



AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA E TOXICOLÓGICA *IN SILICO* DOS FLAVONOIDES RUTINA E QUERCETINA

HAHN, Tatiane Julia¹; BONFANTI, Gabriela²; CLAUDINO, Thiago de Souza³

Palavras-Chave: Flavonoides. Farmacocinética. Toxicidade. *In silico*.

INTRODUÇÃO

Os flavonoides são compostos fenólicos que podem estar presentes em vegetais, frutas, chás, grãos, vinhos, flores e entre outras coisas. Eles são muito importantes na alimentação humana, porém não tem valor nutritivo. O seu consumo estimado é de 26 mg e 1 g/dia (BEHLING *et al.*,2004).

A quercetina (3,5,7,3'-4'-pentahidroxi-flavona) é o flavonoide principal da dieta humana, representando 95% do total dos flavonoides ingeridos. Seu consumo varia entre 50 e 500 mg/dia, tendo como fontes majoritárias a cebola, a maçã e o brócolis (BEHLING *et al.*, 2004). Ela tem atividade antioxidante, quelante, anticancerígena, cardioprotetora, bacteriostática e secretora. Por apresentar bons resultados de atividade há perspectivas de uso generalizado da quercetina como suplemento dietético (VETROVA *et al.*,2004).

A rutina (quercetina-3-ramnosilglicosídeo) é um flavonoide natural, que possui atividade antioxidante com amplo potencial de proteção, tem baixo peso molecular e está amplamente distribuído em vegetais e frutas (VETROVA *et al.*,2004).

O objetivo deste estudo é fazer a avaliação *in silico*, para verificar se o consumo excessivo destas substâncias tem chances de causar toxicidade e se podem possuir propriedades farmacocinéticas favoráveis para sua utilização, já que são amplamente consumidas pela população em geral, através dos alimentos ingeridos cotidianamente e também pela possibilidade de serem usadas isoladamente como antioxidantes e suplemento alimentar por exemplo.

¹ Universidade de Cruz Alta, PIBIC edital nº 058/2016-2017/2018. E-mail: juliadisner@hotmail.com

² Universidade de Cruz Alta, PIBIC edital nº 058/2016-2017/2018. E-mail: gbonfanti@unicruz.edu.br

³ Universidade de Cruz Alta, PIBIC edital nº 058/2016-2017/2018. E-mail: tclaudino@unicruz.edu.br



METODOLOGIA

Foram utilizadas as ferramentas computacionais (web servidores) PreADMET, Lazar Toxicity Predictions e AdmetSAR, para a predição da toxicidade e propriedades farmacocinéticas dos flavonoides rutina e quercetina.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Utilizando a ferramenta Lazar Toxicity Predictions (Tabela 1), verificou-se que os dois flavonoides possivelmente não sejam carcinogênicos, embora possam ser mutagênicos. Adicionalmente, a quercetina demonstrou potencial para penetrar a barreira hematoencefálica (BHE), o que pode levar a efeitos no sistema nervoso central.

Tabela 1. Estudo toxicológico empregando Lazar Toxicity Predictions.

PARÂMETROS AVALIADOS	RUTINA	QUERCETINA
Penetração na BHE	-----	Penetrante
Carcinogenicidade (roedores)	Não	Não
Carcinogenicidade (rato)	Não	Não
Carcinogenicidade (camundongo)	Não	Não
Mutagenicidade (<i>Salmonella typhimurium</i>)	Mutagênico	Mutagênico

Os estudos com o PreADMET (Tabela 2) levam a crer que os dois flavonoides podem inibir CYP450 CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4, ocasionando diminuição do metabolismo de fármacos metabolizados por essas isoformas do citocromo P450. A absorção intestinal da quercetina demonstrou ser alta, enquanto a da rutina muito baixa. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas da quercetina é maior do que a da rutina, o que pode levar à menor disponibilidade do flavonoide no local de ação. A toxicidade aguda também foi considerada baixa, bem como a absorção pela pele. A quercetina demonstrou ser mutagênica no Ames teste e carcinogênica em ratos.

Tabela 2. Estudo farmacocinético e toxicológico empregando PreADMET.

PARÂMETROS AVALIADOS	RUTINA	QUERCETINA
Penetração na BHE	0.0285642	0.172765
Permeabilidade em Caco-2 (nm/s)	7.91267	3.4129
CYP2C19 – Inibição	Inibição	Inibição
CYP2C9 – Inibição	Inibição	Inibição
CYP2D6 – Inibição	Não	Não
CYP2D6 – Substrato	Não	Não



CYP3A4 – Substrato	Inibição	Inibição
CYP3A4 – Substrato	Fracamente	Não
Absorção intestinal Humana (%)	2.861176	63.485215
Glicoproteína-P – Inibição	Não	Não
Ligação às proteínas plasmáticas (%)	43.897909	93.236103
Permeabilidade na pele (cm/h)	-4.6667	-4.43341
Toxicidade aguda (algas)	0.0069585	0.037813
Ames Teste	Não	Mutagênico
Carcinogenicidade (camundongo)	Negativo	Negativo
Carcinogenicidade (ratos)	Negativo	Positivo

De acordo com o AdmetSAR (Tabela 3), as duas substâncias apresentaram absorção intestinal positiva, penetração na BHE negativa, não sendo inibidoras da glicoproteína-P, proteína transportadora envolvida no efluxo de fármacos e xenobióticos, e a quercetina pode ser inibidora de CYP1A2 e CYP2C19.

Tabela 3. Estudo farmacocinético e toxicológico empregando AdmetSAR.

PARÂMETROS AVALIADOS	RUTINA	QUERCETINA
Penetração na BHE	Negativo	Negativo
Absorção intestinal humana	Positivo	Positivo
Glicoproteína-P	Não inibidor	Não inibidor
CYP450 2C9 – Substrato	Não	Não
CYP450 2D6 – Substrato	Não	Não
CYP450 3A4 – Substrato	Não	Não
CYP450 1A2 – Inibidor	Não	Sim
CYP450 2C9 – Inibidor	Não	Não
CYP450 2D6 – Inibidor	Não	Não
CYP450 2C19 – Inibidor	Não	Não
CYP450 2C19 – Inibidor	Não	Sim
Carcinogenicidade	Não	Não



CONCLUSÃO

Avaliando os resultados encontrados podemos concluir que devem ser feitos maiores estudos sobre a mutagenicidade que possivelmente essas substâncias causam e sobre as suas interações com as CYP, evitando assim futuros problemas no metabolismo de fármacos. Também se deve avaliar os efeitos no sistema nervoso central que a quercetina possa causar e sobre a absorção da rutina, verificando sua concentração plasmática quando ingerida por via oral.

REFERÊNCIAS

BEHLING, E. B. *et tal.* Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. **Alimentos e Nutrição**, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2004.

VETROVA E. V. *et tal.* A Simple Way for the Preparation of Natural Antioxidant Quercetin from Rutin by Subcritical Water. **Journal of Natural Science, Biology and Medicine**, v. 8, n. 2 p. 213-215, 2017.