

Estudo *in silico* das atividades farmacológicas, toxicológicas dos compostos secundários do *Zingiber officinale* Roscoe e análise de suas possíveis interações com alvos do processo inflamatório

In silico study of the pharmacological, toxicological activities of the secondary compounds of *Zingiber officinale* Roscoe and analysis of their possible interactions with targets of the inflammatory process

Isadora Paz Lima¹, Huana Mônica Primo Cardoso da Silva¹, Hérika Wergilla Araújo Lima¹, Aurélio Hamurabe de Carvalho Becker¹, Clailson da Silva Pinheiro³, Joubert Aires de Sousa^{1,2}

¹Centro Universitario Santo Agostinho, Teresina, Piauí, Brasil

²Universidade Estadual do Piauí, Centro de Ciências da Saúde, Teresina, Piauí, Brasil

³Universidade Federal do Piauí, Centro de Ciências da Saúde, Teresina, Piauí, Brasil

Autor para correspondência: Isadora Paz Lima

Centro Universitário Santo Agostinho, Núcleo de Iniciação à Pesquisa

Avenida Prof. Valter Alencar, 665, São Pedro, CEP 64.019-625

Teresina, Piauí, Brasil

Tel: +55 86 98815-1572

Email: isadorapaz.cc@gmail.com

Submetido em 19/05/2024

Aceito em 21/07/2024

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v5i2.44631>

RESUMO

Dados obtidos em 195 países no ano de 2017 revelaram que a asma atingiu 43,12 milhões de novos casos/ano e para o tratamento dessa patologia utilizam-se medicações anti-inflamatórias, anti-histamínicas e às vezes plantas medicinais, como o gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe). O objetivo desse estudo foi analisar o perfil farmacológico e toxicológico, *in silico*, dos principais compostos secundários do *Zingiber officinale* Roscoe e as interações moleculares com alvos farmacológicos de importância no processo inflamatório. Para tal, buscou-se por estruturas químicas e atividades dos compostos com evidência científica, avaliações farmacocinéticas e toxicológicas, *in silico*, em servidores online, bem como *docking* molecular. Foram utilizadas 12 moléculas, com destaque para os gingeróis, paradol e shogaóis, por serem os principais compostos do rizoma em quantidade e ação farmacológica, os quais apresentaram porcentagem relevante de afinidade pela 5LOX, segundo a plataforma SwissTarget Prediction. Observou-se, também, pela plataforma preADMET, capacidade em atravessar a barreira hematoencefálica e absorção intestinal favoráveis e, alta ligação às proteínas plasmáticas. Além disso, os principais compostos secundários não inibiram o CYP3A4, não apresentaram potencial mutagênico no Teste de Ames, apresentaram moderadas e baixas DL₅₀ e baixo índice arritmogênico, além de moderada probabilidade de carcinogenicidade, mutagenicidade, nefrotoxicidade e toxicidade no sistema respiratório pelo ProTox III. Os compostos secundários 6-shogaol e o 6-paradol apresentaram maior probabilidade de ligação ao alvo 5LOX e demonstraram, estatisticamente, ancoragem semelhante ao Zileuton, propriedades físico-químicas e farmacocinéticas favoráveis para uso oral, além do perfil menos tóxico quando comparado aos demais compostos, embora possuam potencial imunotóxico e potencial carcinogênico em camundongos.

Palavras-chave: *Zingiber officinale*; inflamação; mutagenicidade; carcinogenicidade.

ABSTRACT

Data obtained in 195 countries in 2017 revealed that asthma reached 43.12 million new cases/year and that anti-inflammatory medications, antihistamines and sometimes medicinal plants, such as ginger (*Zingiber officinale* Roscoe), are used to treat this pathology. The objective of this study was to analyze the pharmacological and toxicological profile, *in silico*, of the main secondary compounds of *Zingiber officinale* Roscoe and the molecular interactions with pharmacological targets of importance in the inflammatory process. To this end, we searched for chemical structures and activities of the compounds with scientific evidence, pharmacokinetic and toxicological evaluations, *in silico*, on online servers, as well as molecular docking. Twelve molecules were used, with emphasis on gingerols, paradol and shogaols, as they are the main compounds of the rhizome in quantity and pharmacological action, which presented a relevant percentage of affinity for 5LOX, according to the SwissTarget Prediction platform. The preADMET platform also showed favorable ability to cross the blood-brain barrier and intestinal absorption, as well as high binding to plasma proteins. In addition, the main secondary compounds did not inhibit CYP3A4, did not show mutagenic potential in the Ames Test, presented moderate and low LD50 and low arrhythmogenic index, in addition to a moderate probability of carcinogenicity, mutagenicity, nephrotoxicity and toxicity in the respiratory system by ProTox III. The secondary compounds 6-shogaol and 6-paradol showed a higher probability of binding to the 5LOX target and demonstrated, statistically, similar docking to Zileuton, favorable physicochemical and pharmacokinetic properties for oral use, in addition to the less toxic profile when compared to the other compounds, although they have immunotoxic potential and carcinogenic potential in mice.

Keywords: *Zingiber officinale*; inflammation; mutagenicity; carcinogenicity.

INTRODUÇÃO

Em cerca de 195 países foram adquiridos dados, em 2017, demonstrando que a asma atingiu 43,12 milhões de novos casos/ano (0,56%) e, no mesmo ano, foi responsável por 272,68 milhões de casos (3,57%) e 0,49 milhão (0,006%) em mortalidade (RAMOS; MARTINS; DE CASTRO, 2021). Essas taxas tendem a ser mais altas, especialmente entre as populações de nível socioeconômico mais baixo e com menos acesso a serviços saúde, além de maior exposição a fatores de risco, como tabagismo passivo ou ativo, poluição no ar e ácaros de poeira doméstica (SOLÉ & NUNES, 2009).

Para o tratamento dessa patologia são utilizados medicamentos para prevenção e alívio das crises asmáticas com ações anti-inflamatória e anti-histamínica. Entretanto, não são curativos, além de apresentarem efeitos colaterais. Além disso, o custo elevado dos medicamentos industrializados e a dificuldade dos indivíduos em receber assistência médica têm levado ao aumento da utilização de produtos de origem natural, tais como plantas medicinais de uso popular, como recurso terapêutico (ALBUQUERQUE & HANAZAKI, 2006; SANTOS et al., 2020).

O gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) possui um rizoma de alto potencial terapêutico em diversas patologias, largamente utilizado na medicina tradicional oriental e, posteriormente, expandida para o mundo ocidental. Essa planta é rica em compostos como o gingerol e o shogaol que têm atividades farmacológicas, sendo as principais antieméticas, antitumorais, antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas (SOUSA et al., 2019).

A ancoragem molecular é um método estabelecido *in silico* baseado em estrutura amplamente utilizada na descoberta de novos medicamentos. Ancoragem possibilita a identificação de novos compostos de interesse terapêutico, prevendo interações entre os alvos e as moléculas ou delineando relações estrutura-atividade (SAR) (PINZI & RASTELLI, 2019). Desse modo, como objetivo desse estudo buscou-se analisar o perfil farmacológico, toxicológico dos principais compostos secundários do *Zingiber officinale* Roscoe e as interações moleculares com alvos farmacológicos de importância no processo inflamatório.

MATERIAIS E MÉTODOS

A primeira etapa do estudo consistiu em buscar na literatura os compostos secundários do *Zingiber officinale* Roscoe, utilizando como critério de inclusão possuir a estrutura química

Health and Biosciences, v.5, n.2, ago. 2024

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

definida. Realizou-se o desenho molecular e otimização para o armazenamento dessas estruturas químicas em 2D e 3D através do software ChemSketch. As moléculas foram importadas nas plataformas online, utilizando como critério de exclusão as estruturas químicas que fossem maior do que a capacidade suportada pelos servidores de pesquisa, impossibilitando o fornecimento dos resultados.

Com o SwissTarget Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) realizou-se a predição dos alvos moleculares em que cada estrutura possui afinidade e probabilidade em estabelecer uma ligação. Em plataformas como o SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) e o PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>) obtiveram-se os dados físico-químicos, como LogP e peso molecular, dados farmacocinéticos, como a absorção intestinal e metabolização por citocromos e o PreADMET, juntamente à plataforma ProTox-III (<https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=home>). Foram adquiridos, também, os dados toxicológicos, como o teste de ames, a carcinogenicidade e DL₅₀.

Para avaliar a ligação e interação do Zileuton, sendo esse o antagonista da 5-LOX, e os ligantes 6-gingerol, 6-paradol, 6-shogaol com a enzima 5-lipoxigenase (PDB ID: 6n2w), realizou-se estudo de ancoragem molecular, com as coordenadas do sítio ativo para o *docking* molecular da 5-LOX, bem como, para todos os ligantes (X= 35.820614, Y= 65.513114, Z= 38.411455). O local de ação do *docking*, no qual deve conter os resíduos do sítio ativo, é determinado pelas dimensões da caixa (Grid Box) nos eixos X, Y e Z, cujo tamanho da caixa foi definido por 60 x 60 x 60 para todos os alvos. Para a análise por *docking* molecular, os ligantes foram desenhados e otimizados quanto a sua estrutura 3D para a conformação de menor energia, segundo parâmetros da mecânica clássica (distância de ligação, alongamento da ligação, inclinação do ângulo, rotação interna e interações de van der Waals) através do software ACD/ChemSketch (Advanced Chemistry Development, Inc.) versão 14.0. Em seguida, foram importados os arquivos dos ligantes otimizados para o software AutoDockTools (Scripps Research) 1.5.7. Após as ligações rotativas detectadas e definidas como rígidas, foram adicionados hidrogênios polares e cargas de Gasteiger e, então, as moléculas otimizadas foram salvas em formato “*pdbqt*” (BELLETI et al., 2021; MILLANAO et al., 2021). Os arquivos contendo as informações sobre a estrutura 3D dos alvos, com os ligantes já associados, ou seja, na sua conformação ativa, foram importados para o software BIOVIA Discovery Studio (Dassault Systemes BIOVIA) versão 17.2.0, e o software PyMOL versão 3.0 para a confecção das imagens. As moléculas de água e cofatores presentes foram removidos do complexo (alvo-ligante) e os seus respectivos ligantes separados. Em seguida, apenas os alvos foram inseridos

no AutoDockTools 1.5.7 e mantidos flexíveis. Posteriormente, as cargas de Gasteiger e hidrogênios polares foram adicionados e os hidrogênios não-polares removidos e os alvos salvos em “*pdbqt*”.

A significância estatística dos testes foi determinada pelo software GraphPad Prism 5.0, através do teste One Way ANOVA, seguida do pós-teste de tukey, onde a diferença entre os grupos foi considerada significativa quando $p \leq 0.05$.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir da literatura encontrou-se um total de 22 estruturas moleculares, de 4 classes de compostos secundários (monoterpenos, sesquiterpenos, fenólicos e diarileptanoides), sendo que apenas 12 estruturas possuíam características químicas que os permitiam ser analisados pelas plataformas (Figura 1), em decorrência da capacidade suportada não ser compatível com o tamanho das demais moléculas.

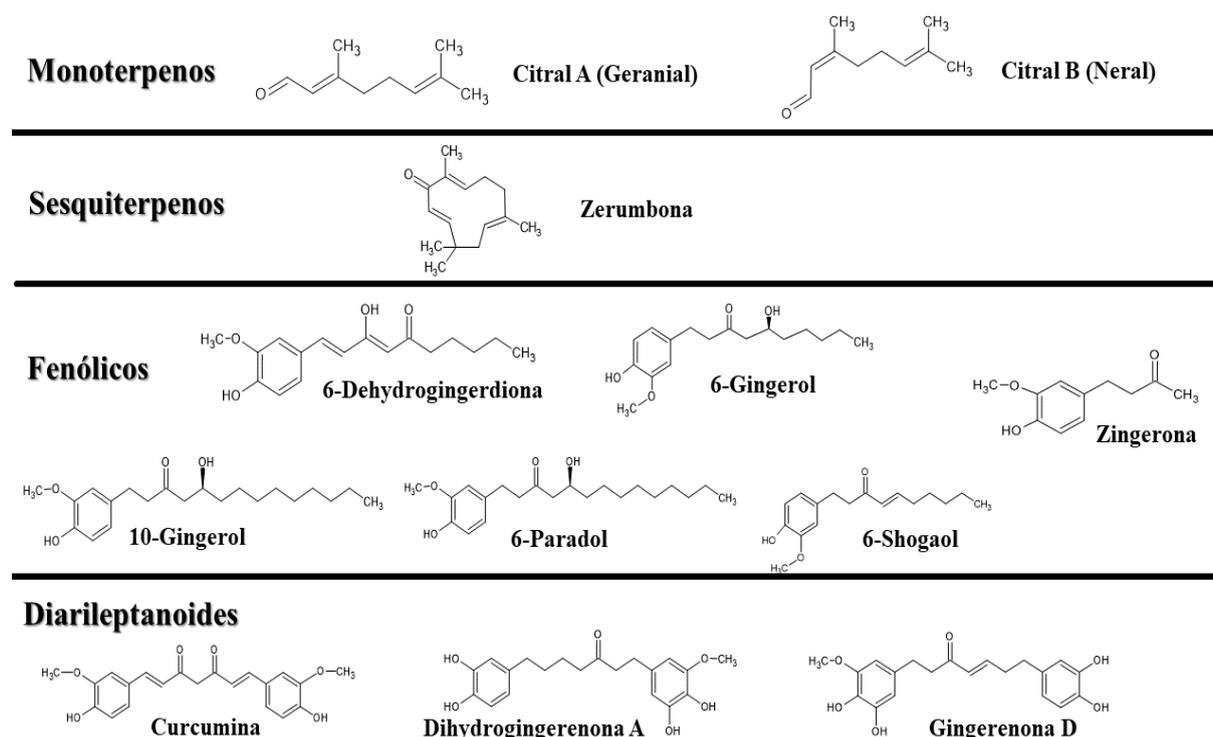


Figura 1. Estruturas químicas dos metabólitos secundários do *Zingiber officinale* desenhados no software ChemSketch.

Os rizomas de gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) contêm de 3 a 6% de óleos graxos, 9% de proteínas, 60 a 70% de carboidratos, 3 a 8% de fibra bruta, 8% de cinzas, 9

a 12% de água, 2 a 3% de óleo volátil (contendo monoterpenos, sesquiterpenos e diarileptanóides), 5 a 8% de compostos picantes presentes da Fração Resinosa (gingerdióis e gingeróis, como 6-8-10- gingerol na raiz fresca) e, por processo de dessecação, zingerona, zingibereno, 6-8-10-shogaol, fenilfalcanonas, gingerenonas A e C, isogingerenona B, gingerdiona e 1-dihidrogeningerdiona (MAHBOUBI, 2019). Chu-Chin e Chi-Tand (1987) ressaltaram que o número de compostos fitoquímicos identificados em rizomas do gengibre foi maior em rizomas secos do que nos frescos, apontando a influência significativa do método de secagem de escolha para a investigação.

Ali e colaboradores (2008) destacam que o gingerol é um dos principais compostos ativos do gengibre em quantidade, sendo responsável por suas propriedades farmacológicas. Salea et al. (2017) mencionam que a extração pelo método Fluido Supercrítico (SF-Supercritical Fluid) resultou no maior rendimento de óleo essencial (3,1%) e teor de 6-gingerol (20,7%).

O 6-Shogaol, com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, é um produto da desidratação do 6-Gingerol, que em quantidade representa uma proporção de 1:1 entre o 6-Gingerol e seu subproduto 6-Shogaol. Essa quantidade pode variar de acordo com a técnica de extração empregada no estudo em questão, devido à constante reposição de solvente resultar no esgotamento dos compostos secundários, além do aquecimento que induz a transformação do 6-Gingerol em 6-Shogaol. Nesse sentido, o rendimento mais alto na literatura se deu através do Soxhlet com 0,57mg/g (OLIVEIRA, 2019).

Seguindo a regra dos 5 de Lipinski, os valores de LogP, ou coeficiente de partição ideais são entre 1 e 5, sendo que valores abaixo de 1 indicam baixa capacidade de atravessar membranas e acima de 5 pode contribuir para uma maior toxicidade dependendo do local de ação e potencial terapêutico da substância (SILVA et al., 2022). Conforme apresentado na tabela 1, os maiores valores de LogP, que encontram-se entre 3 e 4.6, são do 10-Gingerol, seguido do 6-paradol, 6-Shogaol e 6-Gingerol, conferem uma maior lipossolubilidade para estes compostos, permitindo que sejam mais permeáveis nas barreiras biológicas, influenciando na absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME).

Além disso, a massa ideal para atravessar membranas celulares é de no máximo 500 Daltons, o número de aceptores hidrogênio de no máximo 10 e de doadores 5, sendo que isto influencia a interação do composto com as moléculas de água (H₂O) no organismo, afetando a absorção da substância (ALEXANDRE, 2020; PINHEIRO, 2023).

Tabela 1. Dados Físico-Químicos dos compostos secundários do *Zingiber officinale* a serem analisados de acordo com a RO5 de Lipinski, segundo o SwissADME.

MÉTODOS	LogP	Peso Molecular (g/mol)	Aceptores de H	Doadores de H
MOLÉCULAS				
[6]-Dehydrogingerdione	3,45	290,35	4	2
[6]-Gingerol	3,13	294,39	4	2
[6]-Paradol	3,96	278,39	3	1
[6]-Shogaol	3,76	276,37	3	1
[10]-Gingerol	4,62	350,49	4	2
Citral A (Geranial)	2,71	152,23	1	0
Citral B (Neral)	2,71	152,23	1	0
Curcumin	3,03	368,38	6	2
Dihydrogingerenone A	2,93	360,40	6	4
Gingerenone D	2,87	358,39	6	4
Zerumbone	3,58	218,33	1	0
Zingerone	1,79	194,23	3	1

Legenda: [LogP]: Coeficiente de Partição; [Peso Molecular]: Peso da molécula em gramas por mol; [Aceptores de H]: Receptores de Ligações de Hidrogênio; [Doadores de H]: Doadores de Ligações de Hidrogênio.

A regra dos cinco (ou ‘rule of five’ - RO5) tem como finalidade avaliar se as características físico-químicas de uma determinada substância, com efeito farmacológico, favorecem sua administração por via oral (LIPINSKI, 2001).

As moléculas analisadas estão em acordo com os princípios farmacocinéticos discutidos, destacando o Zingerone como a molécula menos lipossolúvel, em razão do menor LogP (1,79) e o 10-Gingerol com a lipofilicidade, de LogP (4,62) mais evidente. No que concerne doadores e aceptores de ligações de hidrogênio, todas as moléculas demonstraram-se favoráveis ao estarem dentro das especificações, pois, quanto maior o número de aceptores e doadores maior é a quantidade de sítios capazes de interagir com proteínas-alvo e resíduos de aminoácidos e influenciar a solubilidade da substância (DOLABELA et al., 2018). De um modo geral, as demais estruturas analisadas são promissoras para uso por via oral, uma vez que estão de acordo com as regras de Lipinski.

Dentre os parâmetros farmacocinéticos expressados (Tabela 2), a permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE, ou em inglês BBB – Blood Brain Barrier) demonstra uma interação entre substâncias com essa barreira, facilitando o desenvolvimento de estratégias de chegada de medicamentos ao cérebro. De acordo com Lee e Leong (2020), esta capacidade de atravessar a barreira pode ser classificada em >2,0 quando atravessa livremente, entre 0,1 e 2,0, quando atravessa moderadamente e <0,1 quando atravessa pouco ou não atravessa.

Tabela 2. Dados Farmacocinéticos e Físico-Químicos dos compostos secundários do *Zingiber officinale*, segundo o PreADMET.

MÉTODOS	BBB	Caco2	HIA	PPB	PGP
MOLÉCULAS					
[6]-Dehydrogingerdione	1,361	23,983	92,461	98,311	SIM
[6]-Gingerol	1,474	24,517	91,964	100	NÃO
[6]-Paradol	4,222	51,997	95,084	100	SIM
[6]-Shogaol	4,259	51,858	95,181	100	SIM
[10]-Gingerol	4,957	39,667	92,963	100	SIM
Citral A (Geranial)	2,008	13,967	100	100	SIM
Citral B (Neral)	2,008	13,967	100	100	SIM
Curcumin	0,091	20,073	94,403	88,03	SIM
Dihydrogingerenone A	0,807	16,172	82,94	100	SIM
Gingerenone D	0,567	16,176	84,137	100	SIM
Zerumbone	5,007	55,356	100	100	SIM
Zingerone	0,587	29,045	94,251	79,004	NÃO

Legenda: BBB (Blood Brain Barrier): Barreira Hematoencefálica; Caco2: Células Epiteliais/barreira cutânea; HIA: Absorção Intestinal; PPB (Plasma Protein Binding): Ligação às proteínas plasmáticas; PGP: Inibição da Glicoproteína P.

As células Caco-2 (originadas de adenocarcinoma do intestino grosso humano) são utilizadas para determinar a permeabilidade e o potencial de absorção intestinal de diferentes fármacos, servindo de embasamento para melhorar a biodisponibilidade de medicamentos. Podem ser classificadas em >70 nm/sec, para alta permeabilidade, 4 a 70 nm/sec, para permeabilidade moderada e >4 nm/sec, para permeabilidade baixa (CAIXETA, 2020).

O parâmetro de absorção intestinal humana (HIA, Human Intestinal Absorption) é dado em porcentagem, sendo um dos indicadores importantes para medir a biodisponibilidade oral de medicamentos, podendo ser classificado em: baixo (0 a 20%), moderado (20 a 70%) e alto ($>70\%$) (CHENGTAO et al., 2023).

O grau de distribuição de um fármaco nos tecidos depende do grau de ligação às proteínas plasmáticas sendo que, potencialmente, quanto maior o número de moléculas ligadas às proteínas plasmáticas, menos droga livre distribuída será observada. Assim, a ligação às proteínas plasmáticas (PPB - Plasma Protein Binding) é considerada elevada quando superior a 75%, sendo que este é um parâmetro influente para avaliar a disponibilidade e eficácia dos fármacos no organismo (SEYFINEJAD; OZKAN; JOUYBAN, 2021). Por fim, a Glicoproteína P desempenha papel na supressão de fármacos, estando relacionada com o efluxo dessas substâncias após absorção e favorecendo a diminuição da biodisponibilidade dos compostos medicamentosos (SILVA, 2022).

Assim como na absorção, a lipossolubilidade influencia na capacidade de atravessar

a barreira hematoencefálica, absorção intestinal, bem como a afinidade com as proteínas plasmáticas (MONTANHA & AZEVEDO, 2013). Nesse sentido, devido a essa natureza das estruturas, as moléculas alcançaram o padrão esperado de avaliação, com destaque maior para os compostos 6-Paradol, 6-Gingerol e 10-Gingerol que apresentaram igualmente alta permeabilidade em todos os parâmetros, bem como, a inibição da Glicoproteína P.

Ao que tange a BHE, essa capacidade dá acesso direto ao cérebro, efeito terapêutico mais acentuado sendo possível a adoção de dosagens mais baixas da substância, em contrapartida, também pode provocar efeitos tóxicos não apenas no cérebro, já que não é filtrada pela BHE, mas também em outros órgãos e sistemas (REIS, 2022). O mesmo vale para os demais parâmetros, uma vez que será bem absorvido pelo intestino, apresentará níveis estáveis no plasma sanguíneo em decorrência da alta afinidade com PPB e, inibir a Glicoproteína P permitindo prolongar a biodisponibilidade dessas substâncias no organismo (MOTTA; PINTO; ARAÚJO, 2023).

A inibição do citocromo P450 pode tornar a substância afetada mais tóxica em decorrência das concentrações plasmáticas do fármaco ou reduzir sua ação, conforme exposto pela tabela 3, principalmente em se tratando de pró-fármacos, sendo eles, compostos inativos que, quando ativados pelo citocromo, passam a exercer seus efeitos terapêuticos (SOUSA; COSTA JÚNIOR; SILVA, 2021).

Tabela 3. Dados de Citocromos que são responsáveis pelo metabolismo dos compostos secundários do *Zingiber officinale*, segundo o PreADMET.

MÉTODO	CYP3A4 metabolização	CYP3A4 inibição	CYP2C19 inibição	CYP2C9 inibição	CYP2D6 metabolização	CYP2D6 Inibição
MOLÉCULAS						
[6]-Dehydrogingerdione	-	+	+	+	-	-
[6]-Gingerol	-	+	+	+	-	-
[6]-Paradol	-	+	+	+	-	-
[6]-Shogaol	-	+	+	+	-	-
[10]-Gingerol	-	+	+	+	-	-
Citral A (Geranial)	+	+	+	+	-	-
Citral B (Neral)	+	-	+	+	-	-
Curcumin	-	+	+	+	-	-
Dihydrogingerenone A	-	+	+	+	-	-
Gingerenone D	-	+	+	+	-	-
Zerumbone	+	-	+	+	-	-
Zingerone	-	+	+	+	-	+

Legenda: [+] Inibidor/Metabolizado; [-] Não Inibidor/Não Metabolizado.

O citocromo P450 3A4 (CYP3A4), conforme exposto por Saravanakumar et al. (2019), representa 82% de enzimas P450 no intestino delgado e 40% no fígado humano,

caracterizando-se como principal enzima destinada ao metabolismo oxidativo da maioria dos fármacos, com cerca de 40% dos 200 fármacos mais prescritos nos Estados Unidos (EUA) e 64% dos fármacos aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) entre 2005 e 2016.

Além dos fármacos comercializados, diversos compostos naturais podem atuar como inibidores do CYP3A4, sendo isto relevante para um grande número de interações medicamentosas, haja vista que este isotipo de citocromo possui uma variedade de substratos, e pode desencadear eventos clínicos quando são associados a outros medicamentos ou alimentos, como café, chás em geral, suco de frutas e bebidas alcoólicas (ZHOU, 2008; DENISOV et al., 2019).

De acordo com a tabela 3 verificou-se que a maioria dos compostos são metabolizados pelo CYP3A4 e não pelo CYP2D6, sendo que também todos os compostos secundários não inibem o CYP2D6 (exceto o zingerone), contudo inibem o CYP3A4 (exceto o citral B e o zerumbone), o CYP2C19 e o CYP2C9, resultando em uma alta probabilidade de interações medicamentosas alterando a eficácia e segurança da terapia medicamentosa ao aumentar os níveis plasmáticos de uma substância em detrimento de outra (BRAZ et al., 2018).

A avaliação de inibição do gene hERG, disposta na tabela 4, é capaz de prever os potenciais efeitos colaterais dos compostos no coração, pois esse gene é responsável por codificar a subunidade alfa do canal de potássio no miócito cardíaca, então quando um fármaco o inibe resulta no bloqueio desse canal tornando a repolarização do potencial de ação mais lenta (MIRANDA; SALAZAR; COELHO, 2022).

Tabela 4. Dados Toxicológicos dos compostos secundários do *Zingiber officinale*, de acordo com o PreADMET.

MÉTODOS	Carcino Mouse	Carcino Rat	Inibição do hERG
MOLÉCULAS			
[6]-Dehydrogingerdione	-	+	**
[6]-Gingerol	-	-	*
[6]-Paradol	+	+	*
[6]-Shogaol	+	+	**
[10]-Gingerol	-	-	*
Citral A (Geranial)	+	+	*
Citral B (Neral)	+	+	*
Curcumin	-	+	**
Dihydrogingerenone A	-	+	**
Gingerenone D	-	+	***
Zerumbone	+	+	*
Zingerone	-	+	*

Legenda: [-] Negativo; [+] Positivo; [*] Risco Baixo; [**] Risco Médio; [***] Risco Alto.

Como disposto na tabela, as moléculas como 6-Paradol, 6-Shogaol, Geranial, Neral e Zerumbone possuem um potencial de carcinogenicidade em camundongos, sendo que a maioria dos compostos secundários expressaram carcinogenicidade em ratos, exceto o 6-gingerol e 10-gingerol. Também verifica-se que os compostos 6-Gingerol, 6-Paradol, 10-Gingerol, Geranial, Neral, Zerumbone e Zingerone apresentaram menor inibição do hERG, o que os caracteriza com baixo potencial arritmogênico, pois a inibição do hERG gera uma repolarização lenta podendo ocasionar arritmias ou insuficiência cardíaca (JING et al., 2015).

O teste de Ames, como apresentado na tabela 5, é essencial para detectar mutações no material genético indicado por cepas de *Salmonella typhimurium* sendo necessária a ativação para se tornarem mutagênicas, podendo ser representada pela presença ou ausência da fração S9 (+S9, -S9) que determina mutagenicidade ou não para os metabólitos dos compostos, pois a fração S9 simula o metabolismo hepático que ocorreria no corpo humano após a metabolização da substância (ISIKA et al., 2022).

Tabela 5. Resultados do Teste de AMES *in silico* dos compostos secundários do *Zingiber officinale*, segundo o PreADMET

MÉTODO	TA1535 (+S9)	TA1535 (-S9)	TA100 (+S9)	TA100 (-S9)
MOLÉCULAS				
[6]-Dehydrogingerdione	-	-	-	-
[6]-Gingerol	-	-	-	-
[6]-Paradol	-	-	-	-
[6]-Shogaol	-	-	-	-
[10]-Gingerol	-	-	-	-
Citral A (Geranial)	+	-	-	+
Citral B (Neral)	+	-	-	+
Curcumin	-	-	-	-
Dihydrogingerenone A	-	-	-	-
Gingerenone D	-	-	-	-
Zerumbone	+	-	-	+
Zingerone	-	+	-	-

Legenda: [-] Negativo; [+] Positivo.

Além disso, as cepas dos testes de Ames podem detectar mutágenos que causam substituição de pares de bases no DNA, através de uma mutação no gene *his46*, através das cepas TA100 e TA 1535. Podem ser utilizadas, também, para detectar mutações frameshift, nas quais ocorre a adição ou remoção de bases de DNA alterando a leitura do gene (MOURÃO, 2022; BRINGEZU & SIMON, 2022).

Nesse aspecto avaliativo, de acordo com a tabela 4, as moléculas Zerumbone, Geranial e Neral apresentaram potencial mutagênico para cepa TA100 e seus metabólitos mutagênicos para a cepa TA1535. Também, nenhum composto secundário demonstrou mutagenicidade para cepa TA 1535, exceto o Zingerone, sendo que ainda nenhum dos metabólitos dos compostos secundários não se demonstraram mutagênicos para a cepa

necessita de altos valores do composto para produzir efeitos tóxicos (VASSELEK, 2020).

A Dose Letal 50% (DL₅₀), presente na tabela 6, significa a dose da substância em teste necessária para matar 50% dos animais analisados, sendo expressada em mg/Kg, quando administrada por via oral, dérmica ou inalada (BANERJEE et al., 2018). Uma DL₅₀ baixa indica alta toxicidade, pois significa que baixas doses são necessárias para desencadear sintomas tóxicos ou letalidade. Por outro lado, uma DL₅₀ favorável, de baixa toxicidade, é aquela que é necessário altas doses para um composto produzir efeitos tóxicos (VASSELEK, 2020).

Tabela 6. Dados Toxicológicos gerais dos metabólitos secundários do do *Zingiber officinale*, de acordo com o Protox III.

MÉTODO	DL50 (mg/Kg)	Carcinogenicidade (%)	Imunotoxicidade (%)	Mutagenicidade (%)	Citotoxicidade (%)
MOLÉCULAS					
[6]-Dehydrogingerdione	7900	69	98*	58	88
[6]-Gingerol	250	76	95*	65	88
[6]-Paradol	2580	75	62*	53*	80
[6]-Shogaol	687	74	86*	67*	75
[10]-Gingerol	250	76	97*	65	88
Citral A (Geranial)	500	88	99	98	82
Citral B (Neral)	500	88	99	98	82
Curcumin	2000	84	92*	88	88
Dihydrogingerenone A	2580	69	60	68	84
Gingerenone D	2000	69	56*	69	79
Zerumbone	4590	73	99	91	92
Zingerone	2580	73	90	89	89

Legenda: [*] Ativo; DL₅₀: Dose Letal para 50% de uma população teste em mg/Kg.

O ensaio de toxicidade geral evidenciou que o 6-Dehydrogingerdione, o 6-Paradol, o Zingerone e o 6-Dihydrogingerenone apresentaram-se como os compostos mais seguros quando avaliados a DL₅₀, que foi elevada nesses compostos, conferindo uma boa margem de segurança, principalmente para o 6-Dihydrogingerenone, contudo todos os compostos secundários apresentaram valores elevados de DL₅₀.

Em relação ao potencial imunotóxico observou-se que o 6-Dehydrogingerdione, o 10- Gingerol, o 6-Gingerol, Curcumim e o 6-Paradol foram os que apresentaram probabilidade alta de provocarem este tipo de toxicidade, sendo que a maioria destes apresentou probabilidade maior que 90%, exceto o 6-Paradol, que foi de 62%.

Com potencial mutagênico, foi evidenciado apenas o 6-paradol e o 6-Shogaol que apresentaram uma probabilidade ativa de causar esta toxicidade, contudo nenhum composto secundário apresentou potencial para citotoxicidade.

A análise *in silico* de substâncias com alta letalidade (baixa DL₅₀), alta imunotoxicidade, bem como, moderadas carcinogenicidade e mutgenicidade possuem implicações clínicas complexas, a exemplo disso, Pizzatti et al. (2020) ressaltam a ligação entre a exposição de pesticidas de características tóxicas nos receptores de estrogênio com o desenvolvimento de doenças como o câncer.

Ao avaliar propriedades hepatotóxicas e neurotóxicas das moléculas na tabela 7,

constatou-se que todos os compostos analisados não tem probabilidade ativa de causar este tipo de toxicidade, o que é encorajador do ponto de vista das seguranças hepática e neurológicas (LIMA, 2024). No que se refere às moléculas 6-Gingerol e 10-Gingerol constatou-se atividade tanto para propriedades tóxicas nos sistemas nefrológico e respiratório, sugerindo um potencial para lesões nas vias renal e respiratória. Nesse mesmo sentido, as moléculas Curcumin, Dihydrogingerenone A e Gingerenone D apresentaram atividade para nefro e cardiotoxicidade, enquanto que a molécula 6-Dihydrogingerdione apresentou apenas nefrotoxicidade. Com boas margens de segurança para essa análise, as moléculas 6-Paradol, 6-Shogaol, Geranial, Zerumbone e Zingerone não apresentaram atividade tóxica para nenhum dos classificantes.

Tabela 7. Dados Toxicológicos em órgãos e sistemas dos metabólitos secundários do *Zingiber officinale*, de acordo com o Prottox III.

MÉTODO	Hepatotoxicidade (%)	Neurotoxicidade (%)	Nefrotoxicidade (%)	Toxicidade Respiratória (%)	Cardiotoxicidade (%)
MOLÉCULAS					
[6]-Dehydrogingerdione	73	77	52*	65	73
[6]-Gingerol	83	83	55*	56*	67
[6]-Paradol	71	67	57	94	71
[6]-Shogaol	72	66	58	91	75
[10]-Gingerol	83	83	55*	56*	67
Citral A (Geranial)	69	60	83	86	80
Citral B (Neral)	69	60	83	86	80
Curcumin	61	81	59*	77	55*
Dihydrogingerenone A	74	81	60*	64	74*
Gingerenone D	70	80	58*	65	60*
Zerumbone	69	54	90	76	89
Zingerone	51	64	56	92	83

Legenda: [*] Ativo.

As consequências da toxicidade de substâncias de uso por via oral estimula a ocorrência de implicações clínicas, em especial a nefrotoxicidade pode implicar em lesões renais agudas (LRA's) provocando falência renal, Pinto et al. (2009) avaliaram casos onde da taxa de mortalidade por LRA, 44,7% foi provocada pela nefrotoxicidade de fármacos. Além disso, a toxicidade do sistema respiratório pode levar a edemas pulmonares e insuficiências respiratórias, bem como agravar os quadros de asma, a exemplo disso, dentre os casos de intoxicação por medicamentos entre 2011 e 2016 no Distrito Federal houve incidência de

17,71% acometendo principalmente as vias respiratórias, com 61% dos casos ocorrendo em crianças menores de 5 anos, o que comprova a importância do monitoramento no organismo e prevenção da ação de substâncias novas e já existentes no mercado (CARVALHO, 2017).

Como disposto na tabela 8, foram identificados 9 alvos, sendo 2 deles relacionados ao processo inflamatório (ALOX5 e PTGS1), sendo a Prostaglandina E Sintase (PTGES) a principal enzima que cataliza um processo de síntese (sintase) de Prostaglandina E Sintase 2 (PGE2), associada com processos fisiopatológicos relacionados com inflamação, febre, dor, reparação tecidual e câncer (SMITH et al., 1998; GOES, 2020).

Tabela 8. Afinidade de ligação entre os compostos secundários do do *Zingiber officinale* e os Alvos Moleculares do Organismo Humano, segundo o Swiss Target Prediction.

ALVOS MOLECULAS	ALOX5	PTGS1	PTGES	HTR1A	APP	TLR9	GLI1	GLI2	MAO A
[6]-Dehydrogingerdione	9,78%	9,78%	9,78%	100%	9,78%	9,78%	-	-	9,78%
[6]-Gingerol	22,96%	-	10,60%	56,73%	-	-	-	-	9,78%
[6]-Paradol	63,30%	-	10,05%	23,95%	10,05%	10,05%	-	-	10,05%
[6]-Shogaol	100%	-	-	57,56%	-	-	-	-	-
[10]-Gingerol	0,14%	-	0,09%	100%	-	-	-	-	-
Citral A (Geranial)	-	-	-	-	-	-	5,35%	5,35%	4,39%
Citral B (Neral)	-	-	-	-	-	-	4,39%	4,39%	4,39%
Curcumin	21,72%	21,72%	100%	-	100%	100%	-	-	100%
Dihydrogingerenone									
A	19,83%	-	10,93%	11,74%	10,93%	10,93%	-	-	10,93%
Gingerenone D	14,17%	-	-	12,55%	-	-	-	-	-
Zerumbone	0,60%	-	-	-	-	-	98,02%	98,02%	-
Zingerone	12,32%	-	-	5,17%	3,12%	-	-	-	9,26%

Legenda: ALOX5: Araquidonato-5-lipoxigenase; PTGS1 (ou COX-1): Ciclooxygenase; PTGES: Prostaglandina E Sintase; HTR1A: Receptor 1A de serotonina (5-HT1A); APP: Proteína Beta Amyloid A4; TLR9: Receptor Toll-like; GLI1: Proteínas Dedos de Zinco 1 'Zinc Finger Protein'; GLI2: Proteínas Dedos de Zinco 2 'Zinc Finger Protein'; MAO A: Monoamina oxidase A; [-] Não.

Em outra via de metabolização do ácido aracdônico (AA), o grupo de enzimas Lipoxigenase (LOX) promove ao AA a função de produzir o ácido monoidroperóxido eicosotetraenoico (HPETE), assim como o ácido hidróxi-eicosatetraenoico (HETE) de função quimiotática, e leucotrienos (LTs) mediadores lipídicos com efeitos pró-inflamatórios significativos (YUEQIN, 2006). Nesse sentido, semelhante ao que ocorre com a COX, a enzima Araquidonato-5-lipoxigenase (5-LOX ou ALOX5) possui dupla função podendo reagir, tanto como desoxigenase, convertendo o AA em 5-HPETE, quanto como oxidase, formando leucotrieno A4 (LTA4). Uma vez formado, passa a ser um substrato que será convertido em leucotrieno B4 (LTB4), e pode ser detectado no fluido de lavado

broncoaveolar de indivíduos com asma após serem estimulados com antígenos específicos (SMITH & SONG, 2002; SHARMA & MOHAMMED, 2006; ETIENNE et al., 2021).

Estendendo-se para fora do quadro inflamatório, identificou-se como alvos para alguns compostos secundários o APP, TLR9 e MAOA, indicando potenciais benefícios na regulação da resposta inflamatória (PTGES), na modulação de proteínas associadas à doença de Alzheimer (APP), na resposta imune (TLR9) e na neurotransmissão (MAOA). Foram descritos também alvos de importância e função mais complexa, como: HTR1A (Receptor 1A de serotonina), GLI1 e GLI2 (Dedos de Zinco 1 e 2 ‘Zinc Finger Protein’). O trabalho de Armbuster et al. (2011) revela a influência do gene HTR1A em eventos estressantes na resposta do cortisol em idosos, por sua vez, Piszczek et al. (2015) evidenciaram a modulação da ansiedade pelos receptores de serotonina 1A no córtex. Em um trabalho mais recente, Liu et al. (2022) abordaram o papel do HTR1A na inibição da progressão do câncer de mama triplo-negativo, ofertando um contexto mais amplo associado a esse receptor. Barzegar e Piroupanah (2023) exploraram a relevância dos Zinc Finger Proteins e transportadores na resistência a multidrogas, pertencentes à família de Dedos de Zinco GLI, os receptores GLI1 e GLI2 desempenham papel crucial na regulação da via Hedgehog, envolvida em processos de desenvolvimento celular, proliferação e diferenciação associada a condições patológicas como o câncer (AMARSAIKHAN & ELSAWA, 2013).

Por tudo isso, no que diz respeito ao contexto da inflamação e seus meios fisiopatológicos, os resultados demonstrados na tabela 8 sugerem significativamente a capacidade das moléculas 6-Shogaol, 6-Paradol, 6-Gingerol e Curcumin de se ligarem aos alvos específicos, com destaque para a molécula 6-Shogaol, que apresentou probabilidade de ligação de 100% ao alvo ALOX5, sugerindo uma ação importante na regulação de leucotrienos pró-inflamatórios e modulação da via de Lipoxigenase. As moléculas 6-Paradol e 6-Gingerol também demonstraram associação com o alvo PTGES, embora o 6-Gingerol apresente menor probabilidade entre as moléculas citadas. O Curcumin aponta para multivariadas funções ao se ligar, não apenas em 21,72% com os alvos ALOX5, PTGS1 e 100% com o PTGES, influenciando diretamente na cascata de prostanoídes e leucotrienos, mas também demonstrou alta probabilidade de ligação em 100% com os alvos APP, TLR9 e MAOA.

Significativamente, a molécula Zerumbone apresentou uma notável probabilidade de 98,02% de se ligar aos receptores GLI1 e GLI2 assume grande relevância, bem como, as moléculas 6-Dehydrogingerdione e 10-Gingerol demonstraram forte afinidade, com 100%

de probabilidade de se ligarem ao receptor HTR1A, enquanto o 6-Shogaol, 6-Paradol e 6-Gingerol apresentaram entre 20 e 60% de probabilidade de se ligar ao mesmo receptor. Tais resultados oferecem uma base promissora para estudos e estratégias farmacológicas ao destacar a variedade de potencial terapêutico dessas moléculas na intervenção de diferentes fisiopatologias.

O docking molecular, geralmente empregado para proteínas com receptores e enzimas, permite visualizar a melhor posição e orientação que um ligante pode ter através da comparatividade com outra molécula, como evidenciado na Figura 2. Além disso, permite prever a força da afinidade de ligação entre duas moléculas, como demonstrado, estatisticamente, na Figura 3. Essas características são populares desde a década de 1980 como ferramenta para o desenvolvimento de novos fármacos (STANZIONE; GIANGRECO; COLE, 2021).

Docking Molecular

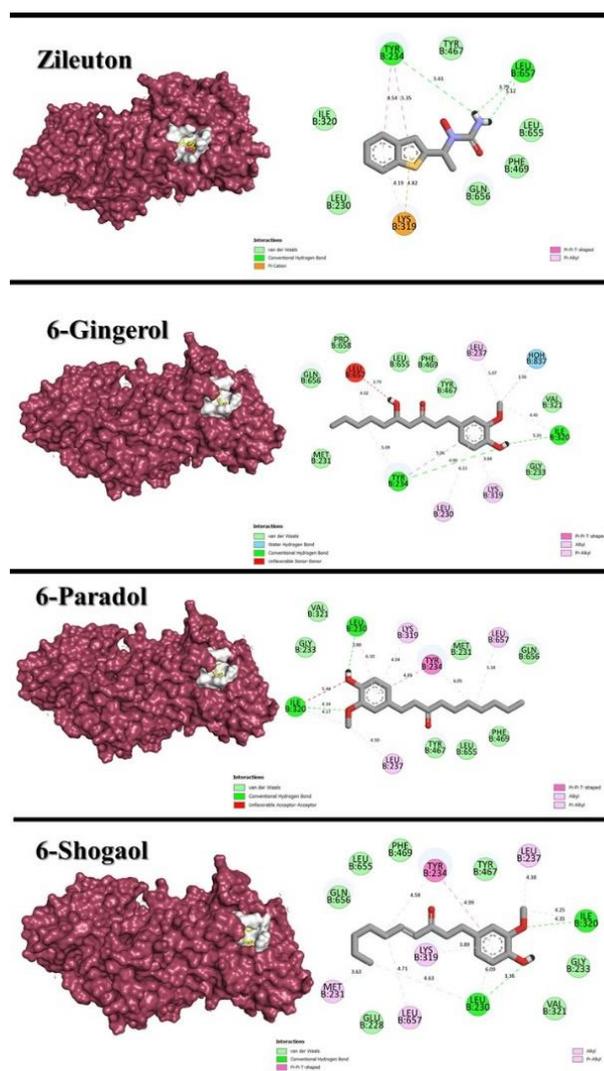


Figura 2. Complexo ligantes-alvo entre a cavidade ALOX5 e as estruturas moleculares 6-Gingerol, 6-Paradol, 6-Shogaol, Zileuton e interação com os aminoácidos.

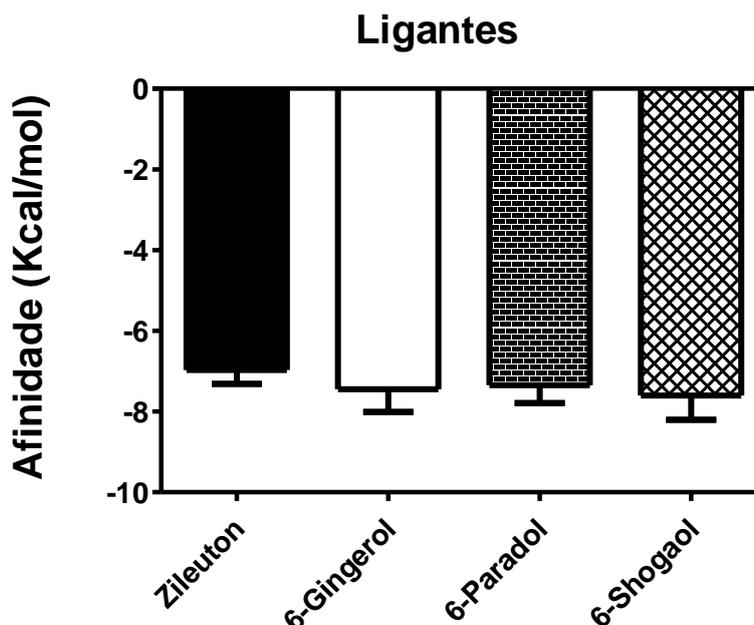


Figura 3. Comparação entre as energias livres de interação das estruturas moleculares 6-Gingerol, 6-Paradol, 6-Shogaol e Zileuton, com da cavidade da ALOX5, sendo a diferença significativa observada quando $p \leq 0.05$, através do teste One Way ANOVA, seguido do pós-teste de Tukey.

De acordo com a figura 2 observou-se que os compostos secundários analisados possuíam, no geral, mais ligações intermoleculares com o alvo (ALOX5) quando comparado com o Zileuton. Contudo a maioria das ligações que estavam em maior quantidade eram fracas, como por exemplo as forças de van der Waals, que predominaram na maioria das ancoragens com os compostos secundários. Podemos observar que todos os compostos apresentaram duas pontes de hidrogênio com o alvo, inclusive o Zileuton, sendo este tipo de ligação mais forte e ao final do processo, contribuindo para definir a afinidade com o alvo. Como observado pela figura 3, todos os compostos secundários estudados tiveram uma afinidade pelo alvo semelhante ao Zileuton, não havendo diferença significativa entre os grupos analisados (OLIVEIRA & ARAÚJO, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, verificou-se que os compostos secundários 6-shogaol e o 6-paradol demonstraram-se mais promissores entre os compostos secundários presentes no *Zingiber officinale* Roscoe, pois apresentaram uma maior probabilidade de ligação ao alvo ALOX5.

Os compostos secundários 6-shogaol e o 6-paradol apresentaram, estatisticamente,

ancoragem semelhante ao Zileuton, com propriedades físico-químicas e farmacocinéticas favoráveis para uso oral,

Embora possuindo potencial imunotóxico e potencial carcinogênico em camundongos, evidenciou-se um perfil menos tóxico dos compostos secundários 6-shogaol e o 6-paradol, quando comparado aos demais compostos secundários, tornando-se, assim, potenciais candidatos para estudos de novos anti-inflamatórios, em especial para tratamento de processos inflamatórios envolvendo o aparelho respiratório, uso terapêutico do Zileuton.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBUQUERQUE UPD, HANAZAKI N. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. *Rev Bras Farmacog* 16: 678-689, 2006.
2. ALEXANDRE ECB. Formulação de tintas para células solares orgânicas de alta eficiência através de parâmetros de solubilidade de Hansen. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia de Materiais), Centro de Tecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2020, 62f.
3. ALI BH, BLUNDE G, TANIRA MO, NEMMAR A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol* 46(2): 409-420, 2008.
4. AMARSAIKHAN N, ELSAWA SF. GLI2 (GLI family zinc finger 2). *Atlas Genet. Cytogenet Oncol Haematol* 2013. Disponível em [https://atlasgeneticsoncology.org/gene/40718/gli2-\(gli-family-zinc-finger-2\)](https://atlasgeneticsoncology.org/gene/40718/gli2-(gli-family-zinc-finger-2)).
5. ARMBRUSTER D, MUELLER A, STROBEL A, LESCH KP, BROCKE B, KIRSCHBAUM C. Predicting cortisol stress responses in older individuals: influence of serotonin receptor 1A gene (HTR1A) and stressful life events. *Horm Behav* 60(1): 105-111, 2011.
6. BANERJEE P, KEMMLER E, DUNKEL M, PREISSNER R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res* 52(W1):W513-W520, 2024.
7. BARZEGAR S, PIROUZPANAH S. Zinc finger proteins and ATP-binding cassette transporter-dependent multidrug resistance. *Eur J Clin Invest* 54(2): e14120, 2023.
8. BELLETI E, BEVILAQUA VR, BRITO AM, MODESTO DA, LANFREDI AJ, VIVIANI VR, NANTES-CARDOSO IL. Synthesis of bioluminescent gold nanoparticle–luciferase hybrid systems for technological applications. *Photochem. Photobiol Sci* 20: 1439-1453, 2021.
9. BRAZ CL, FIGUEIREDO TP, BARROSO SCC, REIS AMM. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. *Rev Méd Minas Gerais* 28: 1-9, 2018.
10. BRINGEZU F, SIMON S. *Salmonella typhimurium* TA100 and TA1535 and *E. coli* WP2 uvrA are highly sensitive to detect the mutagenicity of short Alkyl-N-Nitrosamines in the

- Bacterial Reverse Mutation Test. *Toxicol Rep* 9: 250-255, 2022.
11. CAIXETA RA. Revisão narrativa sobre determinação da permeabilidade de fármacos por ensaios *in vitro* utilizando as células Caco-2. Monografia (Graduação em Farmácia), Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2020, 45f.
 12. CARVALHO, AF. Perfil epidemiológico dos casos de intoxicação por medicamentos registrados Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Distrito Federal entre 2011 e 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia), Universidade de Brasília, Brasília, 2017, 64f.
 13. CHENGTAO PU, LINGQIAN GU, XINGYE C, YANMIN Z. Prediction of human intestinal absorption properties based on artificial intelligence. *J China Pharm Univ* 6: 355-362, 2023.
 14. CHU-CHIN C, CHI-TAND H. Gas chromatographic analysis of thermal degradation products of gingerol compounds in steam-distilled oil from ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *J. Chromatogr A* 387: 499-504, 1987.
 15. DENISOV IG, GRINKOVA YV, NANDIGRAMI P, SHEKHAR M, TAJKHORSHID E, SLIGAR SG. Allosteric interactions in human cytochrome P450 CYP3A4: the role of phenylalanine 213. *Biochemistry* 58(10): 1411-1422, 2019.
 16. DOLABELA MF, SILVA ARPD, OHSASHI LH, BASTOS MLC, SILVA MCMD, VALE VV. Estudo *in silico* das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. *Rev Fitos (Rio J)* 12(3): 227-242, 2018.
 17. ETIENNE R, VIEGAS FPD, VIEGAS CJR. Aspectos fisiopatológicos da inflamação e o planejamento de fármacos: uma visão geral atualizada. *Rev Virtual Quím* 13(1): 167-191, 2021.
 18. GOES LMS. Análise do papel das ciclo-oxigenases e prostaglandina e sintase-1 microsomal na expressão de proteínas de matriz extracelular, integrinas e migração celular em glioblastoma. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Tecidual), Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020, 147f.
 19. ISIKA DK, OZKOMEÇ FN, ÇESME M, SADIK OA. Synthesis, biological and computational studies of flavonoid acetamide derivatives. *RSC Adv* 12(16): 10037-10050, 2022.
 20. JING Y, EASTER A, PETERS D, KIM N, ENYEDY IJ. *In silico* prediction of hERG inhibition. *Future Med Chem* 7(5): 571-586, 2015.
 21. LEE CS, LEONG KW. Advances in microphysiological blood-brain barrier (BBB) models

- towards drug delivery. *Curr Opin Biotechnol* 66: 78-87, 2020.
22. LIMA AMA. Estudo *in silico* de derivados semissintéticos da estemodina e obtenção de um composto mais ativo no controle de linhagem de células de carcinoma de cólon humano (HCT-116). Dissertação de Mestrado (Química Orgânica e Química Computacional), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2024, 74f.
 23. LIPINSKI CA, LOMBARDO F, DOMINY BW, FEENEY PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 46(1-3): 3-26, 2001.
 24. LIU Q, SUN H, LIU Y, LI X, XU B, LI L, JIN W. HTR1A Inhibits the Progression of Triple-Negative Breast Cancer via TGF- β Canonical and Noncanonical Pathways. *Adv Sci (Weinh)* 9(12): e2105672, 2022.
 25. MAHBOUBI, M. Zingiber officinale Rosc. essential oil, a review on its composition and bioactivity. *Clin Phytosci* 5(1): 1-12, 2019.
 26. MILLANAO AR, MORA AY, VILLAGRA NA, BUCAREY SA, HIDALGO AA. Biological effects of quinolones: A family of broad-spectrum antimicrobial agents. *Molecules* 26(23): 7153, 2021.
 27. MIRANDA CCS, SALAZAR VAC, COELHO AG. Predição *in silico* da atividade antiviral e avaliação de características farmacocinéticas e toxicológicas de compostos presentes no óleo essencial de *Petiveria alliacea* L. *Rev Casos Consult* 13(1): e30705-e30705, 2022.
 28. MONTANHA FP, AZEVEDO MGP. Administração medicamentosa: vantagens e desvantagens das diferentes vias. *Rev Cient Eletrônica Med Vet* 10(20): 1-6, 2013.
 29. MOTTA LF, PINTO CHS, ARAUJO LF. Análise Farmacocinética e Toxicológica *in silico* para Derivados do Ácido Cinâmico. In: OPEN SCIENCE RESEARCH X. Capítulo 56, Editora Científica Digital, 2023, p.749-765.
 30. MOURÃO PS. Identificação de compostos bioativos nos extratos etanólico das raízes e folhas da *Cecropia pachystachya* Tréc. e estudos *in silico* preADMET e docagem molecular com as enzimas 5-LOX e α -1-antitripsina. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Química), Universidade Estadual do Piauí, Teresina, 2022, 84f.
 31. OLIVEIRA BG, ARAÚJO RCMU. SAPT: LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO OU INTERAÇÃO DE van der WAALS? *Quim Nova* 35(10): 2002-2012, 2012.
 32. OLIVEIRA TS. Otimização do processo de extração do [6]-shogaol dos rizomas de zingiber officinale roscoe. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia), Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2019, 43f.

33. PINHEIRO NR. Toxicidade de agregados do peptídeo beta-amiloide sobre a linhagem de neuroblastoma humano SH-SY5Y. Tese (Doutorado em Bioquímica), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade São Paulo, Ribeirão Preto, <https://doi.org/10.11606/T.17.2023.tde-08052023-103245>, 2023.
34. PINTO PS, CARMINATTI M, LACET T, RODRIGUES DF, NOGUEIRA LO, BASTOS MG, FERNANDES M. Insuficiência renal aguda nefrotóxica: prevalência, evolução clínica e desfecho. *J Bras Nefrol* 31(3): 183-189, 2009.
35. PINZI L, RASTELLI G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *Int J Mol Sci* 20(18): 4331, 2019.
36. PISZCZEK L, PISZCZEK A, KUCZMANSK J, AUDERO E, GROSS CT. Modulation of anxiety by cortical serotonin 1A receptors. *Front Behav Neurosci* 9: 48, doi: 10.3389/fnbeh.2015.00048, 2015.
37. PIZZATTI L, KAWASSAKI ACB, FADEL B, NOGUEIRA FC, EVARISTO JA, WOLDMAR N, PANIS C. Toxicoproteomics disclose pesticides as downregulators of TNF- α , IL-1 β and estrogen receptor pathways in breast cancer women chronically exposed. *Front Oncol* 10: 1698, doi: 10.3389/fonc.2020.01698, 2020.
38. RAMOS BG, MARTINS TBD, DE CASTRO MEPC. Prevalência da asma nas regiões do Brasil: uma revisão sistemática Prevalence of asthma in Brazil's five geographic regions: a systematic. *Braz J Health Rev* 4(3): 11341-11359, 2021.
39. REIS MS. Propriedades que influenciam a absorção de fármacos no trato gastrointestinal. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia), UniAGES, Paripiranga, 2022, 36f.
40. SALEA R, VERIANSYAH B, TJANDRAWINATA RR. Optimization and scale-up process for supercritical fluids extraction of ginger oil from *Zingiber officinale* var. *Amarum*. *J Supercrit Fluids* 120(2): 285-294, 2017.
41. SANTOS B, MEDEIROS JP, ALENCAR JAS, ALMEIDA JF, HOLANDA JKN, FARIAS JHA, SILVA NETO JV, MEDEIROS MAC, MORAIS LVS, COSTA ARN, MARTINS, RR, ANJOS RM, BRITO JÚNIOR L, ALMEIDA MGVM, OLIVEIRA FILHO AA. Educação fitoterápica e ambiental como meio de propagação do seu uso racional através da extensão universitária para a comunidade: relato de experiência. *Res Soc Dev* 9(10): e471910761, 2020.
42. SARAVANAKUMAR A, SADIGHI A, RYU R, AKHLAGHI F. Physicochemical

- properties, biotransformation, and transport pathways of established and newly approved medications: a systematic review of the top 200 most prescribed drugs vs. the FDA-approved drugs between 2005 and 2016. *Clin Pharmacokinet* 58(10): 1281-1294, 2019.
43. SEYFINEJAD B, OZKAN SA, JOUYBAN A. Recent advances in the determination of unbound concentration and plasma protein binding of drugs: Analytical methods. *Talanta* 225: 122052, doi: 10.1016/j.talanta.2020.122052, 2021.
 44. SHARMA JN, MOHAMMED LA. The role of leukotrienes in the pathophysiology of inflammatory disorders: is there a case for revisiting leukotrienes as therapeutic targets? *Inflammopharmacology* 14(1-2): 10-16, 2006.
 45. SILVA FRO. Planejamento de inibidores da enzima tripanotona redutase utilizando ferramentas *in silico*. Dissertação (Mestrado), Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, Santa Catarina, 2022.
 46. SILVA HHM, ALVES MHP, GONÇALVES RJS, PEREIRA NA, AFFONSO CRG. Proposta de modificação molecular: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos “in silico” de fármacos barbitúricos. *Res Soc Dev* 11(13): e5291111335680-e5291111335680, 2022.
 47. SMITH CJ, ZHANG Y, KOBOLDT CM, MUHAMMAD J, ZWEIFEL BS, SHAFFER A, ISAKSON PC. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(22): 13313-13318, 1998.
 48. SMITH WL, SONG I. The enzymology of prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 68-69: 115-128, 2002.
 49. SOLÉ D, NUNES ICC. A dimensão do problema da asma e da rinite alérgica no Brasil: prevalência, hospitalizações e mortalidade. *GMBahia* 78(2), 2009.
 50. SOUSA JP, SARTURI L, ABREU AR, ARAÚJO de SOUSA T, MATIAS GOMES GERON VL. Breve relato sobre os efeitos terapêuticos do gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe). *Rev FAEMA*, Ariquemes 10(1): 45-54, 2019.
 51. SOUSA YRF, COSTA JÚNIOR JS, SILVA DC. Estudos *in silico* ADME para uma série de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). In: Anais do XXI Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde. SBC, 2021. p.416-421.
 52. STANZIONE F, GIANGRECO I, COLE JC. Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Prog Med Chem* 60: 273-343, 2021.

53. VASSELEK AJB. Estudo da toxicidade de compostos da classe triazenos. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química), Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, 2020.
54. YUEQIN Z. Identificación y actividad farmacológica de principios de especies antiinflamatorias. Tese (Doutorado em Farmacologia), Departamento de Farmacología, Universitat de València, España, 2006, 196f.
55. ZHOU, SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab* 9(4): 310-322, 2008.