

## PREVISÃO *IN SILICO* DE EFEITOS TÓXICOLÓGICOS DE PLANTAS ORNAMENTAIS

Vitória Xavier Cabral<sup>1,\*</sup>; Helena Centeno Bastianello <sup>1</sup>; Eduarda Ponsati Viraque <sup>1</sup>; Geovana Domingues Jardim Soares <sup>1</sup>; Vitória Andrade Barcellos<sup>1</sup>; Sandro Moreira Tuerlinckx<sup>2</sup>

130

1, \* Graduanda de Medicina Veterinária, Centro Universitário da Região da Campanha – URCAMP  
vitoriaxc@hotmail.com

2 - Dr., Centro Universitário da Região da Campanha – URCAMP

A azaleia, a samambaia e o lírio-da-paz são plantas consideradas tóxicas para cães e gatos, causando transtornos e prejudicando a fisiologia dos animais. A intoxicação, aguda ou crônica, causada por plantas é difícil de ser diagnosticada. O presente estudo teve como objetivo comparar os princípios tóxicos entre as plantas azaléia, lírio-da-paz e samambaia e prever a toxicocinética e toxicodinâmica das mesmas pelo emprego de modelos computacionais. Para a realização do trabalho foram utilizadas as plataformas PUBCHEM e ADMETlab 2.0, e para o desenvolvimento dos gráficos utilizou-se as plataformas SWISSADME e mapa de calor através da PLOTLY TECHNOLOGIES. Com base nos resultados obtidos, a andromedotoxina é absorvida pelo trato gastrointestinal, porém não ultrapassa a barreira hematoencefálica. Enquanto que o ptaquilosídeo ultrapassa a barreira hematoencefálica e é absorvido pelo trato gastrointestinal. Por fim, o oxalato de cálcio não é bem absorvido pelo trato gastrointestinal e não ultrapassa a barreira hematoencefálica. A azaleia, lírio-da-paz e samambaia são plantas que apresentam diferenças na toxicocinética e na toxicodinâmica, mas que, de qualquer forma, apresentam riscos à saúde animal.

Palavras-chave: Azaleia; lírio-da-paz; samambaia; toxicidade; pequenos animais.

### INTRODUÇÃO

As plantas produzem uma grande variedade de metabólitos secundários que frequentemente são relacionados a mecanismos de proteção da planta contra predadores e patógenos. As espécies tóxicas são aquelas capazes de produzirem compostos que podem causar alterações metabólicas prejudiciais ao homem e aos animais. A toxicidade apresentada por uma espécie vegetal pode estar relacionada a fatores associados ao indivíduo, à planta, ao modo de exposição e a questões ambientais (CAMPOS et al., 2016).

A azaleia, a samambaia e o lírio-da-paz são plantas consideradas tóxicas para cães e gatos, causando transtornos e prejudicando a fisiologia dos animais (SPINOSA et al., 2020).

A *Rhododendron spp*, conhecida popularmente como azaléia, é uma planta encontrada frequentemente como decoração em diversos lugares, tendo como princípio ativo a andromedotoxina, um glicosídeo cardiotoxico que ao ser

ingerido pode causar distúrbios no sistema digestivo e no débito cardíaco (MARTINS *et al.*, 2013).

A *Pteridium aquilinum* (L.) Kühn, também conhecida como samambaia é uma planta bastante encontrada nas regiões tropicais e subtropicais (GERENUTTI *et al.*, 1992). Seus princípios tóxicos são a tiaminase (responsável por distúrbios neurológicos) e o ptaquilosídeo (glicosídeo norsesquiterpênico, que possui atividade carcinogênica, mutagênica e clastogênica).

O *Spathiphyllum wallisii* Regel. chamado popularmente como lírio-da-paz, tem como princípio ativo o oxalato de cálcio. As partes tóxicas dessa planta incluem flores, estames, caule, folhas e raiz, possuindo grande quantidade de cristais solúveis, considerados nefrotóxicos (BRADDOCK; WHITE; MALIK, 2006 *apud* RIBOLDI, 2010).

A intoxicação, aguda ou crônica, causada por plantas é difícil de ser diagnosticada assim como a associação entre os sintomas e o consumo e/ou contato com algumas espécies é difícil de ser estabelecida. Desta forma, os testes *in silico* com o uso de ferramentas computacionais ou softwares de pesquisa são métodos alternativos, que têm como vantagens a rapidez na sua execução, o baixo custo e a capacidade de reduzir o uso de animais em ensaios de toxicidade (MADDEN *et al.*, 2020).

O presente estudo teve como objetivo comparar os princípios tóxicos entre as plantas azaléia, lírio-da-paz e samambaia e prever a toxicocinética e toxicodinâmica das mesmas pelo emprego de modelos computacionais.

## METODOLOGIA

Os produtos químicos identificados durante a revisão sistemática da literatura foram obtidos na plataforma *PUBCHEM* e compilados de acordo com o formulário da notação de estrutura química do sistema molecular simplificado de entrada em linha (*SMILES*), conforme KIM *et al.* (2021).

Para a determinação dos parâmetros de toxicocinética, os *SMILES* foram inseridos em conjunto na plataforma *SWISSADME*, como descrito por DAINA *et*

al. (2017). A metodologia aplicada consiste principalmente no *BOILED-Egg*, um modelo de classificação construído para prever simultaneamente dois parâmetros importantes de toxicocinética, ou seja, a absorção gastrointestinal passiva (HIA) e a permeabilidade à barreira hemato-encefálica (BBB) a partir de dois descritores físico-químicos (*WLOGP* e *TPSA*, para lipofilicidade e polaridade aparente) e que apresenta elevada significância estatística e robustez (DAINA e ZOETE, 2016).

As previsões de propriedades toxicológicas e de ligação a receptores celulares dos agentes químicos foram obtidas por intermédio da aplicação dos *SMILES* no servidor ADMETlab 2.0, que emprega modelos robustos e precisos baseados numa estrutura de atenção gráfica multitarefa de acordo com XIONG et al., (2021).

Os dados obtidos foram organizados para representação gráfica em forma de *heatmap* ou mapa de calor (PLOTLY TECHNOLOGIES, 2015).

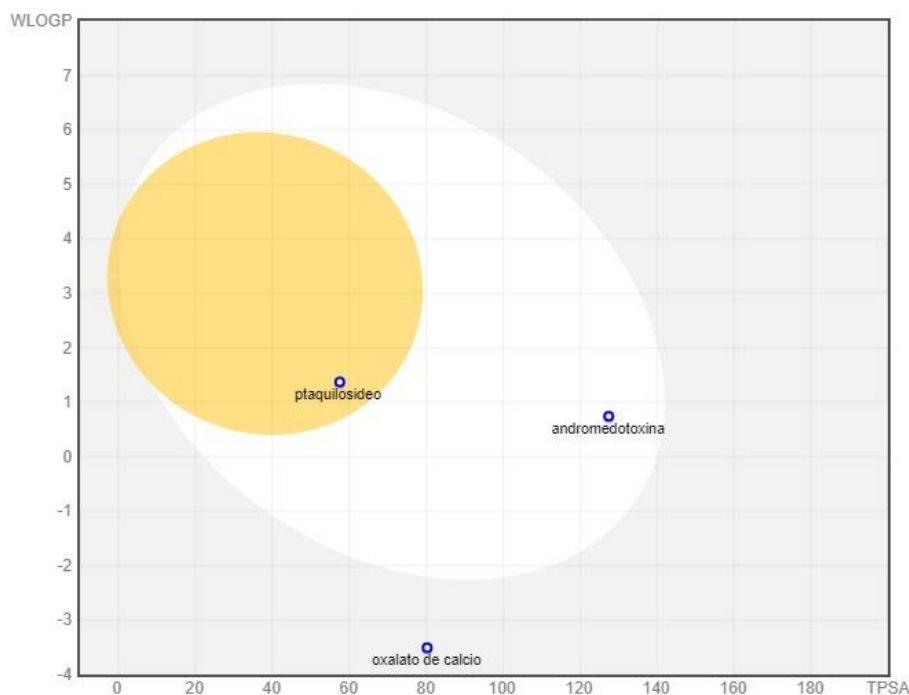
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos resultados demonstrados na figura 1, a andromedotoxina é absorvida pelo trato gastrointestinal, porém não ultrapassa a barreira hematoencefálica. Enquanto que o ptaquilosídeo ultrapassa a barreira hematoencefálica e é absorvido pelo trato gastrointestinal. Por fim, o oxalato de cálcio não é bem absorvido pelo trato gastrointestinal e não ultrapassa a barreira hematoencefálica.

A partir dos resultados encontrados na figura 2, observa-se que em relação ao ptaquilosídeo existe o risco de lesão hepática representado pelo valor de 0.702, um alto índice de intoxicação em mamíferos apresentando um valor de 0.935, além de ser potencialmente carcinogênico, possuindo um valor de 0.607. Também apresenta toxicidade respiratória com um valor de 0.97; com um alto risco de ocorrer desregulação endócrina, representado pelo gráfico no valor de 0.838. Seu potencial de membrana mitocondrial possui um valor de 0.605, o que significa que influencia na síntese de ATP. Com o valor de 0.651 na proteína

supressora de tumor, indica que poderá causar danos ao DNA e outros estresses celulares.

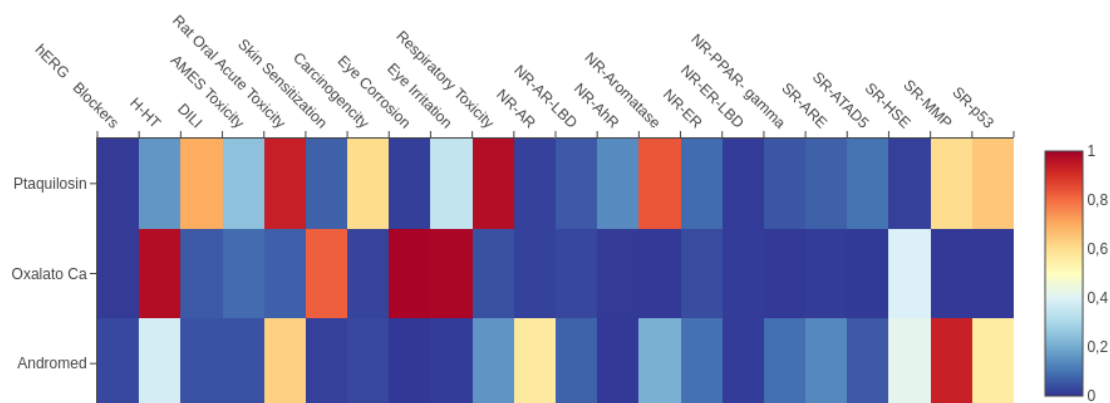
133



**FIGURA 1. Absorção gastrointestinal passiva (HIA) e penetração cerebral (BBB) em função da posição das moléculas no referencial WLOGP- versus -TPSA.** A região branca é para alta probabilidade de absorção passiva pelo trato gastrointestinal, e a região amarela (gema) é para alta probabilidade de penetração no cérebro. A gema e as áreas brancas não são mutuamente exclusivas. Os pontos coloridos em azul se previsto como substrato para P-gp (PGP+) e em vermelho se previsto como não substrato de P-gp (PGP-).

Estes resultados estão de acordo com os achados clínicos em animais intoxicados por *Pteridium aquilinum* que apresentam alterações neurológicas, diátese hemorrágica, hematúria enzoótica e carcinomas do trato digestório superior (SPINOSA *et al.*, 2020).

O oxalato de cálcio tem um potencial elevado hepatotóxico, com o valor de 0.973 que indica hepatotoxicidade; causa irritação e corrosão ocular, representado com o valor de 0.988 e 0.993 respectivamente; tem um moderado potencial de causar sensibilização na pele com valor de 0.823, sendo inativo para os demais parâmetros.



**FIGURA 2.** Heatmap representando o nível de toxicidade do ptaquilosídeo, oxalato de cálcio e andromedotoxina para os diferentes parâmetros analisados.

A andromedotoxina possui potencial de causar toxicidade aguda pela via oral, representado pelo valor de 0.63; potencial hepatotóxico intermediário com valor de 0.377; no receptor de andrógeno, que está relacionado com os aspectos reprodutivos dos machos, o valor de 0.568 indica que será possível atrapalhar o aspecto reprodutivo dos mesmos. O potencial de membrana mitocondrial é elevado, no valor de 0.932, o que indica que é uma potente inibidora do transporte de elétrons mitocondriais, ou seja, diminui a síntese de energia celular.

## CONCLUSÃO

A azaleia, lírio-da-paz e samambaia são plantas que apresentam diferenças na toxicocinética e na toxicodinâmica, mas que, de qualquer forma, apresentam riscos à saúde animal. Suas particularidades definem diferentes valores toxicológicos para os parâmetros analisados, o que definirá a gravidade da intoxicação frente a ingestão.

## REFERÊNCIAS

CAMPOS, S.C.1; SILVA, C.G.1; CAMPANA, P.R.V.1; ALMEIDA, V.L. Toxicidade de espécies vegetais. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Campinas, v.18, n.1, supl. I, p.373-382, 2016.

DAINA, A., MICHIELIN, O. & ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep* 7, 42717 (2017). <https://doi.org/10.1038/srep42717>

DAINA, A; ZOETE, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. **ChemMedChem** 2016, 11, 1117. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>

GERENUTTI, Marli; DE SOUZA SPINOSA, Helenice; BERNARDI, Maria Martha. Sobre os efeitos nocivos do *Pteridium Aquilinum* (Samambaia) em diferentes espécies animais. *Biotemas*, v. 5, n. 2, p. 41-50, 1992. Disponível em: <https://periodicos.ufsc.br/index.php/biotemas/article/view/22794/20756>

KIM S, CHEN J, CHENG T, GINDULYTE A, HE J, HE S, LI Q, SHOEMAKER BA, THIESSEN PA, YU B, ZASLAVSKY L, ZHANG J, BOLTON EE. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Res.* 2021 Jan 8;47(D1):D1388-D1395. doi: 10.1093/nar/gkaa971. PMID: 33151290.

MADDEN, J. C., ENOCH, S. J., PAINI, A., & CRONIN, M. T. D. (2020). A Review of *In Silico* Tools as Alternatives to Animal Testing: Principles, Resources and Applications. *Alternatives to laboratory animals: ATLA*, 48(4), 146–72. <https://doi.org/10.1177/0261192920965977>

MARTINS, D. B.; MARTINUZZI, P. A.; SAMPAIO, A. B.; VIANA, A. N. Plantas tóxicas: uma visão dos proprietários de pequenos animais. **Arq. Ciênc. Vet. Zool.** UNIPAR, Umuarama, v. 16, n. 1, p. 11-17, jan./jun. 2013.

PLOTLY TECHNOLOGIES INC. **Collaborative data science**. Montréal, QC; 2015, <https://chart-studio.plotly.com/>

RIBOLDI, Emeline de Oliveira. Intoxicações em pequenos animais: uma revisão. 2010.

SPINOSA, H.D. S.; GÓRNIAC, S. L.; PALERMO-NETO, J. Toxicologia aplicada à medicina veterinária 2a ed.. [Barueri/SP]: Editora Manole, 2020. 9788520458990. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520458990/>. Acesso em: 2021 set. 01.

XIONG G, WU Z, JIACAI YI, LI FU, ZHIJIANG YANG, CHANGYU HSIEH, MINGZHU YIN, XIANGXIANG ZENG, CHENGKUN WU, AIPING LU, XIANG CHEN, TINGJUN HOU, DONGSHENG CAO. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties, *Nucleic Acids Research*, Volume 49, Issue W1, 2 July 2021, Pages W5–W14, <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>