

Princípios em Farmácia

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)

 **Atena**
Editora

Ano 2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P957 Princípios em farmácia [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia.

ISBN 978-85-7247-124-4

DOI 10.22533/at.ed.244191402

1. Farmácia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza.

CDD 615

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)

Princípios em Farmácia

Atena Editora
2019

APRESENTAÇÃO

O e-book *Princípios em Farmácia* traz um compilado de artigos de pesquisas realizadas em diferentes regiões. A temática inclui estudos variados relacionados a pesquisa de fármacos, potencial terapêutico, farmacocinética, toxicologia, formas farmacêuticas, entre outras.

O profissional farmacêutico participa das mais variadas funções que vão desde o desenvolvimento de um fármaco até a dispensação ao paciente e o acompanhamento farmacoterapêutico. A área da Farmácia é dinâmica e, como todos os ramos de atuação exigem a aplicação de conhecimentos técnicos; esse constante processo de renovação e produção científica exige a contínua busca pelo conhecimento por parte dos profissionais.

Neste e-book, buscamos ampliar o conhecimento de algumas áreas correlacionadas à farmácia, contribuindo assim para a propagação da pesquisa, atualização farmacêutica e divulgação dos estudos científicos realizados no país.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa somar conhecimentos e permitir uma visão crítica e contextualizada; além de inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
A QUÍMICA VERDE NA OBTENÇÃO DE COMPOSTOS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO	
Jéssica de Castro Fonseca, Alejandro Pedro Ayala	
DOI 10.22533/at.ed.2441914021	
CAPÍTULO 2	5
ANÁLISES DE RÓTULOS E TEOR DE UMIDADE DE CHÁS MEDICINAIS DE ESPINHEIRA SANTA (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reisseik) COMERCIALIZADOS NO RIO DE JANEIRO	
Priscilla Moriggi da Costa Bárbara Costa Antunes da Rocha	
DOI 10.22533/at.ed.2441914022	
CAPÍTULO 3	20
AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO e FARMACOCINÉTICO <i>in silico</i> de ANADANTOFLAVONA	
Vinícius Duarte Pimentel Gabriel Felício Gomes Charllyton Luis Sena da Costa Wellington dos Santos Alves	
DOI 10.22533/at.ed.2441914023	
CAPÍTULO 4	26
DESENVOLVIMENTO <i>IN SILICO</i> E ESTUDO COMPARATIVO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE ANÁLOGOS DA MELATONINA.	
Ramires Feitosa de Freitas Vinícius Duarte Pimentel Gabriel Felício Gomes Jackson Henrique Alves Araújo Charllyton Luís Senna da Costa	
DOI 10.22533/at.ed.2441914024	
CAPÍTULO 5	32
EFICÁCIA DE FORMULAÇÃO FITOTERÁPICA CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE <i>SYZYGIUM AROMATICUM</i> NO TRATAMENTO DE <i>TINEA PEDIS</i> - ESTUDO DE CASO	
Lelienne Ferreira Alves Pereira Calazans Isabela Lazarini Cantelmo Italo Adelfo Silva Souza	
DOI 10.22533/at.ed.2441914025	
CAPÍTULO 6	41
LEVANTAMENTO DE SUSPEITA DE REAÇÕES ADVERSAS EM CRIANÇAS NO SETOR DE ONCOLOGIA	
Suelen de Oliveira Gonzaga Maria de Lourdes Oshiro	
DOI 10.22533/at.ed.2441914026	

CAPÍTULO 7 51

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DEGRADÁVEIS PARA CARREAMENTO DE PROTEÍNAS: COM FOCO NA ENZIMA L-ASPARAGINASE

[Caroline Dutra Lacerda](#)

DOI 10.22533/at.ed.2441914027

CAPÍTULO 8 71

O PAPEL DO FARMACÊUTICO ALÉM DA LOGÍSTICA DE ACESSO AOS MEDICAMENTOS NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIAS FARMACÊUTICA

[Jackson Henrique Alves Araújo](#)

[Gabriel Felício Gomes](#)

[Vinicius Duarte Pimentel](#)

[Ramires Feitosa de Freitas](#)

[Salomão Mascarenhas Cavalcante Júnior](#)

[Joseana Martins Soares de Rodrigues Leitão](#)

DOI 10.22533/at.ed.2441914028

SOBRE A ORGANIZADORA..... 77

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO E FARMACOCINÉTICO *in silico* DE ANADANTOFLAVONA

Vinicius Duarte Pimentel

Centro Universitario Santo Agostinho,
Departamento de Farmácia, Teresina – Piauí

Gabriel Felicio Gomes

Centro Universitario Santo Agostinho,
Departamento de Farmácia, Teresina – Piauí

Charllyton Luis Sena da Costa

Centro Universitario Santo Agostinho,
Departamento de Farmácia, Teresina – Piauí

Wellington dos Santos Alves

Centro Universitario Santo Agostinho,
Departamento de Farmácia, Teresina – Piauí

RESUMO: A investigação química das partes aéreas de *Anadenanthera colubrina* resultou no isolamento de um novo flavonoide chamado de Anadantoflavona. A avaliação deste composto quanto à sua atividade sob às isoformas 12 e 15 da lipoxigenase humana constatou que anadantoflavona foi capaz de inibir *in vitro*, as duas enzimas testadas. O objetivo deste trabalho foi avaliar *in silico*, o potencial toxicológico e farmacocinético de anadantoflavona. A molécula da anadantoflavona foi desenhada e teve sua estrutura 3D otimizada no software ChemSketch e posteriormente foi avaliada na aplicação online PreADMET quanto a parâmetros toxicológicos e farmacocinéticos como Carcinogenicidade, Mutagenicidade, Risco Cardíaco e Absorção Intestinal Humana.

Ao final do trabalho, observou-se que anadantoflavona não possuiu predisposição à carcinogenicidade em ratos ou camundongos e é bem absorvida pelas células intestinais. Embora este flavonoide tenha apresentado predição à mutagenicidade pelo teste de Ames e médio risco cardíaco por inibição do gene hERG, ainda é passível de ser otimizado por técnicas de modelagem molecular.

PALAVRAS-CHAVE: Anadantoflavona; Análise Toxicológica e Farmacocinética

ABSTRACT: The chemical investigation of the aerial parts of *Anadenanthera colubrina* resulted in the isolation of a new flavonoid called anadantoflavona. The evaluation of this compound for its activity under isoforms 12 and 15 of human lipoxygenase found that anadantoflavone was able to inhibit *in vitro* the two enzymes. The objective of this study was to evaluate *in silico*, the toxicological and pharmacokinetic potential of anadantoflavone. The anadantoflavone molecule was designed and had its 3D structure optimized in the ChemSketch software and was later evaluated in the online application PreADMET for toxicological and pharmacokinetic parameters such as Carcinogenicity, Mutagenicity, Cardiac Risk and Human Intestinal Absorption. At the end of the study, it was observed that anadantoflavone had no predisposition to

carcinogenicity in rats or mice and is well absorbed by intestinal cells. Although this flavonoid has been predicted to mutagenicity by the Ames test and a medium cardiac risk by inhibition of the hERG gene, it is still amenable to optimization by molecular modeling techniques.

KEYWORDS: Anadantoflavone; Toxicological and Pharmacokinetic Analysis.

1 | INTRODUÇÃO

O número de estudos com plantas medicinais na região Nordeste do Brasil tem crescido progressivamente. Muitas espécies de plantas medicinais presentes no bioma Caatinga são amplamente conhecidas e utilizadas pela população, incluindo *Anadenanthera colubrina* (Angico Vermelho). *A. colubrina* é uma árvore nativa da América do Sul e bastante encontrada no Nordeste brasileiro. Estudos mostram que essa árvore é uma das espécies botânicas com propriedades medicinais citadas pela população residente em área endêmica desta espécie (ALTSCHUL, 1964; LIMA, 2006; WEBER et al., 2011).

A investigação química das partes aéreas de *A. colubrina* resultou no isolamento de um novo flavonóide chamado de Anadantoflavona além de outros 11 compostos já conhecidos, como: Alnusenol, Lupenona, Lupeol e Apigenina, stigmasterol, entre outros. A avaliação de Anadantoflavona quanto à sua atividade sob às isoformas 12 e 15 da lipoxigenase humana e isoforma 15 da lipoxigenase de soja constatou que anadantoflavona foi capaz de inibir as duas isoformas humanas da enzima. Inibição de lipoxigenases é uma área significativa de investigação devido às suas implicações no câncer, aterosclerose e em uma variedade de patologias inflamatórias. (GUTIERREZ-LUGO et al., 2004; Mota et al., 2017).

Os flavonóides possuem uma variedade de efeitos biológicos, e por isso, são um dos grupos de metabolitos secundários mais estudados no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A avaliação *in silico* das propriedades terapêuticas destes candidatos a novos fármacos torna mais racional o processo de desenvolvimento, uma vez que estes métodos permitem a rápida triagem de moléculas diminuindo o número candidatos a serem testados *in vitro* e *in vivo* evitando o uso desnecessários dos recursos de laboratório reduzindo o custo e acelerando o processo de descoberta novos fármacos (MATTHEW et al., 2016; SOSA et al., 2017; ŠMELCEROVIĆ et al., 2017).

O objetivo deste trabalho foi avaliar, *in silico*, o potencial toxicológico e farmacocinético de anadantoflavona, uma vez que este flavonoide faz parte da constituição fitoquímica de uma espécie botânica bastante utilizada pela medicina tradicional do nordeste brasileiro e que também possui comprovadas propriedades inibitórias de lipoxigenases que podem justificar a sua utilização como um medicamento.

2 | METODOS

Previamente às avaliações *in silico*, foi realizado o desenho e otimização da estrutura tridimensional de anadantoflavona para sua conformação de menor energia. Utilizou-se o software ACD/ChemSketch versão 14.0 desenvolvido pela ACD/Labs para o aperfeiçoamento da molécula segundo parâmetros da mecânica clássica modificada (alongamento da ligação, inclinação do ângulo, rotação interna e interações de Van der Waals), na sequência a molécula otimizada foi salva em formato (.mol).

Para a análise farmacocinética e toxicológica de anadantoflavona foi utilizado o servidor online PreADMET, desenvolvido pelo Centro de Pesquisa em Bioinformática e Designe Molecular (BMDRC) da Universidade de Seul na Coreia do Sul, disponível em (<https://preadmet.bmdrc.kr/>). Essa ferramenta baseia-se na relação estrutura-atividade de moléculas e fragmentos de moleculares já estudados, disponíveis em diversos bancos de dados, para prever as características de moléculas ainda não avaliadas. O código fonte do arquivo (.mol) da molécula otimizada foi inserido no servidor PreADMET e em seguida avaliou-se parâmetros toxicológicos e farmacocinéticos *in silico* quanto aos ensaios de Carcinogenicidade em Ratos, Carcinogenicidade em Camundongos, Mutagenicidade através do Teste de Ames, risco cardíaco por Inibição do gene hERG e Absorção Intestinal Humana.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estrutura molecular de anadantoflavona que foi caracterizada por Gutierrez-Lugo e colaboradores em 2004 (Figura 1).

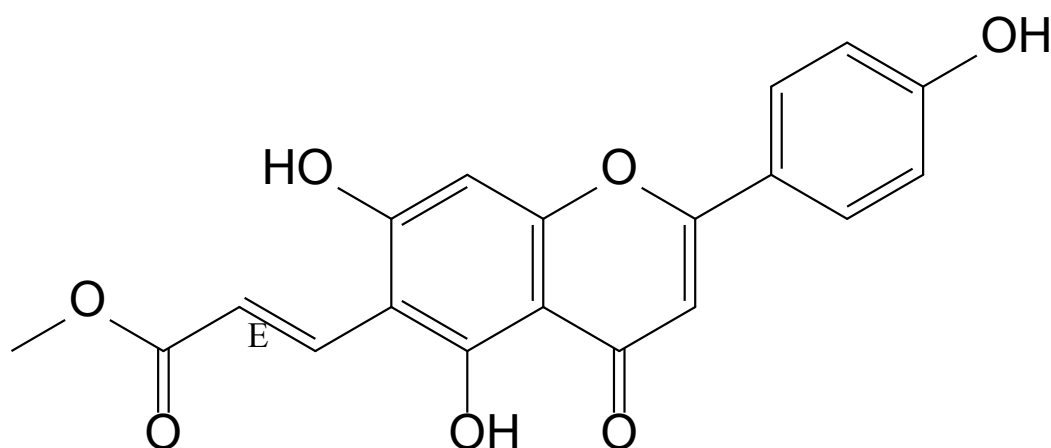


Figura 1: Estrutura molecular de Anadantoflavona

Ao final da análise foi possível observar que a anadantoflavona não apresentou predição à carcinogenicidade nem para ratos nem para camundongos (Quadro 1). Carcinogenicidade é a capacidade de uma substância de induzir alterações no DNA que levam ao câncer. Os ensaios de carcinogenicidade requerem longos períodos

de tempo, e as principais metodologias são testes *in vivo* utilizando camundongos ou ratos. O servidor PreADMET utiliza um algoritmo baseado em dados disponíveis no NTP (National Toxicology Program) e da Food and Drug Administration – USA , que proporciona previsões fidedignas do potencial carcinogênico de candidatos a novos fármacos além de acelerar a análise e reduzir os custos da busca de novas drogas (SINGH et al., 2011; VIEIRA et al., 2014).

Já para o teste de Ames, anadantoflavona apresentou previsão à mutagenicidade (Quadro 1). Este é um teste para avaliação preliminar de substâncias, onde são utilizadas estirpes de *Salmonella typhimurium* com mutações nos genes de síntese da histidina. A variável a ser testada é a capacidade do agente de provocar alterações genéticas nas bactérias que as faça crescer em meio isento de histidina novamente. Embora o teste de Ames seja mundialmente reconhecido para avaliação do potencial mutagênico de substâncias, devido a sua elevada sensibilidade, existe um grande número de resultados falso-positivo atribuídos a essa técnica. O que torna necessário a realização de análises complementares para corroborar ou contestar a capacidade mutagênica de anadantoflavona (VIEIRA et al., 2014; WASEEM et al., 2017).

O gene hERG codifica a subunidade α do canal de potássio que é um componente chave na formação do potencial de ação cardíaco. Este canal é responsável pela corrente de potássio subjacente à repolarização do miócito. A inibição desse gene causa desaceleração da repolarização do potencial de ação que é refletida como prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e aumenta o risco de arritmias cardíacas (Tristani-Firouzi et al., 2001; JING et al., 2015). A análise da anadantoflavona indicou a existência de risco médio para a inibição do gene hERG (Quadro 1). Diversos fármacos aprovados pela ANVISA para o uso no Brasil apresentam médio risco cardíaco em sua avaliação no PreADMET, assim como anadantoflavona, contudo, não existem relatos de seus efeitos no miocárdio. Com isso faz-se necessário a realização de testes *in vivo* por um maior período de tempo afim de confirmar o resultado obtido.

A previsão *in silico* da absorção intestinal humana é um dos principais fatores farmacocinéticos considerados na seleção e otimização de candidatos para o desenvolvimento de medicamentos orais. Os resultados para estes parâmetros são obtidos pela soma dos valores de absorção e de biodisponibilidade (YEE, 1997; VIEIRA et al., 2014). A análise da anadantoflavona mostra que esta possui boa absorção intestinal, sendo aproximadamente 89,57% absorvida (Quadro1) o que torna essa substância viável para ser administrada por via oral.

Método	Resultado
Carcinogenicidade em Camundongos	Negativo
Carcinogenicidade em Ratos	Negativo
Inibição do gene hERG	Médio Risco

Teste de Ames	Mutagênico
Absorção Intestinal Humana	@89,57%

Quadro 1: Resultados da análise toxicológica e farmacocinética

4 | CONCLUSÃO

Com a avaliação *in silico* da anadantoflavona observou-se que esta não possui predisposição à carcinogenicidade nem em ratos nem em camundongos e é bem absorvida pelas células intestinais. E embora este flavonoide possua predição à mutagenicidade pelo teste de Ames e médio risco de causar inibição do gene hERG, ainda é passível de ser otimizado por técnicas de modelagem molecular.

REFERÊNCIAS

ALSTCHUL SR. A taxonomic study of the genus *Anadenanthera*. **Contr Gray Herb**, (193): 3-65, 1964.

GUTIERREZ-LUGO, M. T.; DESCHAMPS, J. D.; HOLMAN, T. R.; SUAREZ, E.; TIMMERMANN, B. N. Lipoxygenase inhibition by anadanthoflavone, a new flavonoid from the aerial parts of *Anadenanthera colubrina*. **Planta medica**, v. 70, n. 3, p. 263-265, 2004.

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.

JUNIOR, V. F. V.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura. **Química nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

LIMA, C. R. (2006) Atividade cicatrizante e avaliação toxicológica pré-clínica do Fitoterápico Sanativo. Masters dissertation, Federal University of Pernambuco, 93p.

MATTHWEW, H UNG, M.; VARN, F.; CHENG, C. In silico frameworks for systematic pre-clinical screening of potential anti-leukemia therapeutics. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 11, n. 12, p. 1213-1222, 2016.

MOTA G, SARTORI C, MIRANDA I, QUILHÓ T, MORI F, PEREIRA H. BARK. Anatomy, chemical composition and ethanol-water extract composition of *Anadenanthera peregrina* and *Anadenanthera colubrina*. **PLOS ONE**, v. 12, n. 12, p. 1-14, 2017.

ŠMELCEROVIĆ, A. et al. 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.

SINGH, S. et al. Identification and Characterization of Novel Small-Molecule Inhibitors against Hepatitis Delta Virus Replication by Using Docking Strategies. **Hepatitis Monthly**, v. 11, n. 10, p. 803-809, 2011.

SOSA, H. et al. Structural Analysis of Flavonoid/Drug Target Complexes: Natural Products as Lead Compounds for Drug Development. **Natural Products Chemistry & Research**, v. 05, n. 02, 2017.

TRISTANI-FIROUZI, M.; CHEN, J.; MITCHESON, J. S.; SANGUINETTI, M. C. Molecular Biology of K1

Channels and Their Role in Cardiac Arrhythmias. **THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE**, v. 110, n 01, p. 50 – 59, 2001.

VIEIRA, J. B.; BRAGA, F. S.; LOBATO, C. C.; SANTOS, C. F.; COSTA, J. S.; BITTENCOURT, J. A. H. M.; BRASIL, D. S. B.; SILVA, J. O.; HANGE-MELIM, L. I. S.; MACÊDO, W. J. C.; CARVALHO, J. C. T.; SANTOS, C. B. R. A QSAR, pharmacokinetic and toxicological study of new artemisinin compounds with anticancer activity. **Molecules**, v. 19, n. 8, p. 10670-10697, 2014.

WASEEM, D. et al. Carboxylate derivatives of tributyltin (IV) complexes as anticancer and antileishmanial agents. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 25, n. 1, 2017.

WEBER, R. CARLOS; SOARES, L. M. CARLA. et al. Anadenanthera colubrina: um estudo do potencial terapêutico. **Revista Brasileira de Farmácia**, Pernambuco, v. 92, n. 4, 2011.

YEE, S. *In Vitro* Permeability Across Caco-2 Cells (Colonic) Can Predict *In Vivo* (Small Intestinal) Absorption in Man – Fact or Myth. **Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 06, 1997.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-124-4

