

Avaliação teórica das propriedades farmacocinéticas, físico-químicas e farmacodinâmicas do composto isolado de *Valeriana Officinalis* em transtorno de ansiedade

Theoric evaluation of pharmacokinetics, physicochemistry and pharmacodynamics of isolate compound from *Valerian Officinalis* in anxiety disorders

DOI:10.34117/bjdv6n10-051

Recebimento dos originais: 08/09/2020

Aceitação para publicação: 05/10/2020

João Alberto Lins de Lima

Graduando em Licenciatura em Química pela Universidade Federal Rural de Pernambuco-UFRPE

Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário Brasileiro- UNIBRA

Instituição: Universidade Rural Federal de Pernambuco/ UNIBRA

Endereço: Rua Dom Manuel de Medeiros, S/N – Dois Irmãos, CEP: 52171-900, Recife-PE, Brasil

E-mail: joaoalbertolim@outlook.com.br

Marielena Rodrigues da Silva

Acadêmico de Farmácia pelo Centro Universitário Brasileiro

Instituição: Centro Universitário Brasileiro

Endereço: R. Padre Inglês, 257- Boa Vista, Recife-PE, Brasil

E-mail: marielenarodrigues1@gmail.com

Caio José Anselmo de Lima

Acadêmico de Farmácia pelo Centro Universitário Brasileiro

Instituição: Centro Universitário Brasileiro

Endereço: R. Padre Inglês, 257- Boa Vista, Recife-PE, Brasil

E-mail: caiodias294@gmail.com

Maria Milânia de Amorim Francelino Silva

Acadêmica de Farmácia pelo Centro Universitário Brasileiro

Instituição: Centro Universitário Brasileiro

Endereço: R. Padre Inglês, 257- Boa Vista, Recife-PE, Brasil

E-mail: maria.milaniafarm@gmail.com

Marcos Antônio da Silva Araújo

Acadêmico de Farmácia pela Universidade Federal de Pernambuco-UFPE

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Rua Ameixeira, 02- Jatobá, CEP:53250-300, Recife-PE, Brasil

E-mail: marcos.silvaaraujo@ufpe.br

Francisco Henrique da Silva

Acadêmico em Farmácia pela Universidade Federal de Pernambuco-UFPE

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Rua Ameixeira, 02- Jatobá, CEP:53250-300, Recife-PE, Brasil

E-mail: Fh96986778@gmail.com

Arnon de Melo Andrade Júnior

Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, CEP: 50670, Recife-PE, Brasil.

E-mail: arnonandrade@hotmail.com

Renata Janaína Carvalho de Souza

Professora de Farmácia no Centro Universitário Brasileiro

Instituição: Centro Universitário Brasileiro

Endereço: R. Padre Inglês, 257- Boa Vista, Recife-PE, Brasil

E-mail: renateixan@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo Descrever as propriedades farmacocinéticas, físico-químicas e farmacodinâmicas de compostos isolados da *Valeriana officinalis* em transtornos de ansiedade, destacando a escolha desta planta até sua incorporação como fitoterápico, através de seus constituintes. Método: Foi realizada uma revisão bibliográfica através de artigos científicos e periódicos publicados em inglês e português indexados nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Library Online (SciELO), LILACS e NCBI. Além disso, foi realizada uma descrição das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas utilizando-se as ferramentas *SwissADME* e *SwissTarget* presentes na plataforma de bioinformática suíça (*Swiss*). Resultados: A *Valeriana officinalis* é mais comumente usada devido a sua eficiência para o tratamento de distúrbio de ansiedade e do sono. Foram feitos estudos fitoquímicos e farmacológicos que identificaram a presença de uma variedade de metabólitos supostamente responsáveis pelas suas atividades, sendo o valeprotriato, substâncias derivadas do ácido valerênico (AV) e produtos do óleo essenciais constituintes majoritários provavelmente associados as ações depressoras do SNC, visto que estudos experimentais feito com diferentes espécies de valeriana não confirmam que esta atividade esteja atribuída diretamente a estes compostos. A avaliação dos diferentes perfis farmacológicos demonstrou a importância da espécie no transtorno de ansiedade. Conclusão: O Brasil é o país que possui a maior taxa de pessoas que sofrem com esse transtorno no mundo. A valeriana *officinalis* é uma alternativa aos medicamentos sintéticos, causando menos efeitos colaterais ao paciente e por ser um medicamento de fácil acesso, a orientação do profissional farmacêutico é fundamental para a melhor adesão da terapia. O uso de ferramentas analíticas permitiu um entendimento melhor acerca das características pertinentes a esta planta de interesse farmacológico.

Palavras-chave: Ansiolíticos, Transtornos de ansiedade, *Valeriana officinalis*.

ABSTRACT

Objective Describe the pharmacokinetic, physicochemical and pharmacodynamic properties of compounds isolated from *Valeriana officinalis* in anxiety disorders, highlighting the choice of this plant until its incorporation as a herbal medicine, through its constituents. Method: A bibliographic review was carried out through scientific articles and journals published in English and Portuguese indexed in the Virtual Health Library (VHL), Scientific Library Online (SciELO), LILACS and NCBI databases. In addition, a description of the physical-chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties was carried out using the *SwissADME* and *SwissTarget* tools present on the Swiss bioinformatics platform (*Swiss*). Results: *Valeriana officinalis* is most commonly used due to its efficiency for the treatment of anxiety and sleep disorders. Phytochemical and pharmacological studies were carried out that identified the presence of a variety of metabolites

supposedly responsible for its activities, with valeprotriate, substances derived from valerianic acid (AV) and oil products, major constituent essences probably associated with CNS depressant actions, since Experimental studies done with different species of valerian do not confirm that this activity is directly attributed to these compounds. The evaluation of the different pharmacological profiles demonstrated the importance of the species in anxiety disorder. Conclusion: Brazil is the country that has the highest rate of people who suffer from this disorder in the world. Valerian *officinalis* is an alternative to synthetic drugs, causing fewer side effects to the patient and because it is an easily accessible drug, the guidance of the pharmacist is essential for better adherence to therapy. The use of analytical tools allowed a better understanding of the characteristics relevant to this plant of pharmacological interest.

Keywords: Anxiolytics, Anxiety disorders, *Valeriana officinalis*.

1 INTRODUÇÃO

Transtornos de ansiedade são um conjunto de distúrbios centrais que resultam na manifestação de sintomas de ansiedade e medo, havendo uma variedade de transtornos que são classificados de acordo com estes tipos de sinais manifestados. Os transtornos de ansiedade generalizada (TAG), ataques de pânico, surgimento de fobias, e transtornos de ansiedade já atingiram cerca de 264 milhões de pessoas em todo o mundo, havendo um aumento 14,9% no número de casos na comparação feita entre os anos de 2005 a 2015 (WHO, 2017).

Grande parte dos indivíduos acometidos por transtornos são mulheres, sendo o território ocidental a região com os maiores índices de prevalência e incidência em todo o mundo. Dentre os países do continente americano, o Brasil é considerado uma das regiões com maior taxa de indivíduos com transtornos de ansiedade, sendo esse fator diretamente associado ao número de óbitos por suicídio (WHO, 2017).

Para tentar minimizar os sintomas e diminuir o número de suicídios, o uso da terapia farmacológica vem sendo bastante recomendado, havendo uma diversidade de classes terapêuticas como os benzodiazepínicos, antipsicóticos, antidepressivos, betabloqueadores e ansiolíticos, que são capazes de estabilizar o quadro dos pacientes (GINSBURG et al., 2020).

Entretanto estes medicamentos convencionais apresentam efeitos colaterais indesejáveis como sedação, amnésia, dependência química e também riscos de interações com outros fármacos que agem no sistema nervoso central (SNC). Além disso, grande parte desses medicamentos podem causar dependência e tolerância, sendo esse um dos grandes fatores relacionados com o desuso desses medicamentos (HAUSER; KNAPP, 2018; DOYLE et al., 2020).

Neste sentido o uso de plantas medicinais para o tratamento de transtornos de ansiedade tem sido cada vez maior, havendo diversos levantamentos etnobotânicos na literatura que mostram um grande número de citações da espécie *Valeriana officinalis* (SOUSA; OLIVEIRA; CALOU, 2018),

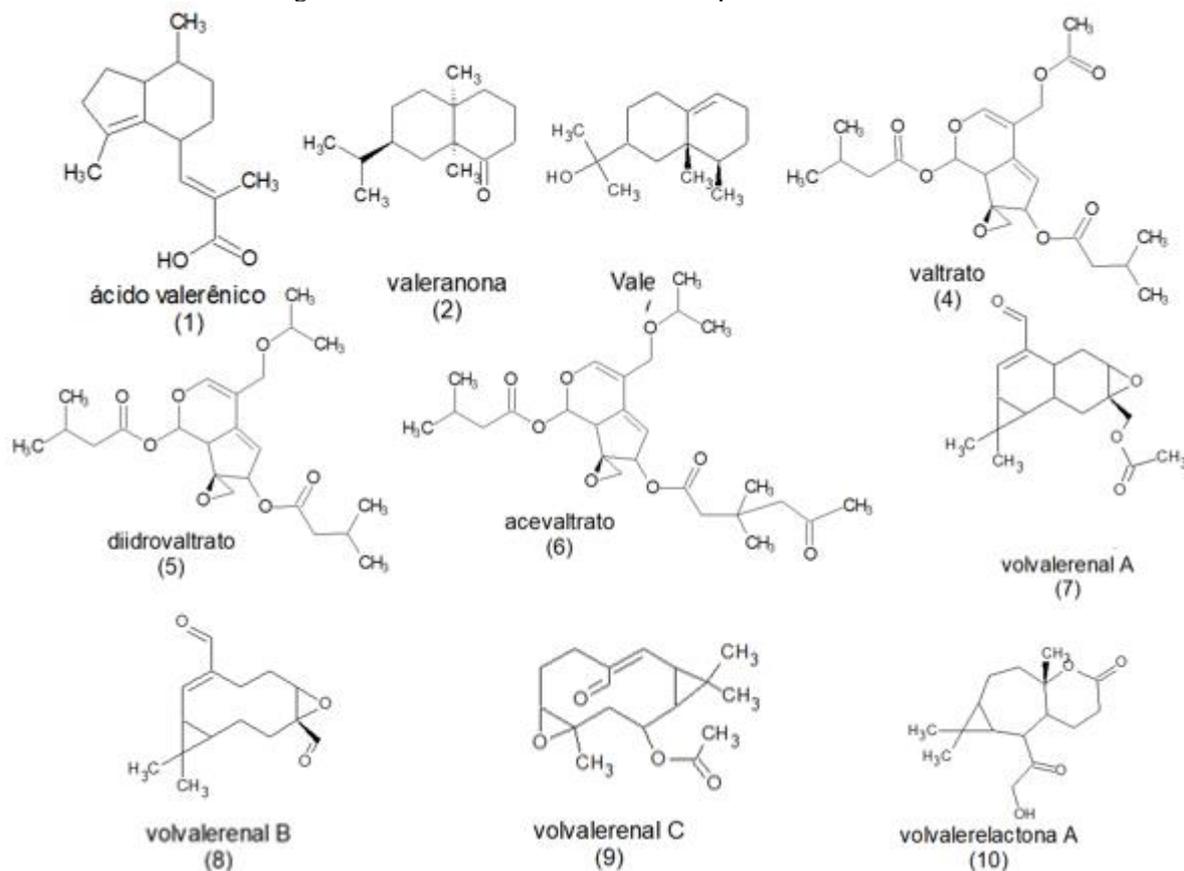
havendo inclusive a comercialização de fitoterápicos a base desse vegetal que já são comercializados (HÖLZ, 2017).

Estudos sobre aspectos fitoquímicos e farmacológicos identificaram a presença de uma variedade de metabólitos supostamente responsáveis pelas atividades da *V. officinalis*, sendo o ácido valerênico, valerona, valeranol, vatrato, didrovaltrato, acevaltrato, volvalerenal (A-D), ácido volvalerênico (A-D), volvalerelactona A e B e valeneomerin (A-D), os principais compostos associados com essa atividade de acordo com os estudos publicados com estes compostos isolados de *V. officinalis*. Ainda assim e produto estudos experimentais feito com diferentes espécies de valeriana não confirmam que esta atividade esteja atribuída diretamente a estes compostos (NANDHINI; NARAYANAN; ILANGO, 2018; AL-ATTRAQCHI; DEB; AL-ATTRAQCHI, 2020).

Sendo assim, o objetivo desse trabalho é realizar um estudo teórico sobre algumas propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos principais compostos para averiguar se a atividade depressora do SNC está associada a essas substâncias presente na *V. officinalis*.

2 METODOLOGIA

Para descrição das atividades etnobotânicas e fitoquímicas utilizou-se artigos publicados entre os anos de 2015 a 2020 indexados nas principais bases de dados acadêmicas, sendo os artigos selecionados de acordo com a relação direta com a temática abordada. Para construção das estruturas utilizou-se a ferramenta ChemsKetch, no qual a figura 1 mostra a estrutura das moléculas selecionadas.

Figura 1. Listas de estruturas desenhadas para estudo *in silico*

Para descrição das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas utilizou-se as ferramentas *SwissADME* e *SwissTarget* presentes na plataforma de bioinformática suíça (*Swiss*).

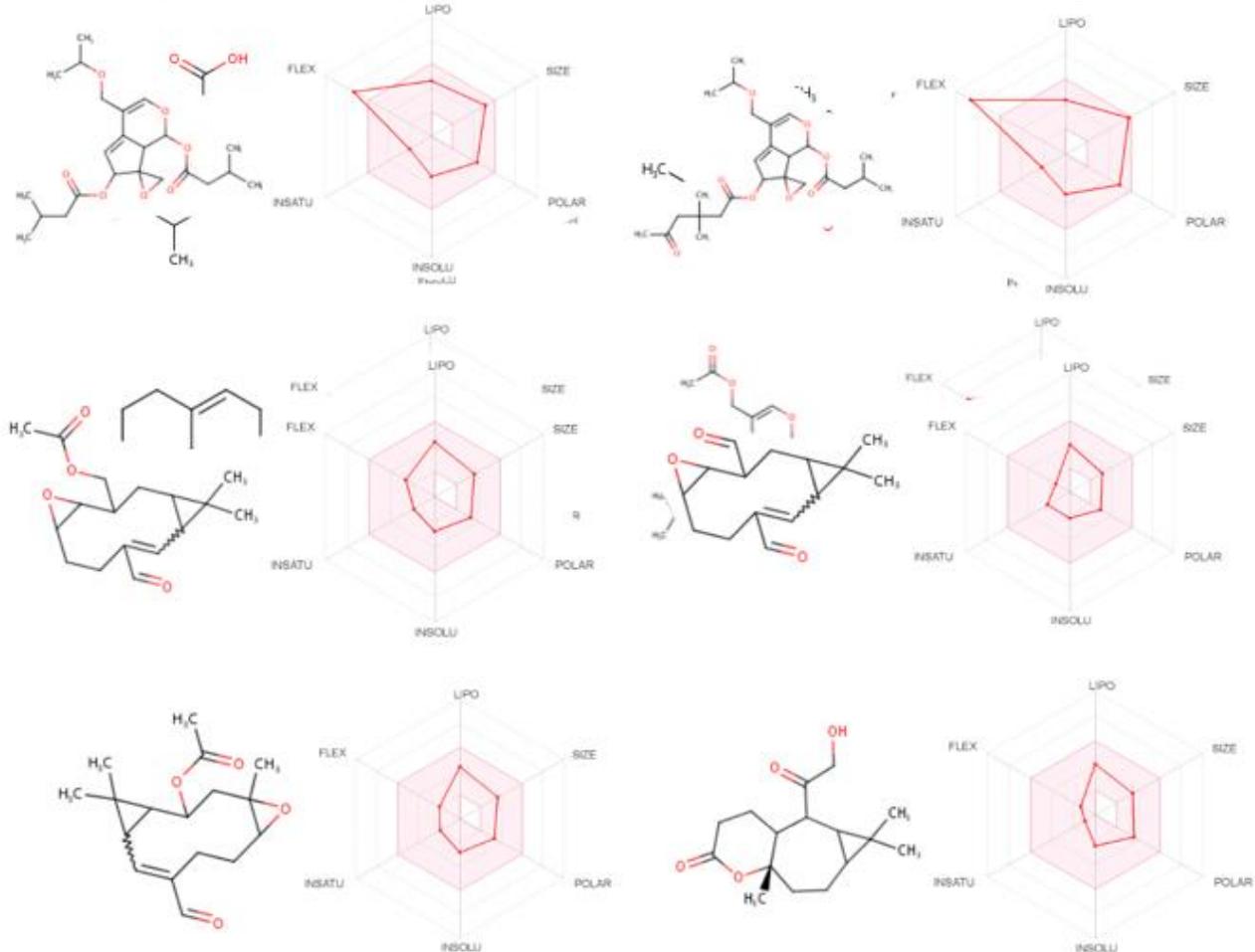
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos as propriedades estão descritas nos gráficos contendo as 10 moléculas, no qual a grande maioria das moléculas apresentam propriedades bem correlacionadas com os estudos experimentais.

Propriedades físico-químicas

De acordo com os resultados teóricos, as os valores associados as propriedades físico-químicas de todas as moléculas estão dentro dos parâmetros recomendados no que diz respeito às características físico-químicas que uma molécula deve possuir para ser considerada como apropriada para ser administrada. Esses valores são calculados a partir da ferramenta *SwissADME*, que é capaz de descrever a biodisponibilidade dos compostos quando administrados pela via oral, sendo estas características descritas resumidamente na representação gráfica abaixo.

Figura 2. Representação gráfica das propriedades físico-químicas dos compostos investigados



Fonte: SwissADME. Legendas: LIPO (lipossolubilidade); SIZE (volume molecular); POLAR (área de superfície polar (PSA)); INSO (Log S); INSATU (insaturação)

O gráfico de biodisponibilidade oral descreve as características ideais que os compostos devem ter para serem administrados pela via oral, no qual os valores das moléculas gerados pela ferramenta são comparados com valores experimentais de referência obtidos de estudos das propriedades físico-químicas dos principais medicamentos desenvolvidos. De acordo com estes valores uma substância dentro dos parâmetros de biodisponibilidade deve apresentar uma lipossolubilidade entre -0,7 e 5, volume molar entre 150 e 500g/mol, Área de superfície polar (PSA) entre 20 e 130 ângstrons (\AA^2), Log S (lipossolubilidade) entre 0 e 6, número de carbonos sp^3 (insaturação) entre 0,25 e 1 e número de rotâmeros (flexibilidade) entre 0 e 9.

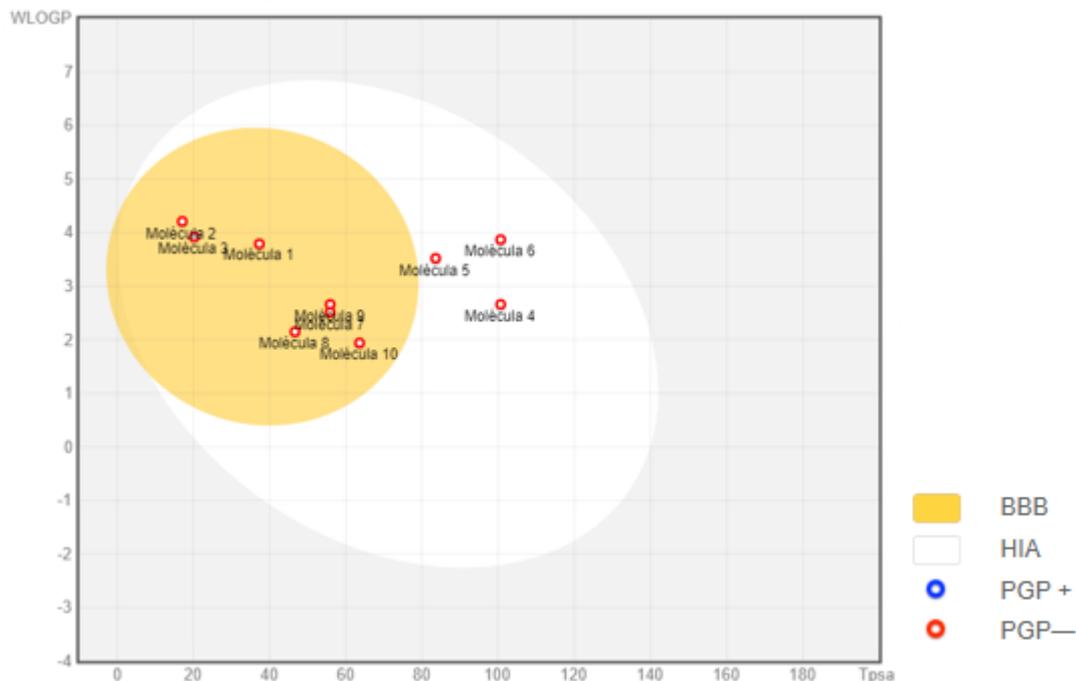
A área destacada em vermelho claro corresponde a região com as características ideais que os fármacos devem apresentar para serem considerados biodisponíveis, sendo assim, das dez moléculas investigadas, apenas o valtrato (4) e seus derivados (5 e 6) apresentaram um parâmetro fora da normalidade.

Este resultado demonstra que estas moléculas possuem uma flexibilidade elevada, sendo esse fator mais determinante a posterior, principalmente na fase farmacodinâmica, no qual um excesso de flexibilidade interfere nas interações entre os alvos farmacológicos com os ligantes, visto que a grande maioria dos alvos proteicos necessitam de alterações conformacionais para conseguirem interagir da melhor forma possível com estes ligantes. Dessa forma, uma maior flexibilidade dos compostos pode gerar interações de baixa estabilidade com os alvos farmacológicos, sendo esse fator diretamente relacionada com a eficácia das substâncias (AMARAL et al., 2017). Ainda assim, grande parte dos compostos apresentam bons valores de biodisponibilidade, no qual esse resultado significa que estas substâncias pelo menos em relação as propriedades físico-químicas são adequadas para serem consideradas, como moléculas candidatas para realização de testes posteriores.

Propriedades farmacocinéticas

Para avaliação das propriedades farmacocinéticas utilizamos o gráfico OVO-BOILED, gerado pelo *SwissADME*, que é capaz de resumir importantes propriedades farmacocinéticas, sendo esse gráfico mostrado abaixo.

Figura 3. Gráfico BOILED-Egg gerado pelo *SwissADME*



Legendas: BBB (Barreira hematoencefálica); HIA (Absorção Intestinal Humana); PGP (glicoproteína-P).

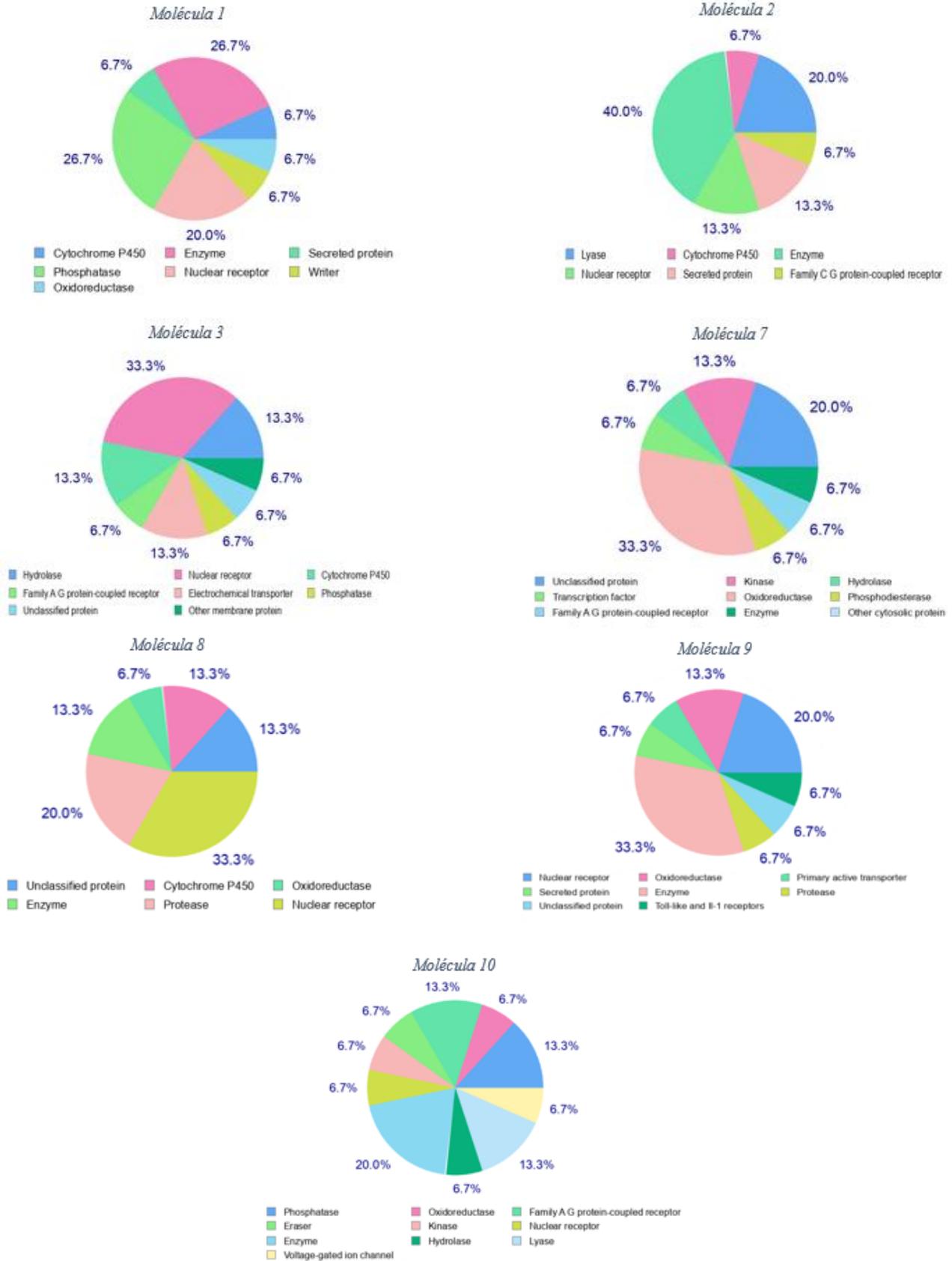
O gráfico de estimativa de permeação cerebral ou intestinal (BOILED-Egg), permite estimar a capacidade que as moléculas pequenas tem em atravessar importantes barreiras fisiológicas, como a barreira hematoencefálica (BBB) e o trato gastrointestinal, sendo estes um dos parâmetros farmacocinéticos de maior relevância para investigação de fármacos. Esse modelo preditivo, é capaz de realizar estas previsões a partir de cálculos de correlação entre os valores de área de superfície polar (PSA) e coeficiente de partição (LogP), sendo estes resultados validados estatisticamente pela plataforma, que utiliza um conjunto de dados experimentais de mais de 660 moléculas já investigadas.

Dessa forma, podemos predizer que a grande maioria das moléculas são capazes de atravessarem a barreira hematoencefálica, havendo apenas três compostos (4, 5 e 6), que não são permeáveis. Estes resultados se correlacionam bem com as características das moléculas investigadas, que apresentam uma alta lipofilicidade, sendo este um dos fatores determinantes para que as substâncias sejam capazes de atravessar as barreiras biológicas. Além disso, esse resultado está bem correlacionado com as características dos compostos terpenoides, que são substâncias de elevada lipossolubilidade, sendo descritas na literatura como as principais substâncias obtidas de plantas medicinais responsáveis por apresentar atividades depressoras do sistema nervoso central (SNC) (MANAYI et al., 2016).

Propriedades farmacodinâmicas

Para a determinação das propriedades farmacodinâmicas utilizamos a ferramenta *SwissTarget*, que é capaz de estimar os possíveis alvos farmacológicos que uma das moléculas investigadas consegue interagir, sendo todos os alvos descritos em termos de porcentagem. Neste resultado, avaliamos apenas as moléculas capazes de atravessarem a barreira hematoencefálica, sendo os resultados descritos pelos gráficos abaixo.

Figura 3. Gráfico gerado pela ferramenta SwissTarget.



De acordo com os diversos trabalhos publicados na literatura, o mecanismo de ação da *V. officinalis* está na interação que existe entre o constituinte majoritário desta espécie (o ácido valerênico) com os receptores GABA-A presentes no sistema nervoso central., sendo esse mecanismo bastante semelhantes com os fármacos benzodiazepínicos.

Entretanto, nossos resultados teóricos não se correlacionaram com esta afirmação, no qual este alvo farmacológico não foi correlacionado com nenhuma das moléculas investigadas. Ainda assim, as moléculas 2 e 3 tiveram correlação com outros alvos presentes no SNC, como o receptor GABA-B e o transportador de serotonina, que apresentam uma certa correlação com os fenômenos que fazem parte dos distúrbios de ansiedade, que são doenças caracterizadas por serem multifatoriais. Além disso, esses resultados demonstram a necessidade de que mais estudos sejam realizados com outros constituintes além do ácido valerênico, que podem possivelmente auxiliar nas atividades depressoras promovidas pelo uso da *V. officinalis*.

4 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados em nosso estudo, embora sejam apenas avaliações preliminares, demonstram a necessidade de novas pesquisas acerca das atividades desempenhadas por plantas do gênero *Valeriana* para o tratamento de transtornos de ansiedade. Além disso, as propriedades apresentadas pela grande maioria das moléculas foram positivas, sendo esse fator algo bastante relevante para o desenvolvimento de novas moléculas para o tratamento de distúrbios do SNC.

REFERÊNCIAS

AL-ATTRAQCHI, Omar HA; DEB, Pran K.; AL-ATTRAQCHI, Noor Husham Ahmed. Review of the Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Valeriana officinalis*. *Current Traditional Medicine*, v. 6, n. 4, p. 260-277, 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico, Farmacopeia Brasileira 1º edição. Brasília. 2016.

BARA, M. T. F.; RIBEIRO, P. A, ARANTES, M. D. C. B.; AMORIM, L. L. S. S.; PAULA, J. R. D. Determinação do teor de princípios ativos em matérias-primas vegetais. *Revista Brasileira Farmacognosia*, v. 16, n. 2, p. 211-215, 2006.

BARNES, J.; ANDERSON, L. A.; PHILLIPSON, J. D. *Herbal medicines*. Pharmaceutical Press, 2007.

BOS. R.; WOERDENBAG H. J.; HENDRIKS, H.; ZWAVING, J. H.; DE SMET, P. A. G. M.; TITTEL, G.; WIKSTRÖM, H. V.; SCHEFFER, J. J. C. Analytical aspects of phytotherapeutic valerian preparations. *Phytochem Anal*, v. 7, p.143 –51, 1996.

COSTA, A. N. B. Padronização de excipientes para manipulação de cápsulas gelatinosas duras contendo extrato seco de valeriana (*valeriana officinalis*), produzidas no projeto farmácia viva em Sobral-CE. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, v. 28, n. 2, p. 105-112, 2016.

DOYLE, Timothy M. et al. Activation of sphingosine-1-phosphate receptor subtype 1 in the central nervous system contributes to morphine-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance in rodents. *Pain*, v. 161, n. 9, p. 2107-2118, 2020.

DUREJA, H.; KAUSHIK, D.; KUMAR, V. Developments in nutraceuticals. *Indian journal of pharmacology*, v. 35, n. 6, p. 363-372, 2003.

FAUSTINO, T. T.; ALMEIDA, R. B.; ANDREATINI, R. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. *Revista Brasileira Psiquiatria*, v. 32, n. 4, p. 429-36, 2010.

FERNÁNDEZ, S.; WASOWSKI, C.; PALADINI, A. C.; MARDER, M. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 77, n. 2, p. 399-404, 2004.

GINSBURG, Golda S. et al. School-based treatment for anxiety research study (STARS): a randomized controlled effectiveness trial. *Journal of abnormal child psychology*, v. 48, n. 3, p. 407-417, 2020.

GOMES, ELISA FRAGA. Importância da Assistência e da atenção farmacêutica aplicada a pacientes com transtornos mentais. 2013.

HAUSER, Kurt F.; KNAPP, Pamela E. Opiate drugs with abuse liability hijack the endogenous opioid system to disrupt neuronal and glial maturation in the central nervous system. *Frontiers in pediatrics*, v. 5, p. 294, 2018.

HÖLZL, Josef. The pharmacology and therapeutics of Valeriana. In: Valerian. Routledge, 2017. p. 55-76.

JACOBO-HERREIRA, N. J.; VARTIAINEN, N.; BREMMER, P.; GIBBONS, S.; KOISTINAHO, J.; HEINRICH, M. NF-kB modulators from Valeriana officinalis. *Phytotherapy research*, v. 20, p. 917-919, 2006.

KHOM, S.; BABURIN, I.; TIMIN, E.; HOHAUS, A.; TRAUNER, G.; KOPP, B.; HERING, S. Valerenic acid potentiates and inhibits GABAA receptors: molecular mechanism and subunit specificity. *Neuropharmacology*, v. 53, n. 1, p. 178-187, 2007.

MANAYI, Azadeh et al. Natural terpenoids as a promising source for modulation of GABAergic system and treatment of neurological diseases. *Pharmacological Reports*, v. 68, n. 4, p. 671-679, 2016.

NANDHINI, S.; NARAYANAN, K. B.; ILANGO, K. Valeriana Officinalis: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Asian J Pharm Clin Res*, v. 11, n. 1, p. 36-41, 2018.

SOUSA, R F.; OLIVEIRA, Y. R.; CALOU, I. B. F. Ansiedade: aspectos gerais e tratamento com enfoque nas plantas com potencial ansiolítico. *Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade*, v. 11, n. 1, 2018.

UPTON, R. Valerian Root Valeriana Officinalis Analytical, Quality Control, and Therapeutic Monograph. Santa Cruz, CA: American Herbal Pharmacopoeia (AHP), 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017.