



## PREDIÇÃO FARMACOCINÉTICA E TOXICOLÓGICA *IN SILICO* PARA DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO

Laura Faria Araujo<sup>1</sup>, Cacio Henrique de Souza Pinto<sup>1</sup>, Gabriel Veloso Correa<sup>1</sup>, Stephanie Priscila de Sousa Cezário<sup>1</sup>, Luiz Frederico Motta<sup>2</sup>

**Resumo:** Nesta pesquisa, foram investigados quatro análogos do ácido cinâmico (ácido caféico, ácido ferúlico, ácido p-cumárico e ácido sinápico) por intermédio das metodologias *in silico* com intuito de avaliar a biodisponibilidade oral, farmacocinética humana e toxicidade humana. Os resultados indicaram que tais análogos apresentam boa biodisponibilidade oral e parâmetros farmacocinéticos favoráveis. A predição da toxicidade *in silico* revelou que os análogos não exibem toxicidade via teste de AMES, não são carcinogênicos e não demonstraram toxicidade oral aguda. Os resultados indicam que os quatro compostos fenólicos naturais apresentam potencial promissor para aplicações terapêuticas.

**Palavras-chave:** Produtos Naturais. Ácido Cinâmico. Quimioinformática. Farmacocinética *in silico*. Toxicologia *in silico*.

### 1. INTRODUÇÃO

Os análogos do ácido cinâmico (AC), são produtos naturais amplamente distribuídos no reino vegetal, ou seja, praticamente todos os tecidos vegetais possuem pelo menos um dos derivados nesta pesquisa. (SHAHIDI *et al.*, 2004). Pesquisas revelaram que o ácido cinâmico atua inibindo a síntese do DNA de células em crescimento (DE *et al.*, 2011). A maioria dos análogos do AC possuem capacidade de ligar à hemicelulose da parede celular das plantas, conferindo resistência mecânica, resistência química e biológica, contra bactérias e fitopatógenos. São também capazes de modular a atividade enzimática, resultando em inúmeros benefícios ao organismo humano (GALLÃO, 2012).

<sup>1</sup> Estudante do Curso Engenharia Química – IFNMG (Montes Claros): Grupo de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas.

<sup>2</sup> Doutor em Ciências com ênfase em Química Medicinal. Docente/Pesquisador – IFNMG (Montes Claros): Grupo de Química Medicinal e Tecnologias Computacionais Avançadas, E-mail: [luiz.motta@ifnmg.edu.br](mailto:luiz.motta@ifnmg.edu.br)

A Quimioinformática é uma área multidisciplinar que vem proporcionando avanços relevantes na química medicinal por intermédio da utilização de recursos da ciência da computação para predição de diversos descritores moleculares. O objetivo da presente pesquisa deu-se na determinação do perfil de biodisponibilidade oral, estudo farmacocinético e toxicológico *in silico* para os quatro análogos do ácido cinâmico: ácido caféico, ácido ferúlico, ácido p-cumárico e ácido sináptico.

## 2. METODOLOGIA

Inicialmente, as estruturas químicas das moléculas dos análogos do ácido cinâmico foram desenhadas bidimensionalmente (2D) e tridimensionalmente (3D), utilizando o programa computacional ACD/ChemSketch® Freeware versão 2021 (Advanced Chemistry Development, Inc., 2021). Posteriormente, as estruturas químicas dos análogos foram salvas em arquivo do tipo MDL molfiles (.mol). Finalmente, obteve-se o código SMILES de cada análogo e, exportou-se para as plataformas internacionais de bancos de dados.

Por intermédio da Quimioinformática, inicialmente realizou-se o estudo farmacocinético *in silico* humano que consistiu na determinação de descritores moleculares para os análogos com auxílio do banco de dados da Molinspiration Cheminformatics® (<https://www.molinspiration.com>) (GROB, 1986). Este banco de dados prediz descritores moleculares com intuito de avaliar a biodisponibilidade oral dos análogos levando em consideração a Regra de Lipinski, também conhecida como Regra-dos-Cinco (Rule of Five). Posteriormente, realizou-se o estudo farmacocinético *in silico* para os análogos do AC, com intuito de predizer alguns descritores farmacocinéticos. A predição farmacocinética *in silico* foi realizada com auxílio da plataforma chinesa admetSAR® (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/>) (YANG, *et al.*, 2018).

Finalmente, realizou-se o estudo toxicológico *in silico* humano para os análogos com objetivo de predizer a toxicidade pelo teste de AMES, a carcinogenicidade e a Toxicidade Oral Aguda em categorias. O presente estudo também foi executado com auxílio da plataforma chinesa admetSAR® (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/>) (YANG, *et al.*, 2018).

### 3. ANÁLISE DE DADOS

Levando em consideração a Regra de Lipinski, os parâmetros analisados foram: Peso Molecular (PM), o Log P = miLogP, Sítios Doadores de Ligações de Hidrogênio (SDLH), Sítios Aceptores de Ligações de Hidrogênio (SALH) e Área Topológica Superficial Polar (TPSA). Tais parâmetros estão associados a 90% dos fármacos administrados via oral que se encontram em nível de desenvolvimento clínico de fase II (LIPINSKI *et al.*, 2004). A tabela 1 indica os valores dos descritores moleculares obtidos com a utilização do banco de dados da Molinspiration Cheminformatics®.

**Tabela 1:** Avaliação do Perfil de Biodisponibilidade Oral.

Análogo	Ácido Caféico	Ácido Ferúlico	Ácido p-Cumárico	Ácido Sinápico
miLogP	0,94	1,25	1,43	1,26
PM	180,16	194,19	164,16	224,21
SDLH	3	2	2	2
SALH	4	4	3	5
TPSA	77,75	66,76	57,53	76
<b>Violações</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
NLR	2	3	2	4
VM	154,5	172,03	146,48	197,57

**Fonte:** Molinspiration Cheminformatics® versão 2021.

O estudo revelou que os resultados são extremamente promissores para todos os derivados do ácido cinâmico, pois os quatro derivados estudados não violaram a Regra de Lipinski e possuem boa predição quanto ao perfil de biodisponibilidade oral.

A tabela 2 apresenta a predição farmacocinética *in silico* dos descritores moleculares: Absorção Intestinal Humana (HIA), Permeabilidade pela Barreira Hematoencefálica (BBB), Permeabilidade pelas células epiteliais Caco-2, Inibição da glicoproteína-P e Distribuição dos derivados no organismo. Os dados estão apresentados qualitativamente (positivo: P/negativo: N) e quantitativamente (probabilidade) dos análogos do ácido cinâmico.

Todos os análogos do ácido cinâmico (tabela 2) em estudo apresentaram-se positivos para a HIA e possuem elevados níveis de absorção intestinal. Percebe-se também que todos os análogos do ácido cinâmico mostraram-se negativos quanto à passagem pela BBB. No que diz respeito à distribuição subcelular dos derivados, todos os análogos apresentaram como alvo subcelular a mitocôndria, organela responsável pela respiração celular.

**Tabela 2:** Avaliação do Perfil Farmacocinético *in silico* humano.

Análogos	BBB		HIA		Distribuição		Inibidor da glicoproteína P		Caco-2	
	Q	P	Q	P	Organela	P	Q	P	Q	P
Ácido Caféico	N	0,6500	P	0,9739	Mitocôndria	0,8027	N	0,9904	P	0,5000
Ácido Ferúlico	N	0,6500	P	0,9841	Mitocôndria	0,8333	N	0,9866	P	0,5801
Ácido p-Cumárico	N	0,7750	P	0,9959	Mitocôndria	0,8227	N	0,9890	P	0,8533
Ácido Sinápico	N	0,5500	P	0,9801	Mitocôndria	0,8118	N	0,9628	P	0,5291

Fonte: admetSAR® versão 2.0.

O estudo toxicológico *in silico* humano foi realizado com intuito de prever a toxicidade segundo o teste de AMES (T: tóxico; NT: não tóxico), carcinogenicidade (C: carcinogênico; NC: não carcinogênico) e a Toxicidade Oral Aguda em categorias (I, II, III e IV). A tabela 3, traz informações relevantes no que tange à predição toxicológica *in silico* humana.

**Tabela 3:** Avaliação do Perfil Toxicológico *in silico* Humano.

Análogo	AMES		Carcinogênico		Toxicidade Oral Aguda	
Ácido Caféico	NT	0,9100	NC	0,7823	IV	0,5588
Ácido Ferúlico	NT	0,9900	NC	0,7197	IV	0,6265
Ácido p-Cumárico	NT	0,9400	NC	0,6105	III	0,4898
Ácido Sinápico	NT	0,8200	NC	0,7180	III	0,4500

Fonte: admetSAR® versão 2.0.

A análise da tabela 3 revela que todos os análogos do AC não apresentam toxicidade no que se refere à avaliação do perfil de toxicidade humana com base no Teste de AMES, não são carcinogênicos e quanto à Toxicidade Aguda Oral enquadram-se nas categorias III e IV (não apresentam toxicidade).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os análogos do ácido cinâmico apresentam boa disponibilidade oral, perfil farmacocinético e toxicológico promissor. O *Screening Virtual* para predição da biodisponibilidade oral revelou que os análogos de AC não violaram a Regra de Lipinski. Quanto ao estudo farmacocinético *in silico*, os análogos apresentaram elevada taxa de absorção intestinal e não atravessaram a barreira hematoencefálica. O estudo toxicológico *in silico* indicou ausência de toxicidade, tornando-os candidatos promissores em termos terapêuticos em avaliações futuras, incluindo estudos de atividades biológicas e interações ligante-receptor.

#### 5. REFERÊNCIAS

DE, P.; BALTAS, M.; BELVAL, F. B. **Cinnamic acid derivatives as anticancer agents – A Review**. Current Medicinal Chemistry, v. 18, p. 1672-1703, 2011.

GALLÃO, M. I. **Parede celular vegetal**. Disponível em: <<http://www.biologia.ufc.br/backup/docentes/IzabelGallao/PosGrad/Parede.Celular.Vegetal.pdf>>. 2012.

GROB, S. Molinspiration Cheminformatics: Cheminformatics on the Web, NOVARTIS: Bratislava University, Slovak Republic. disponível em: <<http://www.molinspiration.com/>>. 1986.

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**. v. 46. Adv. Drug Del. Rew., 2004.

SHAHIDI, F.; NACZK, M. **Phenolics in food and nutraceutical**. Boca Raton: CRC Press,.576 p. 2004.

YANG, H. ***In silico* prediction of chemical toxicity for drug design using machine learning methods and structural alerts**. Front. Chem., 6, 30, 2018.