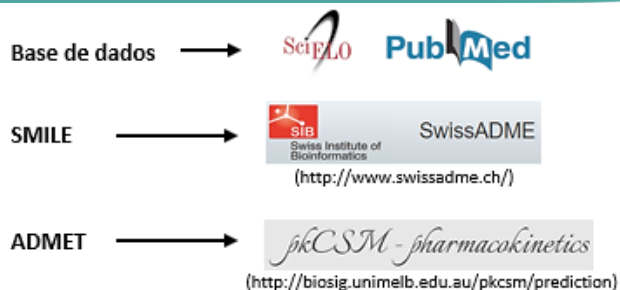
Rosana Ferreira da Silva<sup>1</sup>, Luciene da Silva Araújo<sup>1</sup>, Juliana Silva Novais<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Universidade Estácio de Sá (UNESA/RJ), Curso de Nutrição, Campus Alcântara. Rua Manoel João Gonçalves, CEP: 24711080, São Gonçalo, Rio de Janeiro, Brasil. \*juliana.novais@estacio.br

## INTRODUÇÃO

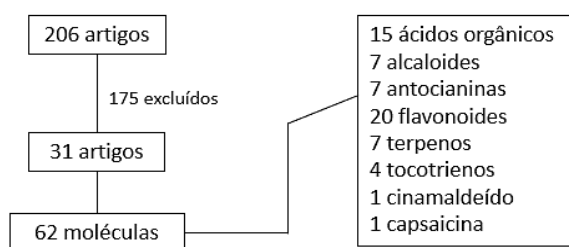
A obesidade tornou-se um grave problema de saúde pública global. [1] De acordo com a literatura, existem diversas moléculas de origem natural potencialmente capazes de auxiliarem no tratamento para obesidade. No entanto, além da atividade antiobesidade é necessário que tais moléculas apresentem parâmetros toxicológicos e farmacocinéticos seguros. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil toxicológico e farmacocinético *in silico*, de moléculas de origem natural, descritas na literatura científica como potencialmente capazes de serem utilizadas em terapias antiobesidade.

## METODOLOGIA



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 31 artigos científicos selecionados entre os anos de 2010 e 2020, foi possível identificar 62 moléculas de origem natural (**Figura 1**).



**Figura 1.** Fluxograma da triagem das moléculas de origem natural.

Mais de 80% dos fármacos de mercado apresentam valores de solubilidade acima de -4. Esta estimativa sugere que a maioria das moléculas naturais selecionadas encontram-se dentro dessa faixa. Valores de permeabilidade acima de 0.90, indicam uma boa biodisponibilidade oral (Tabela 1). De acordo com o software *pkCSM*, uma absorção menor que 30% classifica a molécula como sendo pouco absorvida pelo trato intestinal. De acordo com os resultados obtidos a maioria das moléculas naturais apresentaram  $\log < -1$ , o que indica baixa capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica (Tabela 1).

As moléculas capsaicina, resveratrol e rutaecarpina interagiram com a enzima CYP3A4 do citocromo P-450, sugerindo a interferência nos processos de detoxificação celular (Tabela 1).

**Tabela 1.** Comparação dos parâmetros ADM (Absorção, Distribuição e Metabolismo) *in silico* das moléculas naturais e fármacos comerciais.

MOLÉCULA	Sol.	Caco-2	AI (%)	BHE	CYP3A4
Ác. Cafeico	-2.320	0.378	63,493	-0.848	Não
Capsaicina	-3.074	1.333	92,134	-0.265	Sim
Cinamaldeído	-2.113	1.654	96,882	0.440	Não
Delfinidina	-3.022	0.428	65,918	-1.742	Não
Lactucina	-2.455	0.092	61,574	0.156	Não
Resveratrol	-3.192	1.191	89,057	-0.041	Sim
Rutaecarpina	-4.208	1.288	97,049	0.435	Sim
$\alpha$ -tocoferol	-8.149	1.345	92,144	0.949	Não
CONTROLES	Sol.	Caco-2	AI (%)	BHE	CYP3A4
Liraglutida	-2.892	-2.880	0	-9.154	Não
Lorcasserina	-2.651	1.379	93,785	0.508	Não
Orlistat	-4.705	0.428	90,315	-1.013	Não
Sibutramina	-3.886	1.349	92,498	0.934	Não

Sol. = Solubilidade; AI = absorção intestinal; BHE = barreira hematoencefálica.

O teste de Ames avalia mutagenicidade. Ácido cafeico, resveratrol e  $\alpha$ -tocoferol não apresentaram este perfil. O ácido cafeico, cinamaldeído, lactucina e resveratrol não inibiram os canais hERG I e II. Moléculas que interagem com estes canais têm sido consideradas um desafio terapêutico como uma das principais causas de aumento do intervalo QT. A maioria das moléculas não apresentou risco de hepatotoxicidade (Tabela 2).

**Tabela 2.** Comparação de parâmetros toxicológicos *in silico* das moléculas naturais e fármacos comerciais.

MOLÉCULA	Ames	Herg I	Herg II	Hepatotoxicidade
Ác. Cafeico	Não	Não	Não	Não
Capsaicina	Sim	Não	Sim	Não
Cinamaldeído	Sim	Não	Não	Não
Delfinidina	Sim	Não	Sim	Não
Lactucina	Sim	Não	Não	Não
Resveratrol	Não	Não	Não	Não
Rutaecarpina	Sim	Não	Sim	Sim
$\alpha$ -tocoferol	Não	Não	Sim	Não
CONTROLES	Ames	Herg I	Herg II	Hepatotoxicidade
Liraglutida	Não	Não	Não	Não
Lorcasserina	Não	Não	Não	Sim
Orlistat	Não	Não	Não	Sim
Sibutramina	Não	Não	Sim	Sim

## CONCLUSÃO

As moléculas de origem natural apresentaram um perfil ADMET promissor e são candidatas importantes como futuros fármacos antiobesidade.