

AValiação DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE UM CANDIDATO A FÁRMACO DERIVADO DA D-GLICOSE

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana¹
Juliano Carlo Rufino de Freitas²

RESUMO

Os medicamentos e as tecnologias farmacêuticas desempenham um papel essencial na saúde mundial, por isso, seu processo de desenvolvimento e descoberta é amplamente necessário. Neste âmbito, uma classe de moléculas que vem atraindo a comunidade científica são os *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, moléculas simples, derivadas de fontes naturais com interessantes atividades biológicas. Desse modo, o presente trabalho teve como objetivo avaliar as características farmacocinéticas de um *O*-glicosídeo derivado da D-glicose, o cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo. Para isso, foi feito o levantamento e análise das características físico-químicas e farmacocinéticas da molécula através da ferramenta *in silico* SwissADME. O cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo apresentou nos estudos farmacocinéticos ótimos valores de lipofelicidade e solubilidade em água, uma alta permeabilidade pelo trato gastrointestinal, uma boa permeação pela barreira hematoencefálica, a propriedade de não servir de substrato para os complexos de biotransformação do CYP e da P-gp e a presença de características físico-químicas que sustentam a possibilidade de uma boa biodisponibilidade após uma administração por via oral. Estes resultados enaltecem este protótipo como um promissor candidato a fármaco do ponto de vista farmacocinético e fomentam o desenvolvimento de estudos que busquem a avaliação e desenvolvimento de suas possíveis atividades biológicas, para que se possa colaborar com a descoberta de novos medicamentos.

Palavras-chave: Química Medicinal, Carboidratos, Rearranjo de Ferrier, Métodos *in silico*, Farmacocinética.

INTRODUÇÃO

As diferentes tecnologias farmacêuticas, como por exemplo, os medicamentos, têm sido apontadas como aspectos decisivos para o bom funcionamento das políticas de saúde pública, demonstrando a importância destas descobertas para o bem estar social (CORRÊA; RODRIGUES; CAETANO, 2018). Entretanto, cotidianamente surgem novos desafios, que apontam, de maneira indubitável para a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos (THOMAS, 2012).

Esse horizonte faz com que se voltem às atenções para moléculas promissoras que possam vir a suprir os problemas relatados. Neste âmbito, uma classe de moléculas que vem

¹ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, rodrigoriibeiroalves@hotmail.com;

² Orientador/Professor do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, julianocrf@gmail.com.

atraindo a comunidade científica são os O-glicosídeos, moléculas simples, derivadas de fontes naturais com interessantes atividades já relatadas, e que compõem diversos produtos naturais (FREITAS et al., 2012; ALMEIDA, 2015).

Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar as características farmacocinéticas de um O-glicosídeo derivado da D-glicose, o cicloexil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo, utilizando da ferramenta *in silico* SwissADME. Para isso, a molécula em questão foi desenhada e analisada na plataforma para que se obtivessem informações relevantes para o delineamento de suas características farmacocinéticas.

O cicloexil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo apresentou nos estudos farmacocinéticos ótimos valores de lipofelicidade e solubilidade em água, uma alta permeabilidade pelo trato gastrointestinal, uma boa permeação pela barreira hematoencefálica, a propriedade de não servir de substrato para os complexos de biotransformação do CYP e da P-gp e a presença de características físico-químicas que sustentam a possibilidade de uma boa biodisponibilidade após uma administração por via oral.

Estes resultados enaltecem este protótipo como um promissor candidato a fármaco do ponto de vista farmacocinético e fomentam o desenvolvimento de estudos que busquem a avaliação e desenvolvimento de suas possíveis atividades biológicas, para que se possa colaborar com a descoberta de novos medicamentos.

METODOLOGIA

O O-glicosídeo derivado da D-glicose, cicloexil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo, foi submetido à análise de suas características farmacocinéticas, perfil de biodisponibilidade, semelhança a medicamentos e predição de compatibilidade química utilizando a ferramenta *in silico* SwissADME.

A ferramenta *online* SwissADME, desenvolvida por Diana, Michielin e Zoete (2017) permite o estudo preditivo das características farmacocinética, especialmente ADME, biodisponibilidade, farmacodinâmica e química medicinal da molécula analisada. A plataforma gera códigos SMILES para cada molécula desenhada a partir do qual são processadas as diferentes análises. A predição da biodisponibilidade é realizada a partir de informações físico-químicas geradas pela ferramenta, como lipofelicidade, tamanho,

polaridade, solubilidade, flexibilidade e saturação para detectar a semelhança do medicamento. Os padrões de absorção gastrointestinal humana passiva (HIA) e permeação da barreira hematoencefálica (BHE), bem como substrato ou não substrato da glicoproteína de permeabilidade (P-gp) são avaliados de acordo com o modelo descrito por Diana, Michielin e Zoete (2017). Os cálculos para a estimativa de lipofelicidade foram realizados utilizando-se de diferentes algoritmos reconhecidos para este fim.

A ferramenta ainda permite a avaliação de outras características que apontam as propriedades de química medicinal da molécula analisada, norteando quanto às características promissoras presentes na mesma, bem como aquelas que podem implicar em prejuízos para a sua atividade.

DESENVOLVIMENTO

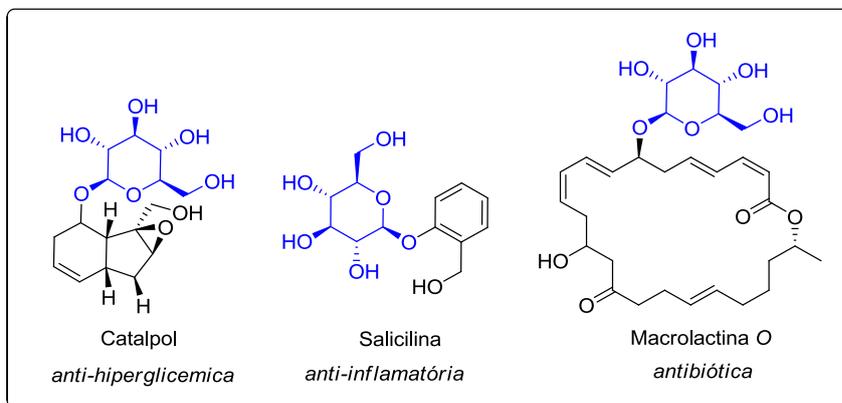
As diferentes tecnologias farmacêuticas, como por exemplo, os medicamentos, têm sido apontadas como aspectos decisivos para o bom funcionamento das políticas de saúde pública, demonstrando a importância destas descobertas para o bem estar social (CORRÊA; RODRIGUES; CAETANO, 2018). Entretanto, cotidianamente surgem novos desafios, a citar, o aparecimento de agentes patogênicos resistentes aos fármacos comerciais, a necessidade de aperfeiçoamento dos tratamentos já existentes, o desenvolvimento de agentes que atuem no tratamento de doenças recém-identificadas e a produção de moléculas mais seguras pela redução ou remoção de seus efeitos adversos. Tais situações apontam, de maneira indubitável para a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos (THOMAS, 2012).

Essa necessidade de novos agentes terapêuticos, bem como o desenvolvimento de seu processo de descoberta faz com que se voltem às atenções para moléculas promissoras que possam vir a suprir os problemas relatados. Neste âmbito, uma classe de moléculas que vem atraindo a comunidade científica são os *O*-glicosídeos, moléculas simples, derivadas de fontes naturais com interessantes atividades já relatadas, e que compõem diversos produtos naturais (FREITAS et al., 2012; ALMEIDA, 2015).

Inúmeras atividades farmacológicas têm sido atribuídas a moléculas desta classe química, a saber: ação anti-inflamatória, antibiótica, antiviral, antitumoral, imunológica, anticoagulante e antiprotozoária (ALMEIDA, 2015). Além disso, diversos produtos naturais estão inseridos neste grupo, em que boa parte também desempenha atividades interessantes,

como a ação anti-hiperglicêmica do catalpol, anti-inflamatória da salicilina e antibiótica da macrolactina *O* (Figura 1).

Figura 1. Exemplos de *O*-glicosídeos naturais com ação farmacológica.



Fonte: Próprio autor.

Essa prevalência em fontes naturais é um dos fatores que direcionam ainda mais as atenções dos diferentes pesquisadores para os *O*-glicosídeos, uma vez que, pelo fato de serem obtidos a partir de carboidratos simples e comuns presentes nos organismos vivos, como, por exemplo, a D-glicose e a D-galactose, é esperado que estas moléculas apresentem bons padrões de biocompatibilidade e conseqüentemente uma baixa toxicidade (DELBIANCO et al., 2016).

Os *O*-glicosídeos são formados quando diferentes resíduos de carboidrato reagem com outros carboidratos (gliconas), ou com moléculas de outra natureza (agliconas), através do seu carbono anomérico, formando assim as ligações glicosídicas. Utilizando-se deste processo, é possível a obtenção de uma infinidade de novos derivados que possam apresentar melhorias em suas características químicas e biológicas, podendo ter suas ações amplificadas ou diversificadas (MATA, 2017).

Junto a isso, existe uma trajetória relativamente longa que um fármaco deve seguir desde a sua descoberta até que possa ser comercializado, passando por inúmeras etapas que buscam avaliar se suas características são adequadas para o uso do seu público alvo (KNOP; MARIA, 2017). Esse é um percurso que conta com muitos entraves a citar: a grande demanda de tempo e um custo bastante elevado. Por esse motivo diferentes métodos têm sido empregados principalmente nas etapas iniciais deste processo para que seja possível uma melhor seleção dos candidatos a serem desenvolvidos evitando-se assim o desperdício de tempo e dinheiro (SANTOS, 2011).

É nesse horizonte que os modelos *in silico* se destacam cada vez mais. Estes são métodos executados em computador, ou através de simulação computacional, que surgiram como uma alternativa para os estudos já existentes, apresentando como vantagens um menor tempo de análise, a não utilização de animais, rapidez, reprodutibilidade, exatidão e custos infinitamente menores. Estes métodos baseiam-se em modelos biorreguladores humanos para gerar informações quanto às características farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas das moléculas testadas, além de outros possíveis usos (SANTOS, 2011; SRINIVAS et al., 2014).

Para que possa ser desenvolvida sua ação farmacodinâmica, a molécula do fármaco deve ser capaz de permear pelos compartimentos biológicos até exercer alguma influência química sobre um ou mais constituintes celulares, sendo esta capacidade de permeação regida por suas características farmacocinéticas (RANG et al., 2016). Os métodos *in silico* auxiliam no delineamento desta propriedade, permitindo entender como estes fatores influenciam na ação farmacológica e como podem ser modulados para evitar a eliminação de bons protótipos devido a características farmacocinéticas desfavoráveis (FOWLER et al., 2017).

Segundo Barreiro e Pinto (2010), as empresas farmacêuticas divulgam que de 10.000 moléculas pesquisadas, apenas uma transforma-se em medicamento, sendo necessário um investimento no processo que corresponde a cerca de 10% de seus faturamentos, demandando um tempo médio de 10 anos. Além disso, de acordo com Moda (2011), cerca de 80% das moléculas que iniciam as pesquisas para se tornarem novos fármacos não alcançam os estudos clínicos, das quais 50% têm insucesso devido suas propriedades farmacocinéticas e toxicológicas. Isso nos mostra que, além de boa ação farmacodinâmica, é essencial que exista um equilíbrio satisfatório entre as características farmacocinéticas e toxicológicas para que se sustente a utilização de uma molécula (SILVA, 2016).

Nesse âmbito, os métodos *in silico* ajudam na identificação de candidatos não promissores, bem como na melhoria dos mesmos a partir de modificações estruturais, facilitando e otimizando o processo de descoberta de novos fármacos (RAYBURN et al., 2018).

Seu uso encontra-se em um patamar cada vez mais avançado, sendo uma ajuda de grande valia para pesquisadores de diferentes áreas, trazendo resultados importantes, exatos, reprodutíveis e concordantes com os estudos *in vitro* e *in vivo* (MARCHANT, 2012; SRINIVAS et al., 2014; AMPARO, 2016).

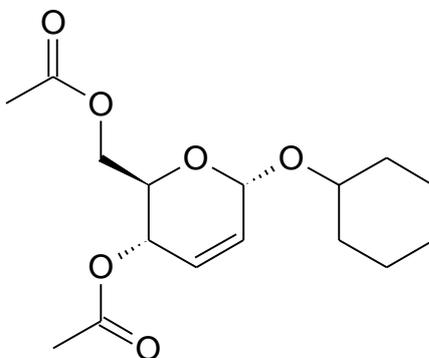
Adicionalmente, a aplicação destes métodos tem sido estimulada pela legislação, uma vez que possibilita a obtenção de importantes resultados apresentando benefícios singulares, como a não utilização de animais (OLIVEIRA FILHO et al., 2015).

Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo avaliar as características farmacocinéticas de um *O*-glicosídeo derivado da D-glicose, o cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, utilizando da ferramenta *in silico* SwissADME.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi escolhido como alvo do estudo farmacocinético o cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (Figura 2) por apresentar-se como uma molécula promissora, de simples obtenção e com a expectativa de boa compatibilidade e baixa toxicidade no meio biológico, uma vez que, segundo Delbianco e colaboradores (2016) o uso de substratos oriundos de produtos naturais é uma das formas de se resolver os problemas de toxicidade dos protótipos a novos fármacos.

Figura 2. Estrutura química do cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo.



Fonte: Próprio autor (2019)

O primeiro ponto avaliado pela ferramenta que expressa um determinado impacto farmacocinético é o cálculo da lipofelicidade do composto (LogP). São calculados diferentes valores de LogP utilizando diferentes algoritmos validados para este fim e cada resultado é usado para o cálculo de um LogP consensual. Para o cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo foi observado um valor de LogP teórico igual a 2,06.

É sabido que uma das principais propriedades físico-químicas para os padrões farmacocinéticos é a lipofelicidade. Fármacos com alta hidrofelicidade (baixos valores de

LogP) são pouco absorvidos por terem sua travessia através das membranas biológicas prejudicada. Paradoxalmente, aqueles fármacos que são muito lipofílicos (altos valores de LogP) também são pouco absorvidos pois são totalmente insolúveis nos líquidos aquosos do organismo e, portanto, não têm acesso à superfície das células. Desta forma conclui-se que é preciso existir um equilíbrio desta propriedade, demonstrando que, para serem bem absorvidos, os fármacos precisam apresentar valores de LogP dentro de uma faixa de "lipofelicidade ótima", que varia de acordo com autores, mas que geralmente apresenta valores em torno de 1 a 3 (BARREIRO; FRAGA, 2015; WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Como é possível notar, o cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo apresenta um LogP teórico dentro da faixa de 1-3, indicando um potencial de boa permeação entre as membranas celulares, podendo passar com eficácia e segurança por todas as etapas farmacocinéticas.

Além da solubilidade lipídica o SwissADME também fornece a solubilidade em água esperada para molécula, em que os valores são calculados seguindo-se três protocolos distintos (DIANA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). O *O*-glicosídeo em questão foi classificado como solúvel em água, o que é altamente positivo para as características farmacocinéticas do composto, uma vez que, para que seja bem absorvido, o fármaco deve ser basicamente lipofílico, mas ter alguma solubilidade em soluções aquosas para que possa interagir com os líquidos aquosos do organismo e ter acesso à superfície das células (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Após isso, foi feito o levantamento de características farmacocinéticas mais específicas pelo próprio SwissADME, as quais são mostradas na Tabela 1. Primeiramente, é possível notar que o *O*-glicosídeo demonstrou uma alta absorção pelo trato gastrointestinal, um dado extremamente relevante, pois, apesar de existir outras vias de administração, a via oral continua sendo preferencial devido aos benefícios como: conveniência, baixo custo, possibilidade de autoadministração, maior adesão ao tratamento e menores risco de desencadear infecções sistêmicas no usuário (GOLAN et al., 2014).

Foi demonstrada também a possibilidade teórica do cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo atravessar a barreira hematoencefálica, defendendo a capacidade desta molécula se distribuir pelo sistema nervoso central (SNC) e poder desempenhar neste ambiente sua determinada função, seja ela, por exemplo, antibiótica, moduladora do SNC, entre outras.

Tabela 1. Informações farmacocinéticas do cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo.

Propriedade	Resultado
Absorção Gastrointestinal	Alta
Permeia a BHE	Sim
Substrato da Glicoproteína-P	Não
Inibidor de CYP1A2	Não
Inibidor de CYP2C19	Não
Inibidor de CYP2C9	Não
Inibidor de CYP2D6	Não
Inibidor de CYP3A4	Não

Fonte: Próprio autor (2019)

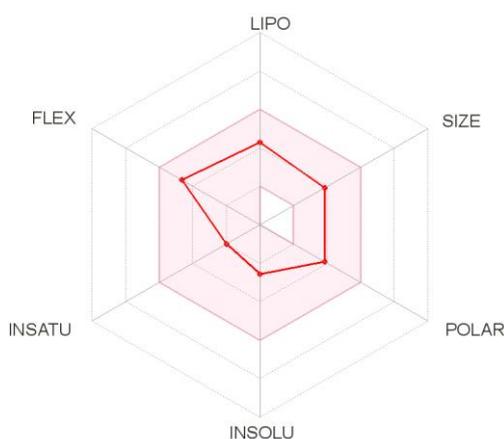
Por último, o gráfico apresenta informações quanto aos padrões da fase de biotransformação do cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo. É conhecido que a superfamília de isoenzimas metabólicas do citocromo P450 (CYP) desempenham um papel essencial no metabolismo humano (TESTA; KRAEMER, 2007). Atuando em conjunto com a glicoproteína-P (P-gp) esse sistema é capaz de processar sinergicamente pequenas moléculas para melhorar a proteção de tecidos e organismos (VAN WATERSCHOOT; SCHINKEL, 2011). Inúmeros fármacos interagem com estas proteínas em um processo responsável pela maioria dos mecanismos de interações medicamentosas relacionadas à farmacocinética, podendo causar danos graves ao paciente envolvido (HOLLENBERG, 2002; HUANG et al., 2008). Por esse motivo, é de suma importância para o desenvolvimento de um novo fármaco se ter conhecimento prévio de quais possíveis interações medicamentosas oriundas da inibição destes substratos ele poderá estar envolvido (DIANA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

Felizmente, não foi apontada probabilidade do *O*-glicosídeo estudado interagir, e possivelmente inibir, as isoenzimas do CYP e a P-gp, gerando a expectativa de esta molécula ser livre de efeitos deletérios oriundos de interações medicamentosas do tipo farmacocinética envolvendo estes substratos (DIANA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

Para finalizar, o SwissADME gera um gráfico compilando diversas propriedades físico-químicas da molécula para que se interprete a conformidade destas propriedades com o que é desejável para um bom fármaco com absorção por via oral, conhecido como Radar de Biodisponibilidade (Figura 3). O gráfico apresenta seis eixos com seis propriedades importantes para a biodisponibilidade da molécula após uma administração por via oral. A

região colorida expressa o limite considerado ótimo para cada propriedade, ao passo que o traçado em vermelho expressa os resultados obtidos para a molécula em questão.

Figura 3. Radar de Biodisponibilidade do cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo.



Legenda: LIPO: Lipofelicidade; SIZE: Massa molecular em g/mol; POLAR: Polaridade; INSOLU: Insolubilidade; INSATU: Insaturação; FLEX: Flexibilidade.

Fonte: Próprio autor (2019)

Como mostrado na Figura 3, o cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo satisfaz todos os requisitos avaliados pelo Radar de Biodisponibilidade apontando mais uma vez a boa expectativa desta molécula conseguir atingir a corrente sanguínea de forma satisfatória após uma administração por via oral.

Estes resultados enaltecem de forma significativa o cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, fomentando o desenvolvimento de estudos que busquem a avaliação e desenvolvimento das possíveis atividades biológicas deste composto, para que se possa colaborar com a descoberta de novos medicamentos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo foi escolhido como alvo do estudo farmacocinético por ser uma molécula de simples obtenção com expectativa de desempenhar interessantes atividades biológicas com um padrão de boa compatibilidade e baixa toxicidade no meio vivo.

O estudo do *O*-glicosídeo por meio da ferramenta *in silico* SwissADME demonstrou primeiramente ótimos valores teóricos de lipofelicidade e solubilidade em água, os quais equiparam esta molécula com aquelas que lideram os processos para o desenvolvimento de novos fármacos e com fármacos comerciais.

Foi observado ainda que o cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo apresenta nos estudos *in silico* uma alta permeabilidade pelo trato gastrointestinal e uma boa permeação pela barreira hematoencefálica, além de não servir de substrato para os complexos de biotransformação do CYP e da P-gp, mostrando uma boa capacidade da molécula em ser absorvida e a baixa probabilidade de estar envolvida em mecanismos de interação medicamentosa.

A análise do Radar de Biodisponibilidade mostrou que o cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo apresenta características físico-químicas que seguem o que é esperado para bons protótipos candidatos a fármacos, sustentando novamente a possibilidade de uma boa biodisponibilidade após uma administração por via oral.

Estes resultados enaltecem este protótipo como um promissor candidato a fármaco do ponto de vista farmacocinético e fomentam o desenvolvimento de estudos que busquem a avaliação e desenvolvimento de suas possíveis atividades biológicas, para que se possa colaborar com a descoberta de novos medicamentos.

REFERÊNCIAS

- MARCHANT, C. A. Computacional toxicology: a tool for all industries. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 2, n. 1, p. 424-434, 2012.
- SILVA, D. F. **Avaliação da atividade biológica do β -citroneol sobre *Candida albicans***. 2016. Dissertação (mestrado em produtos naturais e sintéticos bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, 2016.
- RAYBURN, E. R.; GAO, L.; DING, J.; DING, H.; SHAO, J.; LI, H. FDA-approved drugs that are spermatotoxic in animals and the utility of animal testing for human risk prediction. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 35, n. 2, p. 191-212, 2018.
- MODA, T. L. **Modelagem *In silico* de propriedades farmacocinéticas para a avaliação de candidatos a novos fármacos**. 2011. Tese (Doutorado em Ciência) – Universidade de São Paulo, São Carlos. 2011.

SRINIVAS, N.; SANDEEP, K. S.; ANUSHA, Y.; DEVENDRA, B. N. *In vitro* cytotoxic evaluation and detoxification of monocrotaline (Mct) alkaloid: an *in silico* approach.

International Invention Journal Biochemistry Bioinformatics, 2014.

AMPARO, T. R. **Análise fitoquímica e bioprospecção para atividade antimicrobiana de *Protium spruceanum* (Benth) Engler**. 2016. Dissertação (mestrado em ciências farmacêuticas) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto. 2016.

GOLAN, D. E.; TASHJIAN JUNIOR, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

DIANA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, p. 42717, 2017.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal – As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

TESTA, B.; KRAEMER, S. D. The biochemistry of drug metabolism – an introduction: Part 2. Redox reactions and their enzymes. **Chemistry & Biodiversity**, v. 4, n. 3, p. 257-405, 2007.

VAN WATERSCHOOT, R. A. B.; SCHINKEL, A. H. A critical analysis of the interplay between cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: recent insights from knockout and transgenic mice. **Pharmacological Reviews**, v. 63, p. 390–410, 2011.

HOLLENBERG, P. F. Characteristics and common properties of inhibitors, inducers, and activators of CYP enzymes. **Drug Metabolism Reviews**, v. 34, p. 17–35, 2002.

HUANG, S. M.; STRONG, J. M.; ZHANG, L.; REYNOLDS, K. S.; NALLANI, S.; TEMPLE, R.; ABRAHAM, S.; HABET, S. A.; BAWEJA, R. K.; BURCKART, G. J.; CHUNG, S.; COLANGELO, P.; FRUCHT, D.; GREEN, M. D.; HEPP, P.; KARNAUKHOVA, E.; KO, H. S.; LEE, J. I.; MARROUM, P. J.; NORDEN, J. M.; QIU, W.; RAHMAN, A.; SOBEL, S.; STIFANO, T.; THUMMEL, K.; WEI, X. X.; YASUDA, S.; ZHENG, J. H.; ZHAO, H.; LESKO, L. J. New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 48, n. 6, p. 662-670, 2008.

OLIVEIRA FILHO, A. A.; FERNANDES, H. M. B.; ASSIS, T. J. C. F.; MEIRELES, D. R. P.; LIMA, E. O.; PESSO, H. L. F. Pharmacological and toxicological analysis of flavonoid

5,7,4'-Trimethoxyflavone: an in silico approach. **International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research**, v. 7, n. 3, p. 431-434, 2015.

FOWLER, S.; MORCOS, P.N.; CLEARY, Y.; MARTIN-FACKLAM, M.; PARROTT, N.; GERTZ, M.; YU, L. Progress in Prediction and Interpretation of Clinically Relevant Metabolic Drug-Drug Interactions: a Minireview Illustrating Recent Developments and Current Opportunities. **Current Pharmacology Reports**, v. 3, n. 1, p. 36-49, 2017.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SANTOS, C. E. M.; RODRIGUES, A. S. Toxicologia in silico: contexto de aplicação e o modelo de custo-efetividade nos testes alternativos. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 4, n. 3, p. 92-113, 2011.

KNOP, L. B.; MARIA, D. A. Métodos substitutivos e a experimentação animal: um enfoque inovador. **Revista da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório**, v. 4, n. 2, p. 101-114, 2017.

MATA, M. M. S. **1,2,4-oxadiazóis e O e S-glicosídeos-2,3-insaturados: síntese e caracterização estrutural**. 2017. Dissertação (mestrado em química) – Universidade federal Rural de Pernambuco, Recife. 2017.

DELBIANCO, M.; BHARATE, P.; VARELA-ARAMBURU, S.; SEEBERGER, P. H. Carbohydrates in Supramolecular Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 4, p. 1693-1752, 2016.

ALMEIDA, C. L. A. **Planejamento sintético e avaliação antitumoral de carboidratos enônicos**. 2015. Monografia (Licenciatura em química) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, Cuité. 2015.

FREITAS, J. C. R.; COUTO, T. R.; PAULINO, A. A. S.; FREITAS FILHO, J. R.; MALVESTITI, I.; OLIVEIRA, R. A.; MENEZES, P. H. Stereoselective synthesis of pseudoglycosides catalysed by TeCl₄ under mild conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 68, p. 8645-8654, 2012.

THOMAS, G. **Química medicinal: uma introdução**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

CORRÊA, M. C. D. V.; RODRIGUES, P. H. A.; CAETANO, R. Os medicamentos como uma questão estratégica para a viabilidade do Sistema Único de Saúde. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 28, n. 1, 2018.