

ANÁLISE *IN SILICO* DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DE ORÉGANO (*Origanum vulgare* L.), MANJERONA (*Origanum majorana* L.) E ALECRIM (*Rosmarinus officinalis* L.)

MARIANA HERNANDEZ LIBOS¹; SIMONE ZARICHTA RAKULOSKI²;
FREDERICO SCHMITT KREMER³; SÉRGIO JORGE⁴; FÁBIO PEREIRA LEIVAS
LEITE⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – marianahl_@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – simonezrakuloski@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – fred.s.kremer@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – sergiojorgevet@hotmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – fleivasleite@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Estudos científicos apresentam as plantas medicinais como fontes promissoras no tratamento de doenças, com propriedades bem conhecidas e, muitas delas apresentam ação antifúngica, antibacteriana e antiparasitária (FERREIRA, 2022). Dentre as plantas pesquisadas no Brasil com comprovação de bioatividade antifúngica, destacam-se as da família *Lamiaceae*; principalmente orégano (*Origanum vulgare* L.), manjerona (*Origanum majorana* L.) e alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.), das quais é possível a obtenção de óleos essenciais (WALLER, 2019). Embora as plantas medicinais tenham sua aplicabilidade reconhecidas, seu uso deve ser feito com cautela, pois em excesso, pode provocar efeitos adversos, como a possibilidade em desencadear neurotoxicidade e hepatotoxicidade em concentrações elevadas (NUNES; DIEFENTHAELER, 2024).

A indústria de medicamentos juntamente com as autoridades regulatórias se esforça para utilizar métodos alternativos que possibilitem a identificação de perigos e avaliação de riscos (GRAHAM et al., 2021; MILLER et al., 2021). Modelos *in silico*, surgem como alternativa preliminar aos estudos *in vivo* dos quais utilizam testes em animais; sendo uma alternativa rápida, versátil e eficaz para diversos estudos pré-clínicos, podendo atuar de forma complementar aos testes *in vitro* (ALVES et al., 2023).

Diante dos avanços nas pesquisas em terapias adjuvantes através do uso de fitoterápicos, o principal objetivo deste trabalho foi avaliar farmacocinética e toxicologia *in silico* dos óleos essenciais de *Origanum vulgare* L., *Origanum majorana* L., e *Rosmarinus officinalis* L. podendo assim predizer seus demais efeitos no organismo através de modelo computacional com auxílio da bioinformática.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma busca nas plataformas PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) e Scielo (<https://scielo.org/>), sendo selecionados artigos sobre as espécies de plantas com atividade antifúngica, nas quais obtém-se os óleos essenciais escolhidos: os óleos de orégano (*Origanum vulgare* L.), manjerona (*Origanum majorana* L.) e alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.). PIMENTA et al. (2024) aborda dados da literatura nos quais relatam composição diferenciada dos óleos de acordo com a região a qual a planta é cultivada, entretanto, dentre os principais componentes bioativos destacam-se os referidos na tabela 1.

Tabela 1. Principais componentes químicos dos óleos essenciais de *Origanum vulgare L.*, *Origanum majorana L.* e *Rosmarinus officinalis L.*

Orégano <i>Origanum vulgare L.</i>	Manjerona <i>Origanum majorana L.</i>	Alecrim <i>Rosmarinus officinalis L.</i>
Carvacrol	Terpinen-4-ol	1, 8-Cineole
Thymol	Trans-sabinene hydrate	α-pinene
γ-terpinene	γ-terpinene	Camphor

Estruturas moleculares destes compostos foram obtidos através da plataforma Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) e da database DrugBank (<https://go.drugbank.com/>). Estas bases foram utilizadas no software preditor ADMETlab3.0[®] e o SwissADME[®] para obtenção de dados farmacocinéticos como: absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET); sendo selecionados três parâmetros de cada categoria correspondente ao respectivo componente de cada óleo essencial.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentro parâmetros avaliados, no âmbito farmacocinético de absorção, todos os compostos apresentaram baixa permeabilidade ($< 2 \times 10^{-6}$ cm/s) em células MDCK (Madin-Darby Canine Kidney); entretanto observou-se elevada absorção intestinal, com valores maiores que -5,15 unidade de log em células epiteliais Caco-2 (linhagem celular de adenocarcinoma de cólon humano). Outro dado atribuído a absorção refere-se à inibição da glicoproteína P (P-gp) por todos os compostos estudados; estes dados indicam que estas moléculas podem aumentar sua concentração a nível intracelular, visto que a P-gp é uma proteína transportadora de efluxo, responsável por bombear substâncias para fora da célula (AHMED, et al., 2022). Sendo que a inibição da P-gp também é observada em antifúngicos comerciais como itraconazol e cetoconazol (FREITAS, 2020).

Com relação a distribuição sistêmica, a ligação proteína plasmática refere valores considerados ótimo menores que 90%. Desta forma, os compostos do óleo essencial de orégano (carvacrol e thymol), do óleo essencial de manjerona (γ-terpinene), e do óleo essencial do alecrim (1, 8-Cineol) apresentaram valores acima do considerado ótimo, o que sugere um baixo índice terapêutico. Outro parâmetro atribuído à distribuição dos elementos estudados, foi o volume de distribuição ideal que se encontra entre 0,04-20L/kg, nesta avaliação todos os compostos analisados ficaram dentro da faixa ideal do intervalo de valores, onde o menor volume representou 1,3L/kg, e o que representou maior volume foi 2,7L/kg. Ademais todos os compostos atravessam a barreira hematoencefálica, conforme a análise obtida pelas plataformas usadas.

No que concerne ao metabolismo dos compostos, a análise *in silico* mostrou inibidores ou substratos para as enzimas do complexo citocromo P450 (CYP2B6, CYP2D6, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C8), estas isoenzimas também são responsáveis pela biotransformação dos compostos químicos, catalisam muitas reações de hidroxilação e hidrólise oxidativa metabolizando uma variedade de compostos lipofílicos (SINGH, et al 2023). Tornando a maioria das interações farmacocinéticas clinicamente relevantes ocorrem na fase da metabolização, devido à ação das isoenzimas do citocromo 450 (DE MORAES et al., 2023).

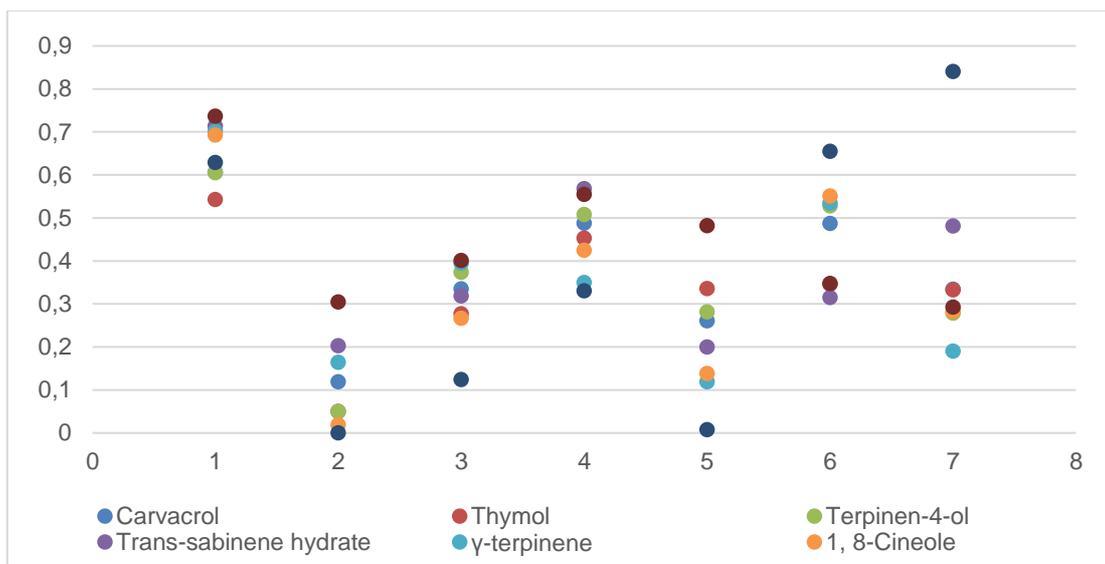


Figura 1. Toxicidade *in silico* dos principais componentes químicos dos óleos essenciais de *Origanum vulgare L.*, *Origanum majorana L.*, e o *Rosmarinus officinalis L.* Onde: valores de saída representam a probabilidade de ser tóxico ou não, dentro do intervalo de zero à um (0 a 1).

Legenda (eixo X): 1. Carcinogenicidade, 2. Genotoxicidade, 3. Hematotoxicidade, 4. Hepatotoxicidade, 5. Nefrotoxicidade, 6. Neurotoxicidade, 7. Ototoxicidade

Considerando referências fornecidas pelas plataformas que abordam a toxicidade *in silico*, os diferentes compostos demonstram valores acima da média (>0,5) apenas para o parâmetro carcinogenicidade, destacando a camphor com valor de 0,737. O α-pinene sobressaiu acima da média para ototoxicidade com valor de 0,841 e neurotoxicidade 0,655. Baseado nestes achados, de modo geral os demais compostos em sua maioria não divergiram de maneira significativa da média nas categorias hematotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade. A genotoxicidade foi a categoria na qual apresentou os menores valores dentre as demais, se destacando com valor de probabilidade médio de 0,113 (o mais próximo de zero). Genotoxicidade a capacidade que algumas substâncias têm de induzir alterações no material genético de organismos a elas expostos, e essas alterações serem responsáveis pelo surgimento de neoplasias e doenças hereditárias (DE CARVALHO et al., 2022), os valores achados evidenciam os efeitos positivos a nível celular dos compostos abordados.

4. CONCLUSÕES

Baseado nos dados obtidos através da bioinformática, conclui-se que os principais componentes dos óleos essenciais apresentam parâmetros farmacocinéticos e de toxicidade favoráveis diante da análise *in silico*, salientando os efeitos benéficos dos fitoterápicos, sendo um modelo de análise que fornece diversos pontos de observação de forma detalhada além de incentivar novos estudos para complementação do entendimento dos demais ensaios existentes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, Marcelo S.; STREIT, Lívia; PIZZOLATO, Tânia Mara. Utilização de modelos *in silico* para avaliação da Toxicidade De Resíduos de Agrotóxicos, Fármacos e Metabólitos em Águas Naturais. **Química Nova**, v. 46, n. 9, p. 881-889, 2023.

AHMED J., IMAN I. et al. "P-Glycoprotein: New Insights into Structure, Physiological Function, Regulation and Alterations in Disease." **Heliyon**. (2022), v. 8, nº 6. Publicado on-line em 22 de junho de 2022. doi: 10.1016/j.heliyon. 2022.e09777

DE CARVALHO, Claudemir et al. Hipoclorito de Sódio: Toxicidade e Acidentes Odontológicos. **Revista Ciência e Saúde On-line**, v. 7, n. 3, 2022.

DE MORAES, Sabrina Santarém; MANAÇAS, Liliane Rosa Alves; BADIN, Rebeqa Caribé. Interações medicamentosa mediadas pela CYP 450 em pacientes críticos: ênfase em antifúngicos triazólicos. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 6, p. e13085-e13085, 2023.

FERREIRA Neto, Paula Teixeira Pinto; SANTOS, Taís Rubia; TELLIS, Carla Junqueira Moragas. Desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas: uma análise bibliométrica. **Revista Fitos, Rio de Janeiro**, v. 16, Supl. 2, p. 267-292, mar. 2022. DOI 10.32712/2446-4775.2022.1287

FREITAS; Gabriel Rodrigues Martins. Guia de cuidados para dispensação de medicamentos potencialmente perigosos. 392 p. João Pessoa: Editora UFPB, 2020. ISBN: 978-65-5942-043-8.

GRAHAM, J. C.; RODAS, M.; HILLEGASS, J.; SCHULZE, G. The performance, reliability and potential application of *in silico* models for predicting the acute oral toxicity of pharmaceutical compounds. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 119, n. 104816. 2021.

MILLER, C.; PADMOS, R.; M., KOLK, M. V. D.; JÓZSA, T. I.; SAMUELS, N.; XUE, Y.; PAYNE, S. J.; HOEKSTRA, A. G. In silico trials for treatment of acute ischemic stroke: Design and implementation. **Computers in Biology and Medicine**, v. 137, n.104802, 2021.

NUNES, Viviane Cecilia Kessler; DIEFENTHAELER, Helissara Silveira; DE FATIMA COLET, Christiane. **Plantas medicinais para problemas saúde autolimitados**. Editora CRV, 2024.

PIMENTA, Priscila Abreu et al. Avaliação da atividade antimicrobiana e potencial conservante do óleo essencial de orégano (*Origanum vulgare*). **Scientia Plena**, v. 20, n. 2, 2024. <https://doi.org/10.14808/sci.plena.2024.026201>

SINGH, Ragini D. et al. Potencial do citocromo P450, uma família de enzimas metabolizadoras de xenobióticos, na terapia do câncer. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 38, n. 10-12, p. 853-876, 2023.