

Faculdades Integradas de Patos  
Curso de Medicina  
v. 4, n. 3, jul/set 2019, p. 1188-1200.  
ISSN: 2448-1394



**PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DO N, N-DIMETILTRIPTAMINA: UM ESTUDO *IN SILICO***

*N, N-DIMETHYLTRYPTAMINE THERAPEUTIC PROPERTIES: A STUDY IN SILICO*

José Henrique de Araújo Cruz  
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[henrique\\_araujo1992@hotmail.com](mailto:henrique_araujo1992@hotmail.com)

Júlia Tavares Palmeira  
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[julia.palmeira@hotmail.com](mailto:julia.palmeira@hotmail.com)

Manuella Santos Carneiro Almeida  
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[manuellacarneiro@hotmail.com](mailto:manuellacarneiro@hotmail.com)

Heloisa Mara Batista Fernandes de Oliveira  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Santa Cruz – Rio Grande do Norte  
- Brasil  
[heloisambf@gmail.com](mailto:heloisambf@gmail.com)

Gymenna Maria Tenório Guênes  
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[gymennat@yahoo.com.br](mailto:gymennat@yahoo.com.br)

Maria Angélica Satyro Gomes Alves  
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[angelicasatyro@hotmail.com](mailto:angelicasatyro@hotmail.com)

Cássio Ilan Soares Medeiros  
Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa – Paraíba - Brasil  
[cassioism@hotmail.com](mailto:cassioism@hotmail.com)

Hilzeth de Luna Freire Pessoa  
Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa – Paraíba - Brasil  
[hilzeth@gmail.com](mailto:hilzeth@gmail.com)

Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz  
Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa – Paraíba - Brasil  
[margarethdiniz.ufpb@gmail.com](mailto:margarethdiniz.ufpb@gmail.com)

Abrahão Alves de Oliveira Filho  
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil  
[abrahao.farm@gmail.com](mailto:abrahao.farm@gmail.com)

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os efeitos farmacológicos, toxicológicos e de biodisponibilidade do N, N-dimetiltriptamina. **Métodos:** Inicialmente utilizou-se o software Pubchem® para o estudo bioquímico da molécula, em seguida a análise da probabilidade da atividade da molécula foi realizada com o software Pass Online®. Na análise dos parâmetros farmacológicos, foi verificada a biodisponibilidade oral teórica do N, N-dimetiltriptamina, pela “Regra dos Cinco” de Lipinski com o software Molinspiration®. Por fim, os parâmetros toxicológicos foram efetuados no programa admetSAR®. **Resultados:** No Pass Online® a molécula do N, N-dimetiltriptamina possuiu 7 possíveis atividades farmacológicas gerais. Dentre elas, atividade antidepressivo, anticonvulsivante, antimutagênico etc, e 5 possíveis atividades farmacológicas com finalidade odontológica como antiviral para herpes, ansiolítico, anti-infeccioso etc; no Molinspiration® a molécula demonstrou estar de acordo com as cinco regras propostas por Lipinski, logo, apresentando boa biodisponibilidade teórica; e pelo teste de toxicidade do admetSAR®, revelou probabilidade de ser tóxico, no entanto não cancerígeno. **Conclusões:** O N, N-dimetiltriptamina apresenta promissoras probabilidades de atividades farmacológicas e de biodisponibilidade, porém revelou possibilidade de ser tóxico no estudo *in silico*.

**Palavras-Chave:** Biodisponibilidade Oral; Toxicidade; Bioatividade; Metabólitos Secundários; Odontologia.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the pharmacological, toxicological and bioavailability effects of N, N-dimethyltryptamine. **Methods:** Initially Pubchem® software was used for the biochemical study of the molecule, then the analysis of the probability of molecule activity was performed with Pass Online® software. In the analysis of pharmacological parameters, the theoretical oral bioavailability of N, N-dimethyltryptamine was verified by Lipinski's “Rule of Five” with Molinspiration® software. Finally, the toxicological parameters were performed in the admetSAR® program. **Results:** In Pass Online® the N, N-dimethyltryptamine molecule had 7 possible general pharmacological activities. Among them, antidepressant, anticonvulsant, antimutagenic activity, etc., and 5 possible pharmacological activities for dental purposes such as herpes antiviral, anxiolytic, anti-infectious etc; In Molinspiration® the molecule proved to be in accordance with the five rules proposed by Lipinski, thus presenting good theoretical bioavailability; and by the admetSAR® toxicity test, it was found to be toxic but non-carcinogenic. **Conclusions:** N, N-dimethyltryptamine has promising probabilities of pharmacological activities and bioavailability, but has revealed the possibility of being toxic in the *in silico* study.

**Keywords:** Oral Bioavailability; Toxicity; Bioavailability; Secondary Metabolites; Dentistry.

## 1. Introdução

Apesar do grande número de medicamentos sintéticos criados continuamente pelo homem em seus laboratórios, e da manipulação constante de novos elementos e tecnologias, a maior parte dos fármacos tem suas origens diretamente relacionadas ao ambiente natural, sendo o mundo vegetal uma fonte abundante de moléculas e genes extremamente importantes à farmacopeia<sup>1</sup>. Países desenvolvidos que atualmente apresentam uma grande disponibilidade de medicamentos alopáticos ainda recorrem ao uso de plantas medicinais devido às razões históricas e culturais. Já em alguns países em

desenvolvimento, até 80% da população depende exclusivamente das plantas medicinais para os cuidados primários da saúde<sup>2</sup>.

De acordo com Maciel (2002)<sup>3</sup>, as pesquisas com plantas medicinais envolvem investigações da medicina tradicional e popular (etnobotânica); isolamento, purificação e caracterização de princípios ativos (química orgânica: fitoquímica); investigação farmacológica de extratos e dos constituintes químicos isolados (farmacologia); transformação química de princípios ativos (química orgânica e sintética); estudo da relação estrutura/atividade e dos mecanismos de ação dos princípios ativos (química medicinal e farmacológica) e finalmente a operação de formulações.

Atualmente, para auxiliar a avaliação toxicológica de candidatos a fármacos, a indústria farmacêutica e centros de pesquisa no mundo inteiro realizam *screening* (avaliação) de seus compostos *in silico*, ou seja, com a ajuda do computador. Uma vez que o planejamento de um novo fármaco seguido dos testes necessários à sua liberação comercial consome investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P & D) da ordem de milhões de dólares e décadas de trabalho de uma equipe multidisciplinar, para otimizar tempo e custos, novas ferramentas vêm sendo introduzidas nesse processo de avaliação de um candidato a fármaco<sup>4</sup>.

No nordeste brasileiro, cuja vegetação predominante é a caatinga, muitas plantas nativas ou exóticas, são potencialmente ricas em propriedades curativas, porém pouco exploradas ainda pela ciência. Um exemplo é a *Mimosa tenuiflora* (Wild) Poir. (Jurema-Preta), típica das áreas semi-áridas do Brasil, é uma leguminosa da subfamília *Mimosoideae* e popularmente utilizada por tribos indígenas e pelas populações dessas regiões para fins terapêuticos no Brasil e em países da América Latina. Há estudos que demonstram seu potencial antimicrobiano, analgésico, regenerador de células, antitérmico e adstringente peitoral<sup>5</sup>.

Em virtude disso, objetivou-se avaliar a N, N-dimetiltriptamina, um composto químico natural que já foi isolado da *Mimosa tenuiflora* (Wild) Poir (Jurema-Preta)<sup>18</sup>, pelo método *in silico* para constatar, por meio de predições, suas propriedades terapêuticas.

## 2. Métodos

ENSAIOS *in silico*

### Substância-teste

Inicialmente, todas as informações químicas do composto foram obtidas no site gratuito Pubchem® (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

### **Testes farmacológicos *in silico***

Para as análises das propriedades farmacológicas do N, N-dimetiltriptamina foi utilizado o software gratuito PASS online®. A previsão do espectro de atividade para substâncias - PASS online® é um software gratuito que objetiva avaliar o potencial biológico de uma molécula orgânica quando em contato com o organismo humano. Por meio deste, é possível ter previsões simultâneas de múltiplos tipos de atividades biológicas com base na estrutura dos compostos orgânicos, além de permitir estimar o potencial de atividade de uma substância, podendo esta ser classificada como índices Pa (probabilidade "de ser ativo") e Pi (probabilidade "de ser inativo"), podendo ser acessado pelo endereço: (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>)<sup>6</sup>.

### **Avaliação da biodisponibilidade *in silico***

Para a análise da biodisponibilidade oral teórica do composto foi utilizada a "Regra dos Cinco" de Lipinski, que estabelece que pelo menos quatro de cinco requisitos devam ser apresentados para que o composto possua uma boa biodisponibilidade. Assim, para que compostos sejam absorvidos, devem possuir  $\text{miLogP}$  menor ou igual a 5,00;  $\text{MM}$  menor ou igual a 500  $\text{g.mol}^{-1}$ ; Área de superfície polar (TPSA) menor ou igual a 140  $\text{Å}^2$  ou a soma do número de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio menor que 12; Máximo de 10 grupos aceptores de ligação de hidrogênio (nALH), que é expresso pela soma de átomos de N e O; Máximo de 5 grupos doadores de ligação de hidrogênio (nDLH), expresso pela soma de OH e NH na molécula<sup>7</sup>.

Para esta predição, foi empregado o software Molinspiration Cheminformatics®, um software gratuito encontrado no endereço: (<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>).

### **Teste toxicológico *in silico***

Para a análise da toxicidade teórica foi utilizado um software gratuito admetSAR® para verificar a partir de predições o potencial *Toxicidade AMES, Agentes Cancerígenos, Toxicidade Oral Aguda e Carcinogenicidade*, que foi submetida ao estudo *in silico* dos parâmetros ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) usando o endereço: (<http://lmmd.ecust.edu.cn:8000/>).

### 3. Resultados

#### TESTES FARMACOLÓGICOS *in silico*

Na análise do potencial biológico de uma molécula orgânica quando em contato com o organismo humano pelo software Pass Online®, o N,N-dimetiltriptamina revelou uma probabilidade de que a molécula fosse semelhante a fármacos com sete (7) atividades com finalidade geral sobretudo, potencial atividade antidepressivo, anticonvulsivante, antimutagênico etc (Tabela 1); e cinco (5) possíveis atividades farmacológicas com finalidade odontológica como antiviral para herpes, ansiolítico, antiinfecioso etc (Tabela 2), em que Pa e Pi variam em uma escala de 0 a 1, quanto mais próximo de 1 for o valor de Pa ou Pi indica a probabilidade de ser ativo ou inativo e executar ou não seu efeito.

**Tabela 1 – Atividades farmacológica *in silico* do N, N-dimetiltriptamina**

Atividade	Pa	Pi
<b>Anticonvulsivante</b>	0.314	0.112
<b>Antidepressivo</b>	0.459	0.025
<b>Antimutagênico</b>	0.146	0.105
<b>Antineoplásico (melanoma)</b>	0.158	0.091
<b>Antiparkinson</b>	0.229	0.120
<b>Antiprurítico (alergia)</b>	0.277	0.168
<b>Antiulcerativo</b>	0.277	0.119

Pa: probabilidade de ser ativo. Pi: probabilidade de ser inativo.

**Tabela 2 – Atividades farmacológica com finalidade Odontológica *in silico* do N, N-dimetiltriptamina**

Atividade	Pa	Pi
<b>Anticarcinogênico</b>	0.177	0.150
<b>Antihipertensivo</b>	0.284	0.085
<b>Antiinfecioso</b>	0.235	0.171
<b>Antiviral (herpes)</b>	0.300	0.091
<b>Ansiolítico</b>	0.432	0.035

Pa: probabilidade de ser ativo. Pi: probabilidade de ser inativo.

#### AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE *in silico*

O Molinspiration® fornece um conjunto de contribuições baseadas na estrutura molecular da N, N-dimetiltriptamina. Este método é muito amplo e capaz de processar todas as moléculas orgânicas e organometálicas. Esse conjunto de contribuições deve respeitar a “regra dos cinco” proposto por Lipinski, que de cinco pontos importantes para que haja biodisponibilidade do fármaco pelo organismo é necessário haver pelo menos

quatro deles na molécula analisada. Os resultados de predição para o composto N, N-dimetiltriptamina são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3 – Biodisponibilidade *in silico* da N, N-dimetiltriptamina**

Propriedades Moleculares	N,N-dimetiltriptamina
<b>miLogP</b>	2.30
<b>TPSA</b>	19.03
<b>Natoms</b>	14
<b>MW</b>	188.27
<b>nON</b>	2
<b>nOHNH</b>	1
<b>nV</b>	0
<b>Nrotb</b>	3
<b>Vol</b>	192.53

TPSA: área de superfície polar total; nV: número de violações; nrotb: número de rotações; Vol: volume; MW: peso molecular; nON: energia potencial de interação não covalente; Natoms: número de átomos.

Após análise pelo software, pode-se observar que o N, N-dimetiltriptamina obedeceu todas as “Regras dos Cinco” de Lipinski, ou seja, a molécula apresenta, satisfatoriamente, boa biodisponibilidade teórica, principalmente com os critérios metodológicos sob os valores de miLogP, MW (MM), nON, nOHNH e TPSA estarem dentro dos padrões.

### **ANÁLISE TOXICOLÓGICA *in silico***

O teste de toxicidade do N, N-dimetiltriptamina pela previsão do software admetSAR®, revelou possuir toxicidade quanto a ADMET (Toxicidade AMES), com valor de 0.52 (52%); quanto à agentes cancerígenos (Carcinogens), o teste mostrou que a molécula do N, N-dimetiltriptamina não apresentou efeitos carcinogênicos de modo sistêmico, com valor de 0.95 (95%).

Para Toxicidade Oral aguda (Acute Oral Toxicity), a análise evidenciou ser classificado como categoria III, 0,47 (47%), o que inclui compostos com valores de DL<sub>50</sub> superiores a 500 mg/kg mas inferiores a 5000 mg/kg. Isto significa que, sendo classificado como categoria III, é necessário uma dose elevada para que traga resultados tóxicos ao organismo.

A toxicidade oral aguda foi classificada com base nas quatro categorias da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos que divide os compostos de acordo com seu valor de DL<sub>50</sub> (conhecida como a dose letal mediana). A categoria I contém os compostos com valores de DL<sub>50</sub> inferior ou igual a 50 mg/kg, a categoria II contém compostos com DL<sub>50</sub> valores superiores a 50 mg/kg e inferior a 500 mg/kg, a categoria III inclui compostos com DL<sub>50</sub> valores superiores a 500 mg/kg e inferior a 5000 mg/kg e a categoria IV consiste de compostos com DL<sub>50</sub> valores superiores a 5000 mg/kg<sup>8</sup>.

Ao averiguar a Carcinogenicidade (Carcinogenicity [Three-class]), se a dose for igual ou inferior a 10 mg/kg de peso corporal/dia será designado como “perigoso” ao organismo, por outro lado, se a dose for superior a 50 mg/kg de peso corporal/dia será designado apenas como “alerta” de produto químico não-carcinogênico, e que neste caso obteve-se um resultado de “não-requerido” com valor de 0.73 (73%), logo, doses baixas podem ser prejudiciais à saúde, como não ter efeito, mas doses acima de 50mg/kg de peso corporal/dia não representa efeito carcinogênico.

Os dados da análise do N, N-dimetiltriptamina pelo software de admetSAR® acima discutidos estão representados na Tabela 4.

**Tabela 4 – Toxicidade *in silico* da N, N-dimetiltriptamina**

<b>N,N-dimetiltriptamina</b>	<b>Toxicidade</b>	<b>Valor (%)</b>
ADMET (Toxicidade AMES)	Tóxico	0.52 (52%)
Agentes Cancerígenos	Não cancerígeno	0.95 (95%)
Toxicidade Oral Aguda	Categoria III	0,47 (47%)
Carcinogenicidade (Three-Class)	Não carcinogênico	0.73 (73%)

ADMET: Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção, Toxicidade.

#### 4. Discussão

Durante a evolução, o homem foi aprendendo a selecionar plantas para a sua alimentação e para o alívio de seus males e doenças. O resultado desse processo é que muitos povos passaram a utilizar as plantas com finalidades terapêuticas<sup>9</sup>. Porém, o uso das plantas através da medicina popular não é suficiente para que ocorra a validação destas como seguras e eficazes, neste sentido, os estudos farmacodinâmicos e toxicológicos são necessários para que ocorra a pesquisa entre dose/risco/benefício do seu uso<sup>10</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), no final da década de 70, criou o Programa de Medicinas Tradicionais com o objetivo de promover e desenvolver os vários aspectos dos sistemas médicos tradicionais, estendendo o acesso e benefícios dos mesmos à população mundial no que se refere ao tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças<sup>11</sup>. Apesar da “medicina tradicional” ou “medicina complementar e alternativa” incluir diversas práticas de saúde, abordagens, conhecimentos e crenças, as práticas terapêuticas que utilizam remédios à base de plantas são as mais utilizadas<sup>12</sup>.

Sobre as características botânicas da jurema preta, Queiroz (2009)<sup>13</sup> e Lorenzi (1998)<sup>14</sup> afirmam que é uma arvoreta ricamente aculeada, de 4 a 6 metros de altura, dotada de copa irregular, cujos ramos novos apresentam pelos viscosos. Possui caule ereto ou levemente inclinado, de 20-30 cm de diâmetro, revestido por casca grosseira de cor castanho-escuro, rugosa que se desprende em lâminas estreitas, exibindo a madeira avermelhada. Suas folhas são compostas, bipinadas, de 1 a 3 cm de comprimento

(pecíolo e raque) e com 4 a 7 pares de pinas constituídas de 15 a 33 duplas de folíolos brilhantes de 4 a 6 mm de comprimento. As inflorescências subterminais são em espigas isoladas ou geminadas, de 4 a 8 cm de comprimento, com flores esbranquiçadas. O fruto é do tipo vagem, tardiamente deiscente, de 2,5 a 5,0 cm de comprimento, que quando maduro se parte em pequenos pedaços (fruto tipo craspédio) contendo até 6 sementes. As sementes são ovóides, de cor castanha a marrom.

Bezerra *et al.* (2011)<sup>15</sup> relata que a *Mimosa tenuiflora* é uma das espécies encontradas com frequência na região semiárida brasileira, sendo uma leguminosae da subfamília mimosoideae. Barbosa-Filho *et al.* (2008)<sup>16</sup> afirmam que muitas espécies desse gênero apresentam como os principais constituintes químicos os alcalóides, flavonóides, terpenóides e carotenóides. Corroborando com Barbosa-Filho *et al.* (2008)<sup>16</sup>, Bezerra (2008)<sup>17</sup> encontrou em seus estudos com extratos etanólicos da casca, cerne e da folha da jurema preta, metabólitos secundários como taninos hidrolisáveis, flavonas, flavonóides e xantonas, também a presença de triterpenos pentacíclicos, esteróides livres, saponinas e alcalóides. No entanto, alguns metabólicos foram encontrados apenas nos extratos etanólicos do caule e cerne, e outros apenas nos extratos da folha.

Estudos realizados por Souza *et al.* (2008)<sup>18</sup> com extratos do pó da casca do caule de jurema-preta confirmam a presença de alcaloides nessa parte da planta. Dois alcaloides foram isolados da casca do caule de *M. tenuiflora*: 5-hidroxi-triptamina e N, N-dimetiltriptamina.

Desta maneira, pensando na aplicabilidade da N, N-dimetiltriptamina, que possui quantidade em plantas, conforme Souza *et al.* (2008)<sup>18</sup> relata, neste contexto, destaca-se o uso de modelos *in silico*, que têm evoluído com avanços notáveis nas áreas de correlação, predição, simplificação, automatização, entre outros aspectos relevantes. Claramente, os modelos farmacológicos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) *in silico*, em comparação com os ensaios experimentais tradicionais, possuem uma aplicabilidade maior para atender a enorme demanda gerada na triagem em larga escala de novas moléculas<sup>19</sup>.

Modelos *in silico* (Expressão usada com o significado de "executado em computador") estão sendo empregados nos estágios iniciais de P & D (Pesquisa e desenvolvimento) na seleção e otimização de moléculas com maior potencial de desenvolvimento. Estes modelos devem ser integrados aos ensaios *in vitro* e *in vivo* com o propósito de diminuir a quantidade de moléculas avaliadas, maximizando as chances de sucesso na identificação de NCEs (New Chemical Entities) qualificadas<sup>19,20,21</sup>.

Klebe (2006)<sup>22</sup> declara que a busca virtual, ou triagem virtual, surgiu em resposta ao insucesso obtido com o uso da Química Combinatória em conjunto com os ensaios *HTS*, já que se observou que testar aleatoriamente um grande número de compostos não resultou num avanço significativo na descoberta de novos fármacos. A busca virtual



consiste em pré-selecionar os compostos com o auxílio do computador a partir de bancos de dados virtuais com um grande número de moléculas. Desta forma, apenas os compostos pré-selecionados são submetidos aos testes de atividade *in vitro*. Esta pré-seleção é feita prevendo-se, virtualmente, a atividade biológica de interesse por meio de diferentes abordagens (LBDD e/ou SBDD). Como vantagens desta estratégia têm-se que os compostos estudados não precisam, necessariamente, existir fisicamente e que neste "teste virtual", *in silico*, não há consumo de material.

De acordo com Srinivas *et al.* (2014)<sup>6</sup>, o Pass Online® oferece previsões com base na probabilidade de novos efeitos e mecanismos de ação com espectro de atividade requerido entre os compostos a partir de bases de dados internas, antigas e comerciais. Pass online prevê o espectro de atividade biológica para as impressões PASS oferece previsões com base na probabilidade de novos efeitos e mecanismos de ação com espectro de atividade requerido entre os compostos a partir de bases de dados internas, antigas e comerciais.

No atual estudo, o N, N-dimetiltriptamina, já isolado da *Mimosa tenuiflora* (Wild) Poir<sup>18</sup>, dentre muitos aspectos farmacológicos que possui, apresenta atividades que, caso exploradas, possa efetuar bom desempenho como agente com finalidade geral, tais quais antidepressivo, anticonvulsivante, antimutagênico entre outras; e atividades farmacológicas com finalidade odontológica como antiviral para herpes, ansiolítico, antiinfecioso entre outras.

Corroborando com os resultados da presente pesquisa, mais especificamente no campo da Odontologia, De Souza (2002)<sup>23</sup> afirma que a casca do caule é a principal parte da planta utilizada no tratamento de diversas enfermidades como infecções. Os usos populares mais tradicionais no México podem ser efetuados por meio de infuso ou através de pó e pomadas. No primeiro caso, é utilizado para lavar feridas, fazer gargarejos e bochechos contra escoriações na boca, contra parasitas e problemas gastrointestinais.

Ainda corroborando com a presente pesquisa, uma vez que o N, N-dimetiltriptamina apresentou possível atividade antiinfeciosa, sobretudo em se tratando de agentes antimicrobianos, Meckes-Lozoya *et al.* (1999)<sup>24</sup> realizou uma avaliação pré-clínica do extrato aquoso e hidro alcólico das cascas secas da *M. tenuiflora* e descobriu que ambos produtos são particularmente ricos em taninos e também apresentam saponinas esteroidais. As atividades biológicas atribuídas a esses extratos foram uma alta atividade antimicrobiana *in vitro* contra uma variedade de micro-organismos, leveduras e dermatófitos; e também na indução no crescimento de fibroblastos e outras células humanas *in vitro*.

Conforme afirma Lipinski (2001)<sup>7</sup>, para a avaliação da biodisponibilidade oral pela Regra dos Cinco de Lipinski em que um composto deve apresentar os seguintes

resultados: miLogP menor ou igual a 5,00; MM menor ou igual a 500 g.mol<sup>-1</sup>; Área de superfície polar (TPSA) menor ou igual a 140 Å<sup>2</sup> ou a soma do número de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio menor que 12; Máximo de 10 grupos aceptores de ligação de hidrogênio (nALH), que é expresso pela soma de átomos de N e O; Máximo de 5 grupos doadores de ligação de hidrogênio (nDLH), expresso pela soma de OH e NH na molécula.

Além desses parâmetros analisados existe também o parâmetro número de bandas rotáveis (nrotb) segundo Oliveira *et al.* (2018)<sup>8</sup>, que está relacionado à flexibilidade da molécula para a predição da biodisponibilidade, pois quanto maior a sua flexibilidade mais fácil a interação com a enzima. A flexibilidade da molécula está associada ao número de ligações rotáveis que corresponde ao número de ligações simples, fora de um anel, ligado a um átomo não terminal. Quanto mais ligações simples tiver a molécula, maior é a interação com a enzima facilitando a transposição da barreira, ou seja, maior a biodisponibilidade do fármaco.

Na presente pesquisa, após análise pelo software gratuito Molinspiration® pode-se observar que o N, N-dimetiltriptamina em estudo respeitou todas as Regras dos Cinco de Lipinski, ou seja, o produto apresenta uma boa biodisponibilidade teórica. Moléculas de substâncias que respeitem no mínimo quatro tópicos da "regra dos cinco" demonstra boa distribuição pelo organismo e, a partir disso, tem grande importância sistêmica e odontológica, uma vez que produtos oriundos de moléculas com essas características possuem maior capacidade de atingir áreas do corpo enfermas e executar seu efeito terapêutico e farmacológico.

Segundo Kavlock *et al.* (2008)<sup>25</sup>, o termo "toxicidade *in silico*" refere-se a experimentos computacionais, cálculos matemáticos ou análise científica de dados de substâncias químicas através de ferramentas computacionais que os analise e faça a predição da uma possível atividade toxicológica. A agência de proteção ambiental dos Estados Unidos da América (Environmental Protection Agency, EPA) define toxicidade *in silico* como "a integração da computação e tecnologia da informação com biologia molecular para melhorar a priorização de requerimentos e predizer o potencial de risco de compostos químicos".

Hadda *et al.* (2014)<sup>26</sup> definiu que o processo de predição baseado na estrutura química da molécula é agora um procedimento bastante rotineiro e muitos medicamentos com moléculas potenciais não se qualificam para a prática clínica por causa da toxicidade ADME-Tóxico. Uma classe muito importante de enzima, responsável por muitos problemas do ADMET, é o citocromo P450. A inibição destes ou a produção de metabólitos indesejados pode resultar em muitas reações adversas quando em contato com medicamentos.

No presente estudo, após análise pelo software gratuito admetSAR, o N,N-

dimetiltryptamina mostrou probabilidade de ser tóxico (toxicidade AMES); revelou possibilidade de não ser cancerígeno (Agentes Cancerígenos); também demonstrou a probabilidade de não ser tóxico à cavidade oral (Toxicidade oral aguda) desde que respeite os valores de categoria III, que inclui compostos com DL<sub>50</sub> valores superiores a 500 mg/kg e inferior a 5000 mg/kg, e por fim não ser cancerígeno (Carcinogenicidade [three-class]).

## 5. Conclusão

Tendo em vista os resultados obtidos, pode-se concluir que o N, N-dimetiltryptamina apresenta promissoras probabilidades de atividades farmacológicas e de biodisponibilidade, porém revelou possibilidade de ser tóxico no estudo *in silico*. O uso de softwares é uma alternativa viável para o desenvolvimento de novos fármacos a base de produtos naturais e apesar de terem grande aplicabilidade e vantagens sobre os métodos *in vitro*, são necessárias mais pesquisas acerca deste componente para verificar com maior fidedignidade suas atividades farmacológicas, biodisponibilidade e toxicidade.

## Referências

1. Oliveira FQ, Gobira B, Guimarães C *et al.* Espécies vegetais indicadas na odontologia. *Braz J Pharmacogn*, 2007;17(3):466-476.
2. Calixto JB. Biodiversidade como fonte de medicamentos. *Cienc Cult*, 2003;55(3):37-9.
3. Maciel MAM, Pinto AC, Veiga-Junior VF. Plantas Medicinais: A necessidade de estudos multidisciplinares. *Quím. Nova*. 2002;25(3):429-438.
4. Tetko IV, Bruneau P, Mewes H *et al.* Can We Estimate the Accuracy of ADMET Predictions? *Drug Disc. Today*. 2006; 11:700-707.
5. Maia GN. Caatinga-árvores e arbustos e suas utilidades. São Paulo D&Z Computação Gráfica e Editora. 2004;237- 246.
6. Srinivas N, Sandeep KS, Anusha Y *et al.* In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An *In Silico* Approach. *Int. Inv. J. Biochem. Bioinform*, 2014;2(3):20-29.
7. Lipinski CA. Drug discovery today. *Technologies*, 2004;1(1):337-341.
8. Oliveira VF, Oliveira HMBF, Medeiros CIS *et al.* Análise farmacológica e toxicológica *in silico* do flavonoide 5-hidroxi-4', 7-dimetoxiflavona. *J Med Health Promotion*. 2018;3(1):913-921.
9. Carreira CM, Pereira PCM. Perfil nutricional e dietético de indivíduos com hepatite C. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina*, 2011;32(2):143-154.

10. Almeida AC, Sobrinho EM, Pinho L *et al.* Toxicidade aguda dos extratos hidroalcoólicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira e barbatimão e do farelo da casca de pequi administrados por via intraperitoneal. *Ciência Rural*, Santa Maria, 2009;40(1):200-203.
11. World Health Organization. Primary health care: report of the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, URSS. Geneva, Switzerland: World Health Organization. p.61, 1978.
12. World Health Organization. WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization. p.74, 2002.
13. Queiroz *et al.* Leguminosae. In: Giullietti *et al.* (Orgs.). *Plantas raras do Brasil*. Belo Horizonte: Conservação Internacional, 2009;212 – 237.
14. Lorenzi H. *Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil*. 2. ed. Nova Odessa, SP: Plantarum, v. 2. 1998.
15. Bezerra D, Rodrigues F, Costa J *et al.* Abordagem fitoquímica, composição bromatológica e atividade antibacteriana da *M. tenuiflora* (Wild) Poir e *Piptadenia stipulacea* (Benth) Ducke. *Acta Sientiarium. Biological sciences*, 2011;33(1):99-106.
16. Barbosa-Filho JM, Alencar AA, Nunes XP *et al.* Sources of alpha-, beta-, gamma-, delta- and epsilon-carotenes: A twentieth century review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2008;18(1):135-154.
17. Bezerra DAC. Estudos fitoquímicos, bromatológicos e microbiológicos de *M. tenuiflora* (Wild) Poir e *P. stipulacea* (Benth) Ducke. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba. 49f. 2008.
18. Souza RSO, Albuquerque UP, Monteiro JM, Amorim ELC. Jurema-Preta (*Mimosa tenuiflora* [Willd.] Poir.): a review of its traditional use, phytochemistry and pharmacology. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 2008;51(5):937-947.
19. Bajorath J. Positioning ADMET *in silico* Tools in Drug Discovery. *Drug Discov. Today Dis. mech.*, Oxford. 2004;9:14-15.
20. Weiner D. Modeling, Simulation, and the critical path. *Drug Discovery Dev.* 2006;12(54).
21. Butina D, Matthew DS, Frankcombe K. Predicting ADME Propierties *in silico*: Methods and Models. *Drug Discov. Today*. 2002;7:83-88.
22. Klebe G. Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations. *Drug Discovery Today* 2006;580(11).
23. De Souza RSO. Jurema-Preta (*Mimosa tenuiflora* Willd Poir): enteógeno, remédio ou placebo? Uma abordagem à luz da etnofarmacologia [monografia]. Recife, Universidade Federal de Pernambuco, 2002.
24. Meckes-Lozoya M, Lozoya X, Marles RJ *et al.* N, N- Dimethyltryptamine alkaloid in *Mimosa tenuiflora* Bark. *Archivos de investigacion medica*. 1990;2:175-177.

25. Kavlock RJ, Ankley G, Blancato J *et al.* Computational toxicology—a state of the science mini review. *Toxicol. Sci.* 2008;103: 14–27.
26. Hadda TB, Ahmad M, Sultana S *et al.* POM analyses for antimicrobial evaluation of thienopyrimidinones derivatives: a rapid method for drug design. *Medicinal Chemistry Research*, 2014;23(1):16-24.