

Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do sesquiterpeno farnesol
Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of the major compound of of the
sesquiterpene farnesol

¹ Regina Célia da Silva; ² Aldenora Maria Ximenes Rodrigues; ³ Rita de Cássia Meneses de Oliveira

¹ Doutoranda em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) ; ² Doutora em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO); ³ Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (UFPB)

Endereço: Av. São Raimundo, 1206, bairro Piçarra, CEP 64.017-090, Teresina/PI

E-mail para contato: regina.dasilva@hotmail.com

ABSTRACT

The present work performed in silico studies to predict the pharmacokinetic and biological activities of farnesol. This substance is reported to have different pharmacological activities such as antimicrobial, antitumor and antioxidant effects, as well as actions in different body systems. Comparisons were made using SwissADME, and PASS online programs, which estimated the physicochemical characteristics. The results revealed that farnesol showed high intestinal absorption. Besides observing anti-inflammatory activity, focusing on the gastrointestinal system. The farnesol presents potential for a future oral drug because it has good gastrointestinal absorption, targeting inflammatory gastrointestinal diseases, such as gastric ulcer.

Keywords: Computational Study, Farnesol, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics.

INTRODUÇÃO

Farmacologicamente o Farnesol é um sesquiterpeno de propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e sem neurotoxicidade significativa (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2013). Sua estrutura química natural é conhecida por apresentar múltiplas funções, tais como a inibição de canais Ca²⁺, um importante alvo para drogas usadas na dor crônica (CLARK; PADILLA; DIONNE, 2016; SANTHANASABAPATHY et al., 2015).

Considerado como componente de óleo essencial de várias plantas, o Farnesol apresenta impactos positivos relatados em diferentes condições inflamatórias, como aterosclerose e asma alérgica. Dentre as funções do Farnesol está sua ação antioxidante, sendo classificado como um álcool sesquiterpeno acíclico hidrofóbico com potenciais efeitos anti-inflamatórios, anti-obesidade, hepatoprotetor e efeito cardiopata. (Wu, et al, 2021)

No entanto, o Farnesol é praticamente insolúvel em água, o que caracteriza o único limite de uso desta droga, que é a sua baixa lipossolubilidade. Isso direciona pesquisas em busca do melhoramento de sua solubilidade, taxas de dissolução e biodisponibilidade (SILVA et al., 2017).

O presente estudo teve por objetivo realizar os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do sesquiterpeno Farnesol por meio de estudos computacionais.

MÉTODOS

O estudo é do tipo experimental realizado a partir de análises computacionais (*in silico*), na qual a estrutura do farnesol foi obtida através do banco *Pubchem* e convertido em MDL MOLfiles para uso nos softwares. A predição computacional para a molécula foi realizada por meio dos softwares *on-line*: SwissADME® com obtenção dos resultados relativos de parâmetros físico-químicos e perfil farmacocinético da molécula e *PASSonline* para obtenção dos parâmetros sobre a bioatividade e aspectos toxicológicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os parâmetros físico-químicos, lipofilicidade e solubilidade do farnesol preditos pelos software SwissADME, destacam-se o PM de 222.37 g/mol, lipossolubilidade com média de 4,32 e hidrossolubilidade considerada intermediária.

A tab. 01 dispõe dos resultados relativos ao perfil farmacocinético analisado pelo *software SwissADME*.

Tabela 1: Perfil Farmacocinético do farnesol

Perfil farmacocinético	SwissADME
Absorção Gastrointestinal	Baixa
Permeante BBB	Sim
Substrato glicoproteína P	Não
Inibidor da CYP1A2	Sim
Inibidor da CYP2C19	Não
Inibidor da CYP2C9	Sim
Inibidor da CYP2D6	Não
Inibidor da CYP3A4	Não
Log Kp (permeação cutânea)	-3,81

Em relação à farmacocinética, o farnesol é predito com boa absorção tanto gastrointestinal quanto cutânea, sendo bem distribuído no organismo, especialmente com potencial de ultrapassar a barreira hematoencefálica, o que corrobora os potenciais farmacológicos em modelos de ansiedade e depressão (SHAHNOURI *et al.*, 2016), analgésico (SHAHNOURI *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2017) e efeitos neuroprotetores (SANTHANASABAPATHY e SUDHANDIRAN, 2015). Apresentou-se também com boa capacidade de metabolização, sendo inibidor de apenas duas isoformas do citocromo P450 (CYP1A2 e CYP2C9), o que é sugestivo de reduzida interação entre fármacos e possíveis eventos adversos.

Na tab. 02 encontram-se os resultados referentes às prováveis atividades farmacológicas do farnesol, bem como possíveis efeitos adversos preditos pelo *software PASS on-line*.

Tabela 2: Atividades farmacológicas e reações adversas previstas para o farnesol

Pa	Pi	Atividades farmacológicas
0,953	0,003	Protetor mucomembranoso
0,840	0,003	Inibidor da expressão de TNF
0,807	0,031	Tratamento de distúrbios fóbicos
0,770	0,004	Antiulcerativo
0,717	0,004	Inibidor da gastrina
		Reações adversas
0,951	0,002	Irritação na pele
0,925	0,005	Anemia
0,878	0,004	Hiperglicemia

Legenda: Pa – Probabilidade de ser ativo; Pi – Probabilidade de ser inativo.

Em relação a farmacodinâmica, a molécula apresentou-se com potencial anti-inflamatório com foco no sistema digestivo, além de ação sobre o Sistema Nervoso Central. As reações adversas previstas podem ser consideradas comuns, entretanto, necessitam de maior investigação toxicológica.

CONCLUSÃO

Os estudos computacionais apresentados sugerem que o farnesol apresenta potencial para um futuro fármaco de possível ação oral por apresentar boa absorção gastrointestinal, podendo ser aliado ou não a uma tecnologia farmacêutica que aprimore seu potencial farmacocinético direcionando-o a doenças gastrointestinais inflamatórias, tal como a úlcera gástrica.

REFERÊNCIAS

- COSTA, Adelaide Fernandes; SILVA, Livia do Carmo; AMARAL, Andre Correa. Farnesol: an approach on biofilms and nanotechnology. *Medical Mycology*, v. 59, outubro, 2021, p. 958–969.
- CLARK, G.T.; PADILLA, M.; DIONNE, R. Medication treatment efficacy and chronic orofacial pain. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.*, v. 28, p. 409-421, 2016.
- Mückter, E.; Lozoya, M.; Müller, A.; Weissig, V.; Nourbakhsh, M. Farnesol-Loaded Nanoliposomes Inhibit Inflammatory Gene Expression in Primary Human Skeletal Myoblasts. *Biology* 2022, 11, 701. <https://doi.org/10.3390/biology11050701>
- OLIVEIRA JUNIOR, W. M. et al. Farnesol: antinociceptive effect and histopathological analysis of the striatum and hippocampus of mice. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, v. 27, p. 419-426, 2013.
- SANTHANASABAPATHY, R. et al. Farnesol quells oxidative stress, reactive gliosis and inflammation during acrylamide-induced neurotoxicity: behavioral and biochemical evidence. *Neuroscience*, v. 308, p. 212-227, 2015.

SANTHANASABAPATHY, R.; SUDHANDIRAN, G. Farnesol attenuates lipopolysaccharide-induced neurodegeneration in Swiss albino mice by regulating intrinsic apoptotic cascade. **Brain Res.**, v. 1620, p. 42-56, 2015.

SHAHNOURI, M.; ABOUHOSSEINI, M. T.; ARAGHI, A. Neuropharmacological properties of farnesol in Murine model. **Iran J Vet Res**, v. 17, n. 4, p. 259-264, 2016.

SILVA, J.C.; ALCANTARA, L.F.M.; SOARES, J.M. Docking, characterization and investigation of β -cyclodextrin complexed with farnesol, an acyclic sesquiterpene alcohol, produces orofacial antinociceptive profile in experimental protocols. **Process Biochem**, v. 62, p. 193-204, 2017.

SILVA, F. V. et al. Beta-cyclodextrin enhanced gastroprotective effect of (-)-linalool, a monoterpene present in rosewood essential oil, in gastric lesion models. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, v.389, p. 1245-1251, 2016.

SILVA, J. C. et al. Docking, characterization and investigation of β -cyclodextrin complexed with farnesol, an acyclic sesquiterpene alcohol, produces orofacial antinociceptive profile in experimental protocols. *Process Biochemistry*, v. 62, p. 193–204, 2017.

Wu, Y.-C.; Chen, W.-Y.; Chen, C.-Y.; Lee, S.I.; Wang, Y.-W.; Huang, H.-H.; Kuo, S.-M. Farnesol-Loaded Liposomes Protect the Epidermis and Dermis from PM2.5-Induced Cutaneous Injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2021.