

## **Análise *in silico* do perfil farmacocinético e toxicológico do complexo tioglicolato de Zinco II [Zn(ATG)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]**

*In silico* analysis of the pharmacokinetic and toxicological profile of Zinc II thioglycolate complex [Zn(ATG)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]

Análisis *in silico* del perfil farmacocinético y toxicológico del complejo de tioglicolato de Zinc II [Zn(ATG)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]

Recebido: 20/04/2022 | Revisado: 27/04/2022 | Aceito: 01/05/2022 | Publicado: 05/05/2022

### **Renata Batista dos Santos Pinheiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8618-7835>  
Universidade Brasil, Brasil  
E-mail: renatapersonal1@hotmail.com

### **Anilton Coelho da Costa Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8113-5879>  
Instituto Federal do Rio de Janeiro, Brasil  
Email: anilton.costa@ifrj.edu.br

### **Claudio Andrés Téllez Zepeda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6215-7781>  
Universidade Brasil, Brasil  
E-mail: tellez.ca@gmail.com

### **Laurita dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6363-6837>  
Universidade Brasil, Brasil  
E-mail: laurita.santos@universidadebrasil.edu.br

### **Liliane Pereira Pinto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7538-8511>  
Centro Universitário de Itajubá, Brasil  
E-mail: liliane.fisio@hotmail.com

### **Otávio Versiane Cabral**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1426-4176>  
Instituto Federal do Rio de Janeiro, Brasil  
E-mail: otavio.cabral@ifrj.edu.br

### **Claudio Alberto Téllez Soto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7062-1863>  
Universidade Brasil, Brasil  
E-mail: cayotellez@gmail.com

### **Resumo**

A presente pesquisa teve o objetivo de realizar uma análise farmacocinética e toxicológica *in silico* do complexo Tioglicolato de Zinco II [Zn(ATG)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]. Trata-se de um estudo teórico-experimental em que foi realizado a síntese do [Zn(ATG)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] através do método gráfico utilizando o híbrido RHF/MP2:STO-3G, espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier e Raman (FT-IR, FT-Raman). Os cálculos computacionais utilizados para determinação do complexo foram realizados por meio dos softwares: HYPERCHEM, GAUSSIAN 03 e CHEMCRAFT 1.8. Para a análise farmacocinética e toxicológica, utilizou-se o servidor online PreADMET (2022), onde foi determinado as predições tendo como base a relação estrutura-atividade das moléculas. A análise farmacocinética do complexo [Zn(ATG)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] mostrou que o mesmo apresenta baixa absorção oral e na pele, na avaliação da toxicidade o complexo apresentou perfil mutagênico e tem risco médio inibitório do gene hERG. Desta forma, pode-se afirmar que a avaliação preliminar *in silico* das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas do complexo sugere possíveis limitações à distribuição do fármaco no organismo, sendo necessário mais estudos para utilização do [Zn(ATG)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] na produção de um novo medicamento.

**Palavras-chave:** Análisis *in silico*; Zinco; Farmacocinética.

### **Abstract**

The present research aimed to perform an *in silico* pharmacokinetic and toxicological analysis of the Zinc II Thioglycolate complex [Zn(ATG)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]. This is a theoretical-experimental study in which the synthesis of [Zn(ATG)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] was performed using the graphical method using the hybrid RHF/MP2:STO-3G, Infrared spectroscopy with Fourier Transform and Raman (FT-IR, FT-Raman). The computational calculations used to

determine the complex were performed using the following software: HYPERCHEM, GAUSSIAN 03 and CHEMCRAFT 1.8. For the pharmacokinetic and toxicological analysis, the online server PreADMET (2022) was used, where predictions were determined based on the structure-activity relationship of the molecules. The pharmacokinetic analysis of the complex  $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$  showed that it has low oral and skin absorption, in the assessment of toxicity the complex showed a mutagenic profile and has a medium inhibitory risk of the hERG gene. Thus, it can be affirmed that the preliminary *in silico* evaluation of the pharmacokinetic and toxicological properties of the complex suggests possible limitations to the distribution of the drug in the body, being necessary more studies for the use of  $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$  in the production of a new drug.

**Keywords:** *In silico* analysis; Zinc; Pharmacokinetics.

### Resumen

La presente investigación tuvo como objetivo realizar un análisis farmacocinético y toxicológico *in silico* del complejo de tioglicolato de zinc II  $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ . Se trata de un estudio teórico-experimental en el que se realizó la síntesis de  $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$  por el método gráfico utilizando el híbrido RHF/MP2:STO-3G, espectroscopia infrarroja con transformada de Fournier y Raman (FT-IR, FT-Raman). Los cálculos computacionales utilizados para la determinación del complejo se realizaron utilizando el software: HYPERCHEM, GAUSSIAN 03 CHEMCRAFT 1.8 para el análisis farmacocinético y toxicológico se utilizó el servidor online Pre ADMET (2022) donde se determinaron las predicciones basadas en la relación estructura-actividad de las moléculas. El análisis farmacocinético del complejo mostró un perfil mutagénico y un riesgo medio de inhibición del gen hERG. Así, se puede afirmar que la evaluación preliminar *in silico* de las propiedades farmacocinéticas y toxicológicas del complejo sugiere posibles limitaciones a la distribución del fármaco en el organismo, siendo necesarios estudios adicionales para el uso de  $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$  en la producción de un nuevo fármaco.

**Palabras clave:** Análisis *in silico*; Zinc; Farmacocinética.

## 1. Introdução

A avaliação *in silico* é um método de simulação computacional que auxilia na escolha de compostos que acarretam bons resultados acerca das análises pré-clínica. Retrata um avanço nas pesquisas que envolvem produção de novos fármacos, tendo em vista a capacidade de realizar uma triagem inicial, destacando a viabilidade da molécula quanto a sua estrutura química e redução da necessidade de análises *in vitro* e *in vivo* (Šmelcerovic et al., 2017).

A farmacocinética estuda o que o corpo faz com a droga, compreendendo os processos de absorção, distribuição e eliminação (Roberts et al., 2016). A inserção de um novo medicamento no mercado pode ser demorada e dispendiosa até que se prove sua eficácia e segurança. O desenvolvimento de abordagens *in silico* otimiza o tempo e os gastos necessários para trazer um medicamento para o mercado. Tornando os perfis de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) previsíveis, resultando em um processo rápido de descoberta de medicamentos (Dirar et al., 2016).

O ácido tioglicólico (ATG) é um dos representantes da classe dos tioglicolatos, cujas substâncias são, há muito tempo, utilizadas na indústria cosmética, como por exemplo, depilatórios corporais, alisantes e colorantes capilares (Burnett et al., 2009). Ele também contribui para a descamação da melanina na camada córnea, é indicado nas hiperpigmentações por insuficiência venosa (Kede & Sabatovich, 2009).

Os minerais são essenciais para a saúde, já que auxiliam na atividade de muitas enzimas. Na indústria farmacêutica, os minerais enquadram-se como excipiente ou substância ativa da fórmula farmacêutica, podendo ser usados na prevenção e tratamento de diversas patologias, neste último caso. Como excipiente numa formulação o mineral não apresenta benefícios intrínsecos para a saúde, sendo utilizado como transportador de substâncias ativas, podem, no entanto, influenciar a no processo de absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação da substância (Élder et al., 2016).

O zinco (Zn) é um mineral essencial com inúmeras funções fisiológicas, enzimáticas e estruturais importantes. Para além disto, uma grande variedade de produtos cosméticos (hidratantes, batons, loções, cremes entre outros) utilizam compostos de zinco, pois estes ajudam na aderência dos mesmos à pele, na cicatrização de feridas (mantêm as feridas húmidas e limpas) e na proteção solar. São também utilizados no tratamento da acne, de infeções fúngicas e da caspa (presença em shampoos) e nos desodorizantes (Kogan et al., 2017).

Tanto o ATG como o zinco possuem ampla utilização na indústria de cosméticos. Desta forma, estudos com a formação de um composto associando esses dois elementos pode trazer novas perspectivas para utilização farmacêutica, podendo elucidar se a ligação do ATG ao zinco resultará em um complexo promissor para a área da cosmetologia. Neste sentido, a síntese de complexos de coordenação oferece novas perspectivas de aplicações, inclusive farmacêuticas, devido à grande variedade estrutural de seus compostos e pelas inúmeras possibilidades de interações (Matos, 2021).

Os elementos metálicos são componentes essenciais para o bom funcionamento do organismo humano, participando de processos bioquímicos fundamentais. Dentro da Química de Coordenação os elementos de transição têm um papel importante, participam como centros metálicos em complexos. Elementos de transição presentes em complexos podem acelerar a ação de fármacos. Tais investigações são necessárias para elucidar os mecanismos de atuação e no desenvolvimento de fármacos mais eficientes, com menos efeitos colaterais.

A realização de análises *in silico* são de grande importância para o processo de descoberta de novos fármacos, uma vez que podem produzir resultados preliminares bastante importantes no processo de triagem de moléculas candidatas a fármaco (Sousa et al., 2020). Diante disto, o presente estudo teve o objetivo de realizar uma análise farmacocinética e toxicológica *in silico* do complexo tioglicolato de ZnII [Zn(ATG)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>].

## 2. Metodologia

Este estudo é do tipo teórico-experimental, onde foi testado o uso do ácido tioglicólico como ligante na formação de complexos químicos com o zinco e em seguida realizado uma análise *in silico* da farmacocinética e toxicidade do complexo desenvolvido.

### 2.1 Síntese dos compostos de Zn com Ácido Tioglicólico

A síntese do complexo de Zn (II) foi realizada utilizando 5 mmoles de cloreto de zinco transferidos para uma grelha de porcelana adicionando uma solução de 5 mmoles de ácido tioglicólico, com pH previamente ajustado para 5,0 com hidróxido de sódio sólido (microesferas). Após uma mistura completa dos compostos, a cápsula foi aquecida a 60 C° por 5 horas, para completar a reação e reduzir o volume de água. Quando à temperatura ambiente, a cápsula foi resfriada por 24 horas a 4 C°. O sólido formado foi separado e lavado com água gelada em pequenas porções. Após secagem em dessecador sob ácido sulfúrico concentrado, o produto foi macerado e armazenado em recipiente com cartucho de cloreto de cálcio e após aproximadamente duas semanas toda a umidade havia sido perdida (Versiane, 2005).

### 2.2 Reagentes e Solventes

Foram utilizados como reagentes sem maior purificação: Cloreto de Zinco (II) PA-ACS, Hidróxido de Sódio PA-ACS, Etanol PA-ACS, Metanol PA-ACS, Acetona PA-ACS, Éter Etilico PA-ACS e Solução aquosa de Ácido Tio glicólico PA-ACS diluído à 70% (m/m) em água.

### 2.3 Espectro Vibracional Experimental

Os espectros de Infra Vermelho (IV) foram obtidos à temperatura ambiente com um espectrofotômetro FT-IR 400 Perkin-Elmer, na região espectral entre 4000 e 370 cm<sup>-1</sup>, colocando uma quantidade mínima do pó cristalino no cristal ATR. Os espectros foram registrados com resolução de 4 cm<sup>-1</sup>, velocidade de espelho de 0,2 cm<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> e 120 varreduras. Os espectros Raman das amostras sólidas foram obtidos à temperatura ambiente com um Espectrômetro Bruker (modelo RFS 100/S) equipado com um laser Nd:YAG de 1064 nm como fonte de excitação. Os parâmetros de aquisição foram: 500 mW para potência do laser, resolução espectral de 4 cm<sup>-1</sup>, ganho de sinal de 1.200 varreduras e 7,0 mm para ajuste de abertura.

## 2.4 Análise Farmacocinética e Toxicológica *in silico*

A análise farmacocinética e toxicológica foi realizada pelo servidor online PreADMET (2022) que é mantido pela Universidade de Seu na Coreia do Sul e está disponível em (<https://preadmet.bmdrc.kr/>).

## 2.5 Cálculos

Para os cálculos computacionais foram utilizados os seguintes softwares: HYPERCHEM, que foi utilizado para determinar a estrutura geométrica do composto, por métodos de mecânica molecular, semiempíricos e procedimentos ab initio. GAUSSIAN 03, onde foram realizados os cálculos de mecânica quântica, estrutura molecular e espectros vibracionais, e o CHEMCRAFT 1.8, que permite a visualização dos resultados.

Para o cálculo dos espectros vibracionais, utilizou-se o híbrido RHF/MP2 com conjunto de bases STO-3G. Estes cálculos estruturais teóricos forneceram os parâmetros estruturais que foram usados para obter os espectros vibracionais dos complexos de Zn (II), realizados em um computador Intel® Core™ i5 (1,80 GHz) com 4 GB de RAM.

## 3. Resultados e Discussão

O ânion do complexo  $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$  se precipitou no processo de síntese como pó cristalino, o que inviabilizou a determinação de sua estrutura por raio-X. Desta forma, a fim de se obter e confirmar sua estrutura geométrica, optou-se pelo método misto teórico-experimental, um procedimento baseado na teoria do funcional de densidade (DFT) juntamente com os espectros experimentais no infravermelho e Raman do ânion complexo. Os valores encontrados na teoria e no experimento confirmam a estrutura proposta para o complexo.

A determinação da estrutura deste complexo foi feita escolhendo-se entre três modelos diferentes:  $[M(ATG)]$ ,  $[M(ATG)_3]$  e  $[M(ATG)_2(OH_2)_2]$ , com  $M = Zn$ . Como o número de bandas ultrapassou  $3n-6 = 18$  correspondentes à estrutura  $[M(ATG)]$ , este modelo foi excluído.

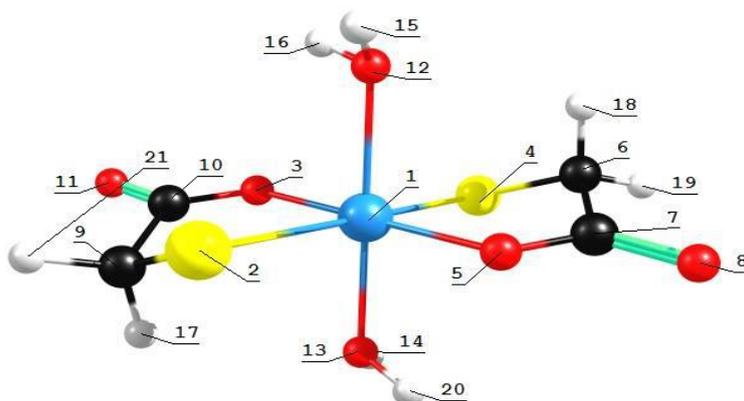
A decisão entre as duas estruturas restantes foi feita através da observação das bandas ativas nos espectros FT-IR e FT-Raman nas regiões entre  $3600-2500\text{ cm}^{-1}$  e  $1800-1500\text{ cm}^{-1}$ . Na primeira região, as bandas de estiramento OH da água de coordenação, e as bandas de estiramentos CH do grupo  $-CH_2$  estão presentes em ambos os complexos, na segunda região, as variações angulares H-O-H e as vibrações da carbonila estão no perfil das bandas. Este perfil não se enquadrava na proposta estrutural  $[M(ATG)_3]$ , já que nele não contém nenhuma molécula de água, sendo o mesmo excluído.

Os espectros calculados e experimentais confirmaram a hipótese estrutural considerando dois ATG (ácido tioglicólico) com duas moléculas de água na esfera de coordenação do átomo central. A confirmação das estruturas propostas foi feita pelo método teórico experimental, colocando as geometrias estruturais propostas como base de cálculo e determinando os espectros teóricos, cujos resultados foram comparados com os espectros vibracionais experimentais, obtendo-se uma excelente concordância. No procedimento de cálculo, utilizou-se o funcional RHF/MP2 com base STO-3G.

Referente às síntese do complexo Zn(II) tendo como ligante o ácido tioglicólico, resultados semelhantes foram encontrados por Ohashi et al. (1970), onde eles relataram uma série de complexos de Cu(II) hidratados e anidros com derivados de ácido tioglicólico com grupos químicos metil, etil e isopropil. Em todos os casos, assumiu-se que, nas estruturas moleculares, o Cu(II) coordena com dois ligantes ATG e duas moléculas de água.

Na Figura 1 está ilustrada estrutura calculada para o complexo  $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$

**Figura 1** - Estruturas calculadas pelo RHF/MP2: STO-3G para  $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$



Legenda de cores onde estão representados os átomos: Azul=zinco; vermelho=oxigênio; branco=hidrogênio; amarelo=enxofre; preto=carbono. Fonte: Autores.

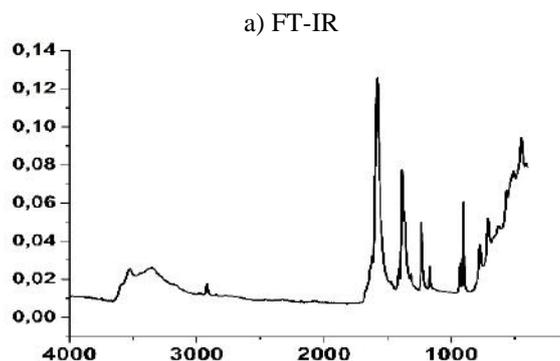
Através dos cálculos computacionais se obtiveram as figuras acima, onde se observa o átomo central de Zn ligado a dois grupos de ATG no eixo horizontal e duas moléculas de água no eixo vertical. Os dois grupos de ATG se unem ao átomo central do Zn através do Enxofre e do oxigênio.

Soliman et al. (2010) relataram a utilidade do ácido tioglicólico como agente complexante para íons Cu (II), Zn(II) e Hg(II) de amostras de água do mar natural usando sílica gel (SG) como matriz. Os autores concluíram que os metais fazem ligações com os grupos  $-C=O$  e  $-SH$  na razão metal-ligante 1:1. Neste estudo a razão metal ligante foi 2:1.

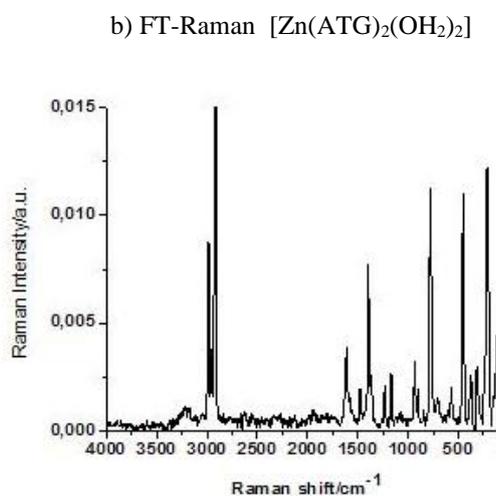
Michaelis & Schubert (1930) descobriram que o núcleo complexo dos compostos de cobalto consistia em duas moléculas de ácido tioglicólico distribuídas ao redor do átomo de cobalto. A estrutura foi descrita como o átomo de cobalto formando uma ponte O e uma ponte OH dupla. Em ambos os casos, o átomo de cobalto coordena com dois grupos  $-SH$  e dois átomos de enxofre desprotonados.

Os espectros de Infra Vermelho com Transformada de Fourier e Raman podem ser observados na Figura 2.

**Figura 2** - Espectro Infra Vermelho (FT-IR) e Raman (Far FT-IR) do complexo  $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$ .



Eixo X: Número de ondas/cm<sup>-1</sup>. Eixo Y: Absorção. Fonte: Autores.



Eixo X: Número de ondas/cm<sup>-1</sup>. Eixo Y: Intensidade. Fonte: Autores.

Para o cálculo dos espectros vibracionais, utilizou-se o híbrido RHF/MP2 com conjunto de bases STO-3G para o complexo Zn(II). A estequiometria do complexo corresponde à fórmula bruta  $\text{C}_4\text{H}_8\text{MnO}_6\text{S}_2$  ( $\text{M} = \text{Zn}$ ) com 57 graus de liberdade. De acordo com as geometrias, os complexos pertencem ao grupo de pontos  $\text{C}_1$ . O ajuste linear entre espectros experimentais calculados resulta nos seguintes valores para o complexo Zn(II): O  $r = 0,99984$  de Pearson e o Adj. R-quadrado foi igual a 0,99967. Estes valores mostram uma boa concordância entre os números de ondas experimentais e de cálculo, e indicam que a estrutura utilizada do complexo de tioglicolato de Zn(II) foi a correta para determinar o espectro de calculado.

No processo de descoberta de drogas, muitos procedimentos falham devido a deficiências em relação às propriedades farmacocinéticas e de toxicidade dos compostos. Assim, os estudos preliminares de ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) e Tox (toxicidade) são pertinentes na medida em que permitem identificar potenciais falhas nas fases de desenvolvimento subsequentes. Para realizar as previsões *in silico* de ADME e Tox para o composto  $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$  foi utilizado o servidor online PreADMET (PREADMET, 2022).

No Quadro 1 observa-se o perfil de ADME do complexo  $[\text{Zn}(\text{ATG})_2(\text{OH}_2)_2]$

**Quadro 1:** Parâmetros de ADME do complexo  $[Zn(ATG)_2(OH)_2]$ .

Parâmetro avaliado	Valor Calculado
BBB	0,0770989
HIA (%)	59,4
Caco-2 (nm/s)	0,993865
log K <sub>p</sub> (cm/h)	-3,64993
PPB (%)	100
Glico proteína P	Não inibidor

Fonte: Autores.

O primeiro parâmetro descrito no Quadro 1 se refere ao BBB (*blood-brainbarrier*), que é utilizado para avaliar a permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE), esta é considerada como a mais significativa barreira para limitar e restringir a passagem de substâncias da corrente sanguínea para o cérebro e isto se dá devido a sua alta impenetrabilidade e seletividade (Bastos et al., 2020). Em relação à substância atravessar ou não a BHE, utiliza-se os seguintes critérios de classificação: atravessa livremente a BHE  $>2,0$ , atravessa de forma moderada a BHE  $2,0-0,1$  e atravessa de forma reduzida ou não atravessa  $<0,1$  (Yazdanian et al., 1998).

O valor do BBB do complexo  $[Zn(ATG)_2(OH)_2]$  foi de 0,0770989, indicando que ele atravessa de forma reduzida ou não atravessa a BHE, não sendo ativo sistema nervoso central (SNC). Os medicamentos que atravessam a BHE livremente são possivelmente os melhores para minimizar ou debelar manifestações no SNC, no entanto, aqueles que são classificados como de passagem de forma reduzida ou nula são considerados mais seguros quando se trata de efeitos no SNC, visto que o ideal seja que o fármaco não atravesse a BHE tão facilmente, uma vez que essa travessia pode ocasionar o aparecimento de efeitos e manifestações no SNC (Felice et al., 2020) Neste sentido, só é interessante o fármaco ultrapassar a BHE se o objetivo deste for tratar algum problema neurológico.

O HIA (*human intestinal absorption*) é um importante indicador de absorção intestinal do fármaco. A avaliação do HIA é realizada seguindo os seguintes valores de absorção: 0 a 20% baixa absorção, 20 a 70% absorção moderada e 70 a 100% alta absorção (Yakaiah et al., 2015). O valor do HIA do complexo  $[Zn(ATG)_2(OH)_2]$  foi de 59,4% indicando absorção intestinal moderada. O valor ideal do HIA de um fármaco dependerá de sua finalidade farmacêutica e, deve ser produzido de acordo com a necessidade da doença estudada (Dolabela et al., 2018). Para medicamentos administrados pela via oral, o ideal é que ele tenha uma boa absorção intestinal.

Outro parâmetro utilizado para verificar a absorção intestinal de drogas e outros compostos é o Caco-2, que é representado por células oriundas de adenocarcinoma de cólon humano (intestino grosso) e possuem a capacidade de diferenciar-se em enterócitos absorvendo e transportando moléculas para diversas partes do corpo (Dolabela et al., 2018). Estudos com células Caco-2 têm sido amplamente utilizados na triagem experimental de permeabilidade intestinal de fármacos e para prever a absorção in vivo. A classificação quanto à permeabilidade em células Caco-2 é classificada como: alta permeabilidade para valores  $> 70$  nm/sec, média permeabilidade de 4-70 nm/sec e baixa permeabilidade para valores  $< 4$  nm/sec (Dolabela et al., 2018). Neste estudo a permeabilidade celular in vitro Caco-2 foi de 0,993865 nm/sec, o que representa baixa absorção oral.

O coeficiente de permeabilidade da pele ( $K_p$ ) é um parâmetro importante que auxilia na avaliação da permeabilidade epidérmica de um composto. Este parâmetro está relacionado a absorção sistêmica de drogas após a administração transdérmica (Sobanska et al., 2021). Na descoberta por fármacos, ou cosméticos a serem utilizados na pele, é importante avaliar sua permeabilidade, ou seja, a taxa de penetração de uma molécula no estrato córneo, para determinar o potencial de

criação de uma forma de liberação transdérmica de drogas. Considera-se que uma molécula penetrará na pele no valor de log  $K_p$  superior a -2,5 cm/h (Awadelkareem et al., 2022). O valor do log  $K_p$  de permeabilidade cutânea encontrado neste estudo foi negativo de -3,64993 cm/h, sugerindo baixa absorção pele, o que limita a utilização do complexo na cosmetologia.

A ligação às proteínas plasmáticas (PPB, do inglês, *Plasma Protein Binding*) possui papel central no transporte de fármacos no organismo humano, afetando de forma significativa a distribuição, e conseqüentemente, os efeitos farmacológicos e toxicológicos. A PPB é uma medida da afinidade do fármaco pelas proteínas do plasma, sendo que somente a fração não-ligada é capaz de percorrer os diversos compartimentos biológicos e se tornar disponível para interações com o receptor alvo (Moda, 2011).

As drogas são transportadas para os seus sítios de ação, sofrem biotransformação e sofrem excreção, normalmente, ligadas a proteínas plasmáticas ou a hemácias. Somente a droga livre pode exercer sua ação. Portanto, a resposta terapêutica de uma droga é dependente da porcentagem da droga livre. E quanto maior for a capacidade de se manter livre, menor será o tempo de meia vida desse fármaco, sendo necessário, pois, diminuir os intervalos de administração dessa droga (Hilal-Dandan & Brunton, 2015).

A PPB está elevada quando for > 90% e moderada a baixa < 90% (Brandão et al., 2020). Neste estudo o valor encontrado para este parâmetro foi de 100%, o que em tese, não seria um bom resultado, já que para exercer sua ação a droga precisa estar livre, porém abre espaço para utilização com outros fármacos que possuem grande afinidade, e por meio da competição o fármaco perderia e ficaria mais na porção livre e aumentaria sua biodisponibilidade (Santana et al., 2020).

Os fármacos que não se ligam muito as proteínas plasmáticas possuem um maior difusão para os tecidos, possuindo alto nível de ligação ao alvo farmacológico, no entanto, possuem alta taxa de eliminação, acontecendo o contrário com os fármacos que se ligam muito as proteínas plasmáticas, que possuem uma menor taxa de eliminação, assim a coadministração de dois ou mais fármacos que ambos se ligam altamente as proteínas plasmáticas pode resultar em uma concentração plasmática da forma livre de um ou de ambos mais alta que o esperado, isto se deve ao fato desses fármacos competirem pelo mesmo sítio de ligação as proteínas plasmáticas, o que pode gerar efeitos terapêuticos ou tóxicos maiores (Golan et al., 2017).

A glicoproteína P (Gp-P) é uma proteína transportadora responsável pelo efluxo de substâncias do meio intracelular para o meio extracelular, ela tem a função de impedir a entrada de fármacos na célula ou promover a eliminação dos mesmos, dependendo da sua localização. Ela tem um papel fundamental na proteção do organismo contra xenobióticos, pois utiliza a energia da hidrólise de moléculas de ATP para promover o efluxo de moléculas prejudiciais ao organismo através da membrana das células, protegendo-as assim de possíveis danos (Carreño, 2015).

A Gp-P apresenta assim um papel fundamental na cinética de absorção e distribuição de múltiplos fármacos utilizados na prática clínica. Neste estudo, o composto sintetizado não é inibidor da Gp-P, evidenciando que ele pode causar impedimento do efluxo do fármaco depois que de absorvido (Bastos et al., 2020). A respeito disto, König et al. (2013) destacam que a indução da expressão da Gp-P tem sido associada a uma diminuição da biodisponibilidade de outras drogas, enquanto o uso de inibidores desta bomba de efluxo leva ao aumento dos níveis plasmáticos.

Para avaliação de toxicidade do composto foram realizados os testes de Ames, carcinógeno animal e inibição do gene hERG. O teste de Ames consiste em ensaio bacteriano, onde se utiliza a cepa *Salmonella typhimurium* (TA100 e TA1535) afim de avaliar a mutagenicidade de algum composto (Miranda et al., 2021). Este teste é capaz de detectar mutações no material genético envolvido na síntese do aminoácido histidina (Kauffmann et al., 2020). Neste estudo o teste de Ames do composto indicou que o mesmo é mutagênico, o que não é interessante, pois, a obtenção de um resultado positivo pelo teste de Ames, durante a fase de ensaios pré-clínicos, representa um obstáculo significativo, uma vez que pode indicar que a amostra analisada apresenta potencial carcinogênico (Corvi & Madia, 2017).

O complexo estudado apresentou risco médio de inibição do gene hERG, o que sugere possíveis efeitos prejudiciais nos canais de íons de potássio. O gene humano relacionado ao éter-a-go-go (hERG) codifica a subunidade  $\alpha$  do canal de potássio que é responsável pela corrente subjacente à repolarização do miócito. Logo, o bloqueio farmacológico do canal hERG gera uma repolarização lenta, portanto, um prolongamento do potencial de ação e aumento no intervalo QT pode ocasionar arritmias e insuficiência cardíaca (Alves et al., 2018). Fármacos que inibem este gene pode levar a um prolongamento do intervalo QT implicando em danos cardíacos. Para evitar esses efeitos adversos, determinar a previsão de um candidato a medicamento com capacidade de inibir hERG é essencial (Hanser et al., 2019).

Existem poucos estudos utilizando complexos químicos utilizando o ATG como ligante, a maioria dos estudos tratam do uso deste ácido de forma isolada. Tulli & Izzo (2001) relataram que as substâncias da classe dos tioglicolatos podem manifestar capacidade de irritação e sensibilização cutâneas. Em ratos, provou-se que, seguramente, essas substâncias não apresentam perfil mutagênico, carcinogênico, embriogênico e tóxico até a dose 100mg/kg/dia. Seguramente, o uso tópico cosmético ocasional do ácido tioglicólico pode chegar à concentração máxima de 15,4% (Burnett et al., 2009).

Os compostos de Zn usados em produtos para cuidados com a pele são geralmente sais, complexos coordenados ou como o óxido de zinco. Eles são amplamente utilizados em formulações cosméticas e são frequentemente incluídos como ingredientes ativos ou de suporte em uma ampla gama de formulações. A contínua popularidade dos cosméticos, que são baseados em compostos de Zn, atesta suas excelentes propriedades biológicas e boa tolerância da pele. Duas das propriedades mais importantes oferecidas pelos compostos de Zn são seus efeitos antimicrobianos e antioxidantes, que permitem o tratamento de doenças da pele, incluindo acne, caspa, dermatite, psoríase, eczema ou assaduras. As propriedades antiacne, antiodor e anticaspa são derivadas de sua atividade antimicrobiana, enquanto as propriedades anti-inflamatórias, anti-pigmentação, protetores solares de seu potencial antioxidante. Por sua vez, estas últimas propriedades combinam-se com a atividade antienvhecimento (Abendrot & Kalinowska-Lis, 2018).

Apesar da utilização do Zn e ATG na cosmetologia o composto formado por ambos não apresentou resultados favoráveis em sua triagem inicial *in silico*.

#### 4. Conclusão

Neste estudo foram realizadas as sínteses dos complexos  $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ . Os espectros calculados e experimentais confirmaram a hipótese estrutural considerando dois ATG (ácido tioglicólico) com duas moléculas de água na esfera de coordenação do átomo central. Em relação análise *in silico* da farmacocinética, o complexo desenvolvido tem baixa absorção oral e na pele e mostrou um perfil de toxicidade não favorável, sugerindo desta forma, possíveis limitações à distribuição do fármaco no organismo.

O ATG possui uma vasta utilização na cosmetologia, o zinco por suas propriedades antioxidantes também tem sido bastante empregado nesta área, no entanto a utilização farmacológica do composto ligando o Zinco e ATG não se mostrou promissora através da triagem *in silico*, neste sentido sugere-se que mais estudos sejam realizados, utilizando modelos *in vitro* para melhor avaliação do potencial farmacológico do  $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$ .

Os modelos de previsão de toxicidade de fármacos *in silico* têm tido avanços significativos nos últimos anos. No entanto devido ao risco de falsos positivos e falsos negativos, recomenda-se a utilização da continuidade da avaliação da farmacocinética do  $[Zn(ATG)_2(OH_2)_2]$  em modelos *in vitro* para obtenção de resultados mais fidedignos.

#### Referências

Abendrot, M., & Kalinowska-Lis, U. (2018). Zinc-containing compounds for personal care applications. *International journal of cosmetic science*, 40(4), 319-327.

Alves, V. M., Braga, R. C., & Andrade, C. H. (2018). Computational approaches for predicting hERG activity. *Computational Toxicology: Risk Assessment for Chemicals*, 69-91.

Awadelkareem, A. M., Al-Shammari, E., Elkhalfifa, A. E. O., Adnan, M., Siddiqui, A. J., Snoussi, M., Ashraf, S. A. (2022). Phytochemical and In Silico ADME/Tox Analysis of *Eruca sativa* Extract with Antioxidant, Antibacterial and Anticancer Potential against Caco-2 and HCT-116 Colorectal Carcinoma Cell Lines. *Molécules*, 27 (4), 1409.

Bastos, K. Z. C., Cortêz, A. H. da S., Cortêz, T. H. C., Pinto, I. S., & Sousa, J. A. de. (2020). In silico analysis of the pharmacokinetic and toxicological profile of drugs in research for the treatment of COVID-19. *Research, Society and Development*, 9(11), e529119450.

Brandão, D. L. do N., Martins, H. P. dos S., Tomaz, J. M. O., Ferreira, G. G., Ramos, H. O., Percário, S., & Dolabela, M. F. (2020). In silico study of diperpens isolated from *Portulaca pilosa* L and their correlation with ethnobotanical studies. *Research, Society and Development*, 9(11), e99491110635.

Burnett, C. L., Bergfeld, W. F., Belsito, D. V., Klaassen, C. D., Marks, J. G., Shank, R. C., Andersen, F. A. (2009). Final amended report on the safety assessment of ammonium thioglycolate, butyl thioglycolate, calcium thioglycolate, ethanolamine thioglycolate, ethyl thioglycolate, glyceryl thioglycolate, isooctyl thioglycolate, isopropyl thioglycolate, magnesium thioglycolate, methyl thioglycolate, potassium thioglycolate, sodium thioglycolate, and thioglycolic acid. *International journal of toxicology*, 28(4 suppl), 68-133.

Carreño, F. O. (2015). *Avaliação farmacocinética da quetiapina nanoencapsulada: modelo para estudo de delivery cerebral através de um nanocarreador polimérico*. (Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

Corvi, R., Madia, F. (2017). In vitro genotoxicity testing—Can the performance be enhanced? *Food and Chemical Toxicology*, 106, 600-608.

Dirar, A. I., Waddad, A. Y., Mohamed, M. A., Mohamed, M. S., Osman, W. J., Mohammed, M. S., Elbadawi, M. A. A., & Hamdoun, S. (2016). In silico pharmacokinetics and molecular docking of three leads isolated from *tarconanthus camphoratus* L. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(5), 71-77.

Dolabela, M. F., Silva, A. R. P. D., Ohashi, L. H., Bastos, M. L. C., Silva, M. C. M. D., & Vale, V. V. (2018). Estudo in silico das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. *Revista Fitos*, 12(3), 227-242.

Élder, D. P., Kuentz, M., & Holm, R. (2016). Pharmaceutical exceptions – quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87, 88-99.

Felice, F. G. de., Moll, F. T., Moll, J., Munoz, D. P. & Ferreira, S T. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends in Neurosciences*, 43(6), 355-357.

Golan, D. E., Tashjian Jr, A. H., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (2017). *Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Hanser, T., Steinmetz, F. P., Plante, J., Rippmann, F., & Krier, M. (2019). Avoiding hERG-liability in drug design via synergetic combinations of different (Q) SAR methodologies and data sources: a case study in an industrial setting. *Journal of cheminformatics*, 11(1), 1-13.

Herédi-Szabó, K., Palm, J. E., Andersson, T. B., Pál, Á., Méhn, D., Fekete, Z., & Krajcsi, P. (2013). A P-gp vesicular transport inhibition assay—Optimization and validation for drug–drug interaction testing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(4), 773-781.

Hilal-Dandan, R., & Brunton, L. (2015). *Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman*. (2a ed.) AMGH Editora.

Kauffmann, K., Gremm, L., Brendt, J., Schiw, A., Bluhm, K., Hollert, H. & Büchs, J. (2020). Alternative type of Ames test allows for dynamics mutagenicity detection by online monitoring of respiration activity. *Science of The Total Environment*, 726, 137862.

Kede, M. P. V., & Sabatovich, O. (2009). *Dermatologia estetica*. Atheneu.

Kogan, S., Sood, A., & Garnick, M. (2017). Zinc and Wound Healing: A Review of Zinc Physiology and Clinical Applications. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 29(4), 102-106.

König, J., Müller, F. & Fromm, M. F. (2013) Transporters and Drug-Drug Interactions: Important Determinants of Drug Disposition and Effects. *Pharmacological Rev.*, 65, 944-966.

Matos, L. N. (2021). *Síntese e caracterização de compostos de coordenação do Ciprofibrato com Ca (II), Fe (II) e Ni (II)*. (Tese de Doutorado em Química), Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

Michaelis, L., & Schubert, M. P. (1930). Complexos de cobalto de ácido tioglicólico. *Journal of the American Chemical Society*, 52(11), 4418-4426.

Miranda, C. C. S., Salazar, V. A. C., & Brito, M. D. R. M. de (2021). Avaliação in silico da atividade antifúngica de compostos sulfurados apresenta na *Petiveria alliacea* L. *Revista de Casos e Consultoria*, 12(1), e25546-e25546.

Moda, T. L. (2011). *Modelagem In silico de propriedades farmacocinéticas para a avaliação de candidatos a novos fármacos*. (Tese de Doutorado em Física). Universidade de São Paulo, São Paulo.

Ohashi, Y., Saburo, N., & Hanazaki, I. (1970), *Bull. Chem. Soc. Japan*, 9(11), 43.

PreADMED (2022). *PreADMED Citation Statistics by Year*. <https://preadmet.bm drc.kr/>.

Roberts, J. A., Taccone, F. S., & Lipman, J. (2016). Understanding PK/PD. *Intensive care medicine*, 42(11), 1797-1800.

Santana, L. E. G. de S., Miranda, I. K. I., & Sousa, J. (2020). Análise in silico da farmacocinética, farmacodinâmica e toxicidade de dois compostos isolados da *Moringa oleifera*. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 9(11), e81991110469.

Šmelcerovic, A., Tomovic, K., Šmelcerovic, Ž., Petronijevic, Ž., Kocik, G., Tomasic, T., Jakopin, Z., & Anderluh, M. (2017). Xanthine oxidase inhibitors beyond allopurinol and febuxostat; an overview and selection of potential leads based on in silico calculate edphysico-chemicalproperties, predicted pharmacokinetics and toxicity. *Europe an journal of medicinal chemistry*, 135, 491-516.

Sobanska, A. W. W., Robertson, J., & Brzezińska, E. (2021). RP-18 TLC *Chromatographic* and Computational Study of Skin Permeability of Steroids. *Pharmaceuticals*, 14(7), 600.

Soliman, E. M., Mahmoud, M. E. & Ahmed, S. A. (2010). Reatividade do ácido tioglicólico fisicamente e quimicamente ligado ao gel de sílica como novos extratores seletivos de fase sólida para a remoção de íons de metais pesados em amostras naturais de água. *International Journal of Environmental & Analytical Chemistry*, 82(6), 403-413.

Sousa, G. A., de Oliveira Martins, I. V., Pimentel, V. D., & Sousa, J. A. (2020). Análise in silico da farmacodinâmica, farmacocinética e toxicidade de dois compostos isolados da *Actinidia deliciosa* para investigação do seu potencial anti-hiperlipêmico. *Research, Society and Development*, 9(7), e790974679.

Tullii, R., & Izzo, M. (2001). El papel del ácido tioglicólico en las pigmentaciones férricas. *Rev. panam. flebol. linfol*, 57-63.

Versiane O.C. (2005). *Metodologia de síntese e caracterização de compostos de interesse biológico*. (Tese de Doutorado em Química). Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Yakaiah, C., Sneha, T., Shalini, T., Srinivas, C., Anand, K. D., Niranjana, K. A., Srinivas. K. V. N. S., Sarfaraz. A., Kotes. K. J., Feroz. K., & Ashok. T., P. G. (2015). Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 93, 564-573.

Yazdanian. M., Glynn. S. L, Wright. J. L., & Hawi. A. (1998). Correlating partitioning and Caco-2 cell permeability of structurally diverse small molecular weight compounds. *Pharm Res.*, 15(9), 1490-1494.