

ESTUDO FARMACOLÓGICO E TOXICOLÓGICO DE UM CANDIDATO À FÁRMACO DERIVADO DA D-GLICOSE

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana¹
Francisco Carlos de Medeiros Filho²
Juliano Carlo Rufino de Freitas³

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. Deste modo, o objetivo deste trabalho consistiu na avaliação das propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas do *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo a partir de diferentes métodos *in silico*. Os métodos *in silico* apontaram que a molécula apresenta uma baixa probabilidade de apresentar efeitos tóxicos, boas características para se tornar um bom fármaco, um ótimo potencial de biodisponibilidade oral, e a probabilidade de desempenhar diferentes funções por diferentes mecanismos farmacológicos, destacando-se as ações antineoplásica, antibiótica, antialérgica, de inibição enzimática, entre outras. Em suma, o *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo apresenta uma probabilidade comprovada de desencadear diferentes efeitos fisiológicos, podendo agir por diferentes vias com baixo risco de apresentar efeitos tóxicos e ainda com a possibilidade de administração oral. Além disso, esta molécula pode ser facilmente preparada, o que motiva os estudos experimentais que avaliem as atividades da mesma bem como de seus derivados, objetivando a aplicação destas moléculas em pesquisas que visem o desenvolvimento de novos candidatos à fármacos.

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

INTRODUÇÃO

Os medicamentos e as tecnologias farmacêuticas têm um papel essencial na saúde mundial, se mostrando como aspectos decisivos para o bom funcionamento das políticas de saúde pública (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

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

² Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, carlosfilho1202@gmail.com;

³ Orientador/Professor do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, julianocrf@gmail.com.

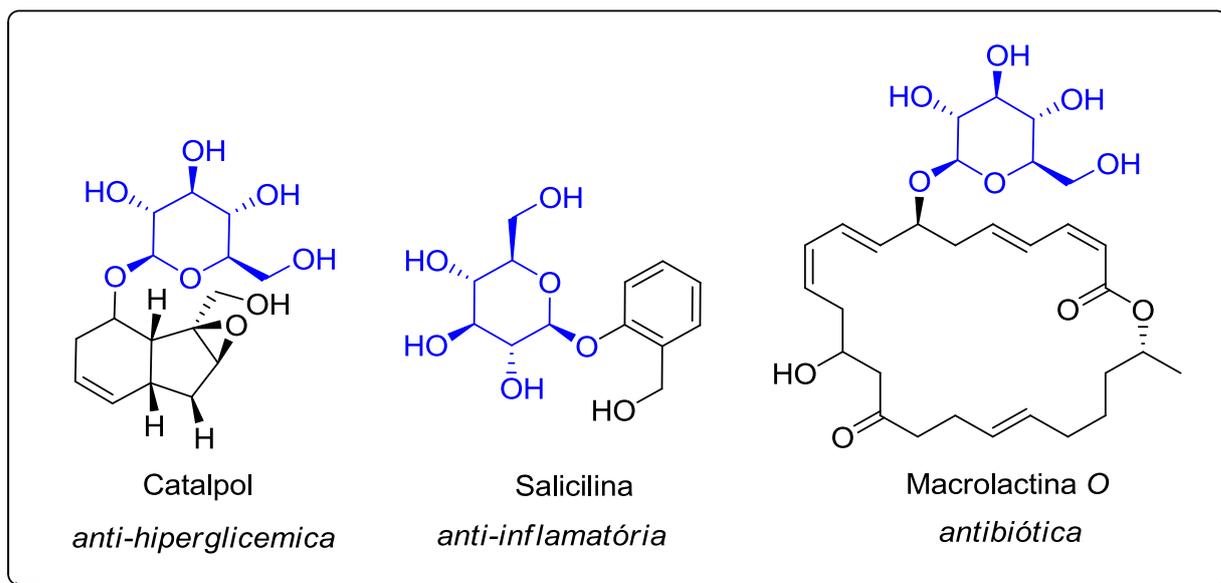
situações apontam, de maneira indubitável para a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos (THOMAS, 2012).

A 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).

Diferentes resíduos de carboidrato são capazes de reagir com outros carboidratos (gliconas), ou moléculas de outra natureza (agliconas), através do seu carbono anomérico, formando assim as ligações glicosídicas. A partir destas reações uma infinidade de derivados pode ser sintetizada, dando origem a novas moléculas que podem apresentar ações amplificadas ou diversificadas (MATA, 2017).

A literatura relata um grande número de glicosídeos com importantes atividades farmacológicas, a saber: ação anti-inflamatória, antibiótica, antiviral, antitumoral, imunológica, anticoagulante e antiprotozoária (ALMEIDA, 2015). Estas estruturas também compõem diversos produtos naturais com atividades variadas, como o catalpol, a salicilina e a marolactina O (Figura 1) (FREITAS et al., 2012).

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



Fonte: Próprio autor.

Outros estudos apontam diversos *O*-glicosídeos sintéticos com atividades promissoras, como é o caso do trabalho de Cordeiro e colaboradores (2014), em que a porção aglicona da molécula é um produto natural isolado de plantas do gênero *Piper* spp., e os trabalhos de Goyard e colaboradores (2015) e Polakova e colaboradores (2015), nos quais os glicosídeos apresentam-se conjugados a fragmentos contendo anéis triazólicos.

O trabalho de Kimura e colaboradores (2015) relata a ação inibitória de *O*-glicosídeos de flavonol com diferentes tipos de agliconas isoladas das folhas de Índigo sobre a atividade de HMG-CoA redutase, a principal enzima da biossíntese de colesterol.

O interesse por estes *O*-glicosídeos é intensificado pelo fato deles serem obtidos a partir de carboidratos simples e comuns presentes nos organismos vivos, como, por exemplo, a D-glicose e a D-galactose, o que pode implicar em uma maior biocompatibilidade e baixa toxicidade (DELBIANCO et al., 2016).

No entanto, para que estas moléculas se tornem fármacos e desempenhem seu papel na melhoria da saúde devem primeiramente passar por inúmeros testes clínicos, um processo que leva um longo tempo, apresenta um custo elevado, além da considerável utilização de animais, o que desperta uma busca por métodos alternativos que venham solucionar estes problemas (SANTOS, 2011).

A trajetória desde a descoberta de uma molécula promissora até a sua aplicação como produto farmacêutico é bastante longa e formada por diversas etapas. Durante a pesquisa e desenvolvimento de um novo fármaco, a molécula é submetida a inúmeros estudos *in vitro* e *in vivo* a fim de garantir sua efetividade e segurança (KNOP; MARIA, 2017).

Para alcançar este objetivo, o modelo animal vem sendo utilizado há bastante tempo por diversas áreas de desenvolvimento técnico-científico. Entretanto, esta prática vem sendo criticada por diversos segmentos da sociedade devido o sofrimento dos animais envolvidos, sendo exigido da comunidade científica e das autoridades testes alternativos à experimentação animal (VICTAL te al., 2014).

Neste horizonte, a química medicinal se empenha para oferecer ferramentas que possam facilitar o processo de descoberta de novos fármacos, merecendo destaque para as análises *in silico*, ferramentas que utilizam métodos computacionais e matemáticos com comprovada efetividade para prever uma grande diversidade de características biológicas de uma molécula em um menor tempo e com custo reduzido (PAPA, 2017).

Estas metodologias inovadoras vêm se unindo a diferentes estratégias para a obtenção de novas moléculas, onde se destacam as modificações moleculares, uma vez que objetivam o

desenvolvimento de agentes com características agradáveis de eficácia e segurança (LÚCIO NETO, 2011).

Diante da crescente necessidade de novos fármacos, dos entraves notados no processo de pesquisa e desenvolvimento dos mesmos e das favoráveis características químicas, biológicas, toxicológicas e de biocompatibilidade dos carboidratos, o presente trabalho buscou a obtenção de moléculas que possam vir a suprir estas importantes necessidades, utilizando métodos simples e eficazes para colaborar com a descoberta de novos agentes com boas características farmacológicas e que sejam seguras para o homem e meio ambiente.

Desta forma, diferentes análises *in silico* foram realizadas para o glicosídeo 2,3-insaturado obtendo-se resultados quanto a suas características farmacocinéticas, farmacodinâmicas, a semelhança com outros fármacos e a probabilidade de atividade.

Os resultados obtidos com o advento das ferramentas *in silico* enaltecem o potencial deste glicosídeo 2,3-insaturado, apresentando uma probabilidade comprovada de desencadear diferentes efeitos farmacológicos, a citar ação antineoplásica, antibiótica contra diversos organismos, antialérgica, inseticida, antitrombótica, antinociceptiva e se comportar como inibidor enzimático. Além disso, foi demonstrado que o *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo é capaz de agir por diferentes vias sem apresentar efeitos tóxicos se tendo ainda a probabilidade de administração oral.

Pode-se concluir que tais resultados são suficientes para que se fomente o desenvolvimento de mais estudos que visem explorar as atividades que esta molécula e seus derivados possam expressar, buscando identificá-las, entendê-las e moldá-las, cooperando para o processo de desenvolvimento de novos fármacos.

METODOLOGIA

Diferentes análises foram realizadas para o *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo obtendo-se resultados quanto a suas características farmacocinéticas, farmacodinâmicas, a semelhança com outros fármacos e a probabilidade de atividade. Para isso, foram utilizadas três plataformas: os programas *Osiris Property Explorer*, *Molinspiration Online Property Calculation Toolkit* e Previsão do espectro de atividade para substâncias (PASS) *online*.

A ferramenta Osiris é um *software online* capaz de gerar algoritmos preditivos de potencial risco toxicológico a partir da estrutura molecular estudada. Tal predição é baseada na comparação entre os fragmentos estruturais da molécula analisada com um conjunto de fragmentos do “Registro de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas” (RTECS), do “Centro de controle e prevenção de doenças” (CDC), um órgão norte-americano, e com mais de três mil fármacos comerciais (BRITO, 2010).

Após a análise, o programa expressa probabilidade de a molécula demonstrar mutagenicidade, tumorigenicidade, irritabilidade e interferência na reprodução humana através de cores, em que a cor vermelha indica alto risco, a cor amarela risco moderado e a cor verde sem risco.

Molinspiration Online Property Calculation Tollkit

A ferramenta *Molinspiration* possibilita o cálculo de importantes propriedades físico-químicas da molécula. Estes parâmetros foram utilizados para avaliar o padrão de biodisponibilidade teórica do glicosídeo 2,3-insaturado baseando-se na “Regra dos Cinco” desenvolvida por Lipinski e colaboradores (1997).

Este *software* também foi utilizado para avaliar a probabilidade deste composto atuar em diferentes alvos farmacológicos gerando uma noção de suas características farmacodinâmicas. Foi avaliada a probabilidade da molécula agir como: ligante de receptores acoplados à proteína G (GPCR), modulador de canal iônico, inibidor de quinase, ligante de receptor nuclear, inibidor de protease e inibidor enzimático (ERTL; ROHDE; SELZER, 2000).

PASS online

A ferramenta *PASS online* foi projetada com o objetivo de avaliar o potencial biológico geral de uma molécula orgânica sobre o organismo humano. Esta ferramenta faz uso de uma abordagem de Relação Estrutura Atividade Quantitativa (*Quantitative structure-activity relationships* - QSAR) que se baseia na decomposição da molécula em descritores 2D e/ou 3D, seguida da geração de modelos obtidos de ligantes bioativos (MALGORZATA; GRIFFITH, 2013).

Mais de 3500 atividades biológicas potenciais são analisadas, incluindo os efeitos farmacológicos, mecanismos de ação, efeitos tóxicos e adversos, interação com enzimas metabólicas e transportadores, ação toxicológica para alguns organismos, tais como

protozoários, micro-organismos e organismos terrestres e aquáticos relacionados a impacto ambiental, entre outras informações (OLIVEIRA, 2014).

O programa consulta um banco de dados e realiza a comparação entre a molécula estudada e outras moléculas com atividade biológica definida, fornecendo uma previsão das possíveis atividades que a molécula teste possa expressar. Os resultados são expressos em probabilidade da molécula ser ativa para determinada atividade biológica (P_a – probabilidade “de ser ativo”) e probabilidade da molécula ser inativa para determinada atividade biológica (P_i – probabilidade “de ser inativo”) (CHAND, 2011; KHURANA et al., 2011).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por ser oriundo de uma classe com interessantes características químicas, biológicas e industriais, o *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo sustenta a hipótese de se comportar como um bom fármaco no meio biológico, principalmente pela expectativa de baixa toxicidade oriunda desta classe química.

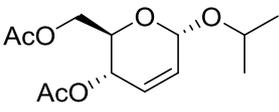
Diante das características promissoras do *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, notou-se a necessidade de ir além nos estudos a fim de explorar como essa molécula pode se comportar no meio biológico e quais ações são esperadas para a mesma, o que foi possível com o advento dos métodos *in silico*.

O programa *Osiris Property Explorer*, foi utilizado para a realização das análises de toxicidade do glicosídeo. A análise foi realizada pela busca de fragmentos na estrutura da molécula testada que indiquem risco de toxicidade.

Conforme descrito pelo programa, uma análise realizada com 3.343 fármacos evidenciou que: 88% deles não apresentava risco de mutagenicidade; 92% não apresentava risco de causar efeitos irritantes; 94% não apresentava risco de tumorigenicidade; e 90% não apresentava risco de interferir na reprodução. Isso nos leva a concluir que o ideal é a ausência da possibilidade de risco na molécula analisada. Os resultados obtidos para o composto sintetizado encontram-se listados na Tabela 1.

A análise apontou a ausência de fragmentos estruturais indicadores de risco na molécula do *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, resultando em uma baixa probabilidade desta molécula vir a apresentar efeitos tóxicos para os parâmetros avaliados.

Tabela 1. Predição de toxicidade do *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo a partir do *software Osiris*.

Glicosídeo 2,3-insaturado	Toxicidade			
	Mutagênico	Tumorigênico	Irritante	Reprodução
 <p style="text-align: center;">3</p>	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco

Fonte: Próprio autor.

Estes resultados corroboram com o que é descrito por Delbianco e colaboradores (2016), os quais defendem que a utilização de moléculas biocompatíveis para o desenvolvimento de novos fármacos é uma forma de resolver os problemas de citotoxicidade que muitas vezes inviabilizam a utilização de uma molécula como agente terapêutico.

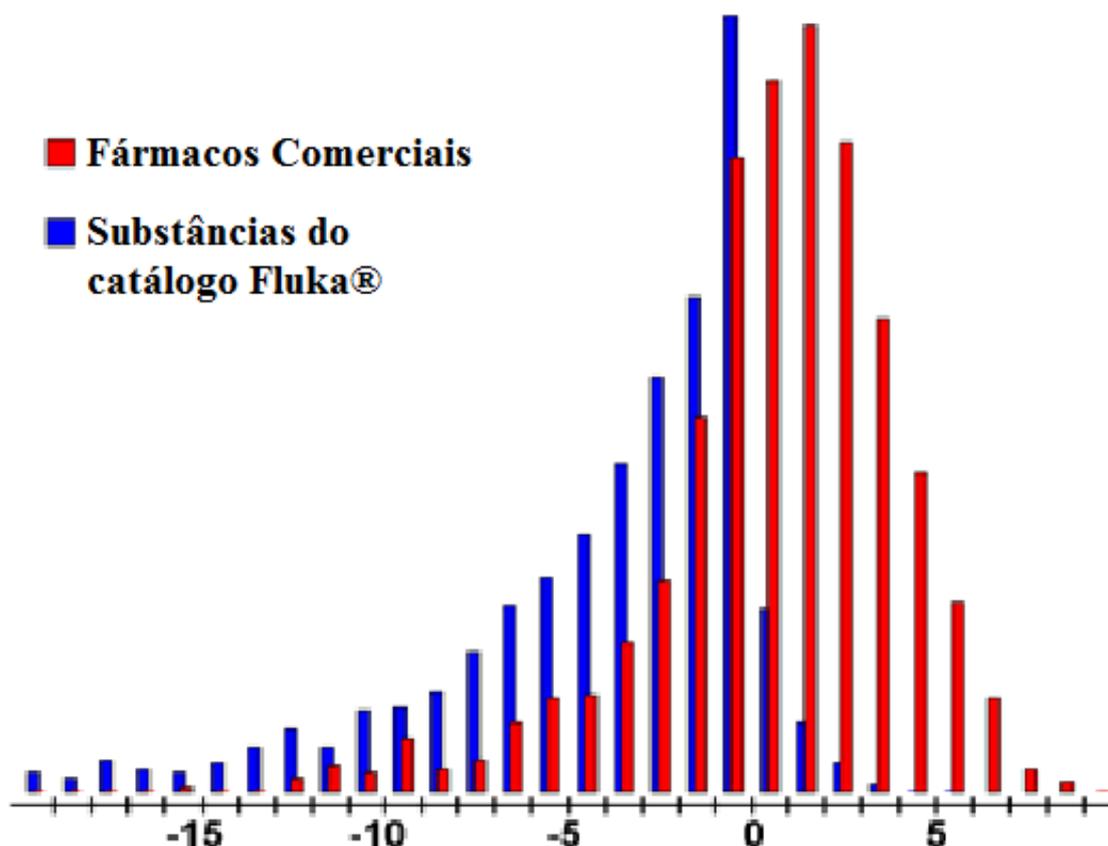
A partir do *software Osiris* foi possível obter os valores de *drug-likeness* e *drug score*, os quais avaliam a probabilidade de uma molécula tornar-se um novo fármaco baseado em suas características físico-químicas e biológicas, bem como na sua semelhança com outras moléculas já em comercialização.

O valor de *drug-likeness* avalia a semelhança da molécula testada com uma lista criada a partir da fragmentação de 3.300 fármacos comerciais e 15.000 substâncias químicas não medicamentosas presentes no catálogo Fluka[®] resultando em uma lista completa com todos os fragmentos disponíveis (URSO et al., 2011).

Uma pontuação é gerada exprimindo a semelhança da molécula teste com o banco de dados indicando a probabilidade desta vir a se tornar um fármaco futuramente. Como mostrado na Figura 2, 80% dos fármacos apresenta um valor positivo de *drug-likeness*, ao passo que a grande maioria das substâncias não medicamentosas apresenta valores negativos, por isso, o ideal é que o candidato a novo fármaco apresente um valor de *drug-likeness* positivo.

O *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo apresentou um valor de *drug-likeness* positivo (0,45) de forma semelhante a 80% dos fármacos analisados pelo programa, indicando a semelhança entre eles e fomentando a possibilidade deste composto vir a apresentar as mesmas características estruturais que levaram os demais fármacos à comercialização.

Figura 2. Distribuição dos valores de drug-likeness dos fármacos comerciais e das substâncias pertencentes ao catálogo Fluka®.



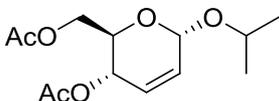
Fonte: [http:// www.organic-chemistry.org/prog/peo/druglikeness.html](http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/druglikeness.html)

O *drug score* é calculado combinando-se os resultados de *drug-likeness*, da lipofilicidade (cLogP), da solubilidade (LogS) e do risco de toxicidade, gerando um valor útil que pode ser usado para avaliar o potencial geral do composto para se tornar um medicamento.

Segundo os critérios estabelecidos, quanto mais próximo de 1 (um) for o resultado de *drug score*, maior é a probabilidade teórica dessa molécula vir a se tornar um bom fármaco. O *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo obteve uma pontuação de 0,76 indicando uma harmonia entre suas características moleculares e apontando uma elevada probabilidade de se tornar um bom fármaco.

O próximo passo foi realizar um levantamento dos parâmetros físico-químicos do *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo utilizando o programa *Molinspiration Online Property Calculation Tollkit*, onde os resultados obtidos encontram-se listados na Tabela 2.

Tabela 2. Predição do perfil farmacocinético baseado na “Regra dos cinco”.

Glicosídeo 2,3- insaturado	cLogP	MM	nDLH	nALH	Nº de Violações
 <p style="text-align: center;">3</p>	1,49	272,30	0	6	0

Legendas: cLogP: coeficiente de partição; MM: peso molecular; nDLH: doadores de ligação hidrogênio; nALH: aceptores de ligação hidrogênio.

Fonte: próprio autor.

Lipinski (2004) desenvolveu uma regra conhecida como a “Regra dos 5”, a qual determina que um fármaco apresentará uma boa biodisponibilidade oral quando satisfizer um conjunto de pré-requisitos, a saber:

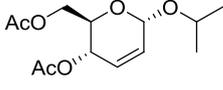
- ✓ Apresentar massa molecular (MM) menor do que 500 Daltons;
- ✓ Coeficiente de partição (cLogP) menor que 5;
- ✓ Máximo de cinco grupos doadores de ligação hidrogênio (nDLH);
- ✓ Máximo de dez grupos aceptores de ligação hidrogênio (nALH).

De acordo com a Tabela 3, os pré-requisitos de Lipinski (2004) para o *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo foram todos satisfeitos, indicando que a molécula apresenta um ótimo potencial de biodisponibilidade oral. Tal dado é 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).

Ainda utilizando o *Molinspiration* foi avaliado o possível comportamento farmacodinâmico da molécula aqui estudada, sendo os resultados mostrados na Tabela 3.

Segundo Singh, Gupta e Verma (2013) existe uma probabilidade da molécula apresentar uma boa bioatividade quando sua pontuação for maior que 0,0 (valores positivos). Uma pontuação entre -5,00 e 0,0 demonstra a possibilidade de moderada bioatividade e uma pontuação menor que -5,00 é indicativo de inatividade.

Tabela 3. Predição de alvos farmacodinâmicos a partir do software *Molinspiration*.

Glicosídeo 2,3-insaturado	Ligante GPCR	Modulador Canal Iônico	Inibidor Quinase	Ligante Receptor Nuclear	Inibidor Protease	Inibidor de Enzima
 3	0,05	0,03	-0,38	0,04	-0,24	0,25

Fonte: Próprio autor.

Sendo assim, o *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo apresentou um bom potencial e pode se comportar como ligante de GPCR, modulador de canal iônico, ligante de receptor nuclear e inibidor enzimático, o que nos leva a observar o quão promissora se mostra a molécula testada. Sua atividade como inibidor de quinase e inibidor de protease se mostraram moderadas, porém muito próximas de um valor positivo.

A plataforma ainda ressalta, após a análise, as atividades que mais se destacam para a molécula teste. No estudo em questão a de inibidor enzimático se destacou, o que aumenta ainda mais o interesse pela molécula, uma vez que inúmeros processos bioquímicos importantes para o controle da homeostasia, bem como o tratamento de doenças envolvem a participação de enzimas no processo.

Utilizando-se a plataforma *PASS online* realizou-se um levantamento dos potenciais efeitos e alvos biológicos do *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, resultando em valores percentuais que apontam a probabilidade da molécula ser ativa para determinada atividade biológica (P_a) e probabilidade da molécula ser inativa para determinada atividade biológica (P_i).

Este estudo apontou que o *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo apresenta 19 possíveis atividades em que os valores de P_a são maiores que 70%, as quais encontram-se sumarizadas na Tabela 4. Estes resultados apontam atividades de extrema relevância, como a ação antineoplásica, antiprotozoária e antifúngica.

A análise da Tabela 4 também nos mostra que das 19 atividades citadas para o glicosídeo 2,3-insaturado 12 delas compreendem processos de inibição enzimática, o que corrobora o resultado anteriormente apontado pelo programa *Molinspiration* quando este ressalta a ação de inibidor enzimático como a mais pronunciável para esta molécula.

Tabela 4. Atividades previstas para o *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo com uma probabilidade de atividade maior que 70%.

Pa	Pi	Atividade
0,888	0,014	Agonista da integridade da membrana
0,861	0,002	Inibidor da Micotiol-S-conjugada amidase
0,841	0,010	Inibidor da Açúcar-fosfatase
0,831	0,009	Antineoplásico
0,826	0,007	Inibidor da permeabilidade de membrana
0,820	0,005	Inibidor da Ribulose-fosfate 3-epimerase
0,829	0,024	Inibidor da CDP-glicerol glicerofosfotransferase
0,804	0,005	Inibidor da UDP-N-acetilglicosamina 4-epimerase
0,808	0,016	Inibidor da Benzoato-CoA ligase
0,795	0,007	Antagonista da integridade da membrana
0,790	0,019	Inibidor da Alcenilglicerofosfocolina hidrolase
0,768	0,005	Inibidor da Metaloendopeptidase IgA-especifica
0,760	0,006	Antiprotozoário (Leishmania)
0,742	0,009	Inibidor da Manganês peroxidase
0,745	0,027	Substrato da CYP2H
0,726	0,008	Antifúngico
0,722	0,015	Inibidor da Exoribonuclease II
0,711	0,014	Inibidor da Fucosterol-epóxido ligase
0,702	0,017	Imunossupressor

Legenda: Pa: Probabilidade “de ser ativo”; Pi: Probabilidade “de ser inativo”.

Fonte: Próprio autor.

O programa ainda aponta outras atividades bastante interessantes para o glicosídeo aqui estudado quando os valores de Pa são menores que 70%, as quais encontram-se listadas na Tabela 5.

Estes resultados apontam as principais atividades esperadas para o *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, ajudando no direcionamento dos testes a serem desenvolvidos para o descobrimento e entendimento de suas possíveis ações farmacológicas.

Tabela 5. Outras atividades previstas para o *iso*-propil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo.

Pa	Pi	Atividade
0,656	0,009	Antiviral (Influenza)
0,634	0,004	Antiviral (Rhinovirus)
0,598	0,009	Antibacteriano
0,573	0,007	Antiprotozoário
0,562	0,009	Anti-helmíntico (Nematoides)
0,495	0,021	Antimetastático
0,499	0,041	Antialérgico
0,421	0,005	Inseticida
0,441	0,025	Anticarcinogênico
0,425	0,044	Antitrombótico
0,421	0,093	Antinociceptivo

Legenda: Pa: Probabilidade “de ser ativo”; Pi: Probabilidade “de ser inativo”.

Fonte: Próprio autor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos com o advento das ferramentas *in silico* enaltecem o potencial deste glicosídeo 2,3-insaturado, apresentando uma probabilidade comprovada de desencadear diferentes efeitos farmacológicos, podendo agir por diferentes vias sem apresentar efeitos tóxicos se tendo ainda a probabilidade de administração oral.

Estas ferramentas ainda apontam uma elevada probabilidade deste glicosídeo 2,3-insaturado desempenhar atividades farmacológicas de extrema relevância, podendo atuar principalmente como antineoplásico, antibiótico contra diversos organismos, antialérgico, inseticida, antitrombótico, antinociceptivo e inibidor enzimático.

Pode-se concluir que tais resultados são suficientes para que se fomente o desenvolvimento de mais estudos que visem explorar as atividades que esta molécula e seus derivados possam expressar, buscando identificá-las, entendê-las e moldá-las, cooperando para o processo de desenvolvimento de novos fármacos.

REFERÊNCIAS

- 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.
- BRITO, M. A. Avaliação de propriedades farmacológicas de fármacos in silico no curso experimental de química medicinal. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 17, n. 4, p. 22-29, 2010.
- CHAND, B. Structure – Bioactivity – Relation ships and crystallographic analysis of secondary interactions in Pregnane-BasedSteroids. **Journal Chemical Crystallography**, v. 41, n. 12, p. 1901-1926, 2011.
- CORDEIRO, K. C. F. A.; REZENDE, K. R.; VAZ, B. G.; ROMÃO, W.; LIAO, L. M. GIL, E. S.; DE OLIVEIRA, V. Biosynthesis and antioxidant activity of 4-NCR- β -glycoside. **Tethaedron Letters**, v. 54, n. 48, p. 6656-6659, 2014.
- 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.
- DELBIANCO, M.; BHARATE, P.; VARELA-ARAMBURU, S.; SEEBERGER, P. H. Carbohydrates in Supramolecular Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 4, p. 1693-1752, 2016.
- ERTL, P.; ROHDE, B.; SELZER, P. Fast calculation of molecular polar surface area (PSA) as a sum on fragment-based contributions and its application to the predictons of drug transport properties. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 1, p. 3714-3717, 2000.
- 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.
- 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.
- GOYARD, D.; DOCSA, T.; GERGELY, P.; PRALY, J. P.; VIDAL, S. Syntesis of 4-amidomethyl-1-glucosil-1,2,3-triazoles and evaluation as glycogen phophorylase inhibitors. **Carbohydrate research**, v. 402, p. 245-251, 2015.

KHURANA, N. I.; MOHAN, P. S.; GAJBHIYE, A.; GOEL, R. K. PASS assisted prediction and pharmacological evaluation of novel nicotinic analogs for nootropics activity in mice.

European Journal of Pharmacology, v. 662 n. 1-3, p. 22-30, 2011.

KIMURA, H.; TOKUYAMA, S.; ISHIHARA, T.; OGAWA, S.; YOKOTA, K. Identification of new flavonol O-glycosides from indigo (*Polygonum tinctorium* Lour) leaves and their inhibitory activity against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 108, p. 102-112, 2015.

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.

LIPINSKI, C. A. Lead and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug discovery today: Technologies**. v. 1, n.1, p. 337-341, 2004.

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. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, p. 4-25, 1997.

LÚCIO NETO, M. P. **Avaliação tóxica, citotóxica, genotóxica e mutagênica do composto 3-(2-cloro-6-fluorobenzil) – imidazolidina-2,4-diona em células eucarióticas**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Piauí, Teresina. 2011.

MALGORZATA, N.D.; GRIFFITH, R. Combination of ligand- and structure based methods in virtual screening. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 10, n. 3, p. 395-401, 2013.

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.

OLIVEIRA, M. L. G. **Avaliação in silico do potencial farmacológico e toxicológico de friedelanos, lupanos e derivados**. 2014. Tese (doutorado em ciências – química) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2014.

PAPA, E. ARNOD, J A.; SANGION, A.; GRAMATICA, P. In Silico Approaches for the Prediction of In Vivo Biotransformation Rates. In: ROY, K. **Advances in QSAR Modeling**. Springer International Publishing, v. 24, p. 425-451, 2017.

POLAKOVA, M.; STANTON, R.; WILSON, I. B. H.; HOLKOVÁ, I.; SESTÁK, S.; MACHOVÁ, E.; JANDOVÁ, Z.; KONA, J. ‘Click chemistry’ synthesis of 1-(α -d-mannopyranosyl)-1,2,3-triazoles for inhibition of α -mannosidases. **Carbohydrate Research**, v. 406, p. 34-40, 2015.

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.

SINGH, S.; GUPTA, A.K.; VERMA, A. Molecular properties and bioactivity score of Aloe vera antioxidant compounds-in order to lead finding. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 4, n. 2, p. 876-881, 2013.

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

URSO, O.; RAYAN, A.; GOLDBLUM, A.; OPREA, T. I. Understanding drug-likeness. **Wiley Interdisciplinary Reviews**, v. 1, n. 5, p. 760-781, 2011.

VICTAL, J. C.; VALÉRIO, L. B.; OSHIRO, M. C.; BAPTISTA, S. C.; PINHEIRO, F. Métodos alternativos in vitro e in silico: métodos auxiliares e substitutivos à experimentação animal. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 7, n. 2, p. 36-57, 2014.