

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
FARMÁCIA

Estudo *in silico* da bioatividade da hortelã-pimenta.

Trabalho de Conclusão de Curso

Orientador: Prof. Vinicius Barreto da Silva

Nathalia Rosa Santos

Goiânia – Goiás

2021

RESUMO

A hortelã-pimenta, cujo nome científico é *Mentha piperita* L., pertence ao gênero *Mentha* da família Lamiaceae. Possui propriedades antimicrobiana, antiespasmódica, anti-inflamatória, antiúlceroza, antiviral, antiparasitária, antiemética, carminativa, antiprurítica e analgésica já descritas na literatura. Com o objetivo de mapear a bioatividade das moléculas presentes na *M. piperita* L. através de estratégias *in silico* (abordagens computacionais), foi realizada a seleção dos marcadores majoritários da *M. piperita* L. por meio de levantamento bibliográfico, seguida da modelagem das moléculas em representações 2D e 3D, as quais foram empregadas na predição de suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas com os programas SwissTargetPrediction, PASS e SEA. Os alvos biológicos e atividades sugeridos para os marcadores químicos da espécie vegetal estão relacionados à fisiopatologia de algumas doenças, incluindo câncer, doença de Alzheimer, no controle da dor e da inflamação e nas dislipidemias. Conclui-se que as moléculas investigadas da *M. piperita* L. possuem amplo espectro de bioatividade, reforçando seu potencial terapêutico e permitindo classificá-la como espécie vegetal promissora para pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos contra doenças cardiovasculares, metabólicas, neoplásicas e neurodegenerativas.

Palavras-chave: plantas medicinais; *M. piperita* L.; modelagem molecular; farmacologia.

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são utilizadas desde a antiguidade como primeiro recurso terapêutico devido às atividades terapêuticas promovidas pelos seus princípios ativos no organismo humano.¹ Sua inserção na indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos medicamentos gera grandes faturamentos e, com grandes perspectivas, visto que o seu uso ainda é muito promissor.²

O Brasil é detentor da maior parcela da biodiversidade do mundo sendo ainda mais enriquecido pela heterogeneidade cultural e étnica presente no país contribuindo ainda mais para o conhecimento acerca das plantas, que estão sendo amplamente estudadas desde a última década.^{2,3} Diante disso, fez-se necessário o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, criado após o Decreto Presidencial de 17 de fevereiro de 2005 e tendo como objetivo geral:

“Garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional.”²

A hortelã-pimenta, cujo nome científico é *Mentha piperita* L., é originada da hibridização natural entre duas espécies da família Lamiaceae, a *Mentha aquatica* L. e *Mentha Spicata* L..^{1,4} A família Lamiaceae possui mais de duzentos gêneros e, dentre eles, a *Mentha*, a qual pertence à planta estudada.⁵

O gênero *Mentha* possui alta complexidade devido a fatores como facilidade para hibridização e seu cultivo desde a antiguidade. A hortelã-pimenta, também conhecida como hortelã ou menta, é nativa da região mediterrânea e chegou ao Brasil no período da colonização europeia, adaptando-se bem ao clima tropical apesar de suportar baixas temperaturas.^{1,6} Porém, em temperaturas elevadas pode-se haver diminuição no rendimento do seu óleo essencial.⁷

Segundo a Farmacopeia Brasileira, possuem folhas inteiras, membranosas, rugosas, quebradiças, oposto-cruzadas, pecioladas, verdes a verde-amarronzadas quando secas e ramos de cor verde escura a roxa purpúrea. Possuem postura semi-ereta, podendo chegar a 30 centímetros de altura.⁸

Assim como outras plantas medicinais, a hortelã-pimenta também é utilizada na medicina tradicional em casos como náuseas e inflamações de gengiva.¹ Suas propriedades antimicrobianas, antiespasmódicas, anti-inflamatória, antiúlcera, antiviral, antiparasitária, antiemética, carminativas, antiprurido e analgésica, faz com que o seu óleo essencial apresente importância comercial e econômica, sendo utilizado em diferentes indústrias como na alimentícia, farmacêutica e cosmética,^{1,7,9} com as respectivas finalidades: flavorizante e aromatizante de alimentos e bebidas, produtos farmacêuticos e de higiene bucal e perfumaria.⁶

Óleos essenciais ou óleos voláteis são definidos pela *International Standard Organization* (ISO) como produtos obtidos de partes das plantas através da destilação por arraste com vapor de água, bem como os produtos obtidos por processamento mecânico dos pericarpos dos frutos cítricos.^{7,10} Possuem ainda caráter hidrofóbico, conferindo grande interação com estruturas lipídicas contribuindo para a permeabilidade celular e, conseqüentemente, a danos irreversíveis à célula.¹¹

No óleo essencial da hortelã-pimenta já distinguiram 17 componentes químicos, sendo que os essenciais são o mentol (39,3%) e a mentona (25,2%). Ao mentol, presente em maior concentração no óleo essencial da hortelã-pimenta, atribuiu-se o potencial antimicrobiano com a inibição de bactérias gram positivas e negativas como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* e outras. Há evidências de atividade antifúngica, anti-giardia e anti-helmíntica a partir do extrato alcoólico e do óleo essencial da hortelã-pimenta.¹¹

Estratégias *in silico* são abordagens computacionais que têm como objetivo analisar, simular, visualizar ou prever propriedades farmacológicas e tóxicas de substâncias com potencial terapêutico.¹² São estratégias de alta relevância para o cenário de desenvolvimento de novos fármacos, pois são compreendidas por abordagens mais rápidas e menos onerosas, além de mais racionais quanto ao uso de animais em comparação com métodos *in vitro* e *in vivo*.¹³

A necessidade contínua em encontrar novos fármacos devido ao surgimento e aumento da incidência e prevalência de várias doenças, além da má tolerância aos fármacos já existentes no mercado, torna necessária a pesquisa contínua de novas moléculas para o desenvolvimento de fármacos sendo que a pesquisa baseada em plantas medicinais, como a

M. piperita L., se mostra promissora não só como fonte de obtenção direta de fármacos, mas também como fonte de inspiração para desenho de estruturas químicas otimizadas para o emprego terapêutico.¹⁴ Por isso, faz-se necessário compreender e determinar o espectro de atividade biológica de moléculas encontradas em espécies vegetais com propriedades medicinais. As pesquisas que empregam estratégias *in silico* dispõe de algumas vantagens como baixo custo e redução de testes em animais em ensaios de toxicidade,¹⁵ permitindo o mapeamento do potencial terapêutico dos marcadores químicos da *M. piperita* L., agregando novas informações que contribuem para o seu uso mais seguro e para o desenvolvimento de novos medicamentos.

O objetivo desta pesquisa consiste em mapear a bioatividade das moléculas presentes na *M. piperita* L. através de estratégias *in silico* com o levantamento de informações sobre os marcadores químicos da *M. piperita* L. descritos na literatura seguido da realização da modelagem dos marcadores em representações 2D e 3D e da predição das propriedades ADME (absorção, distribuição, metabolismo, eliminação) dos marcadores, além de propor o seu espectro de atividade biológica.

MÉTODOS

- Seleção dos marcadores:

A seleção dos marcadores da *M. piperita* L. foi realizado por meio de levantamento bibliográfico, de modo que aqueles descritos em maior quantidade foram escolhidos para a pesquisa.

- Modelagem dos marcadores:

As estruturas químicas dos marcadores predominantes da *M. piperita* L. já identificados e caracterizados na literatura foram modeladas em representações 2D por intermédio do programa computacional ACD/ChemSketch Freeware Version (Advanced Chemistry Development, Inc.). Foram gerados para cada marcador arquivos moleculares nos formatos sk2 e mol. Posteriormente, as representações 3D foram geradas com o programa Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298 e os respectivos arquivos moleculares salvos no formato mol2.

- Predição das propriedades ADME dos marcadores:

As propriedades ADME dos marcadores foram calculadas pelo servidor SwissADME¹⁶, para a caracterização do perfil farmacocinético de cada um dos marcadores.

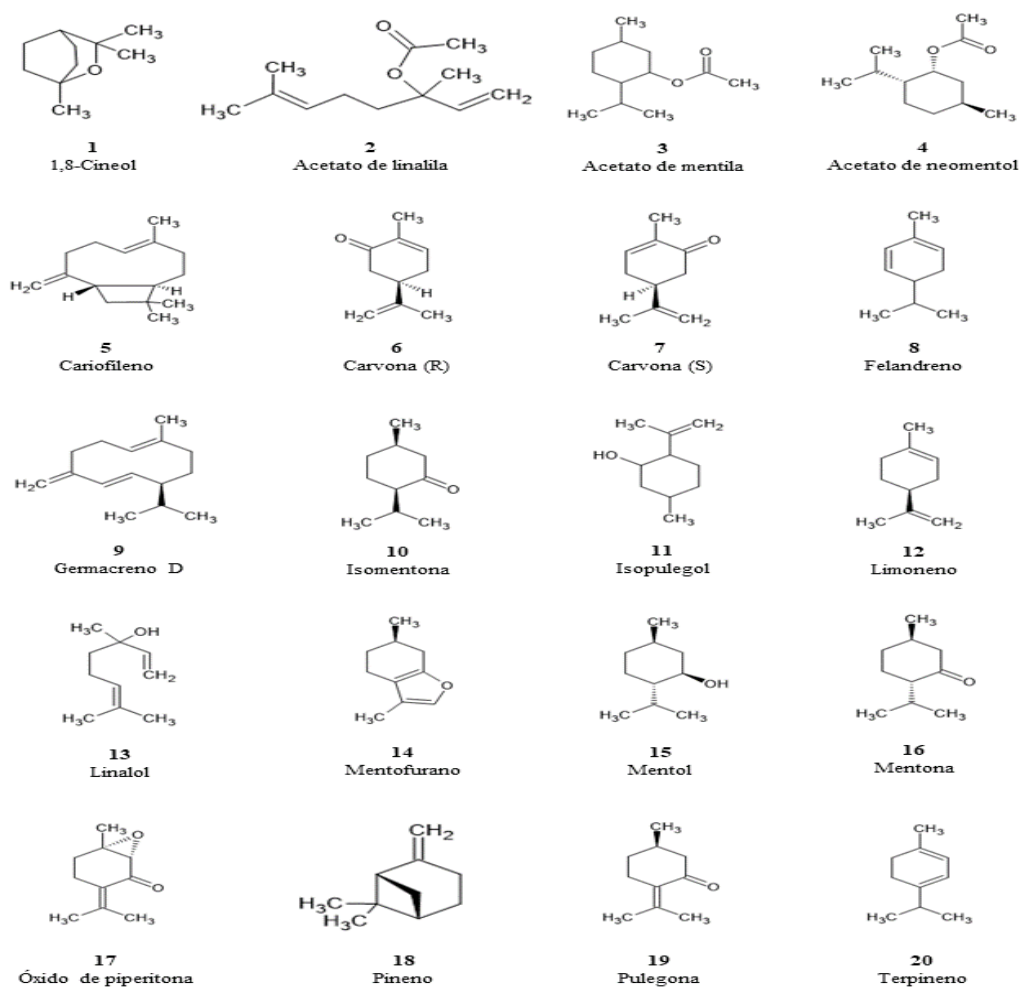
- Predição de bioatividade:

A predição de bioatividade foi realizada com os servidores SwissTargetPrediction¹⁷, PASS¹⁸ e *Similarity Ensemble Approach* (SEA).¹⁹ Para o SwissTargetPrediction foram selecionados os 10 alvos moleculares mais bem ranqueados para cada um dos marcadores da *M. piperita* L. Com o programa PASS foram selecionados os dez alvos ou atividades biológicas mais bem ranqueadas para cada marcador, desde que apresentassem $P_a > 0,7$. Em relação ao SEA, foram avaliados os alvos contendo ligantes com MaxTC maior ou igual a 0,6 quando comparados aos marcadores da espécie vegetal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa bibliográfica dos marcadores químicos já caracterizados e descritos para *M. piperita* L. revelou pelo menos 20 moléculas (Figura 1), as quais foram modeladas para a realização dos estudos de bioatividade.

Figura 1. Estruturas químicas dos marcadores químicos selecionados da *M. piperita* L..



As predições das propriedades farmacocinéticas das moléculas foram realizadas através do servidor SwissADME, o que permitiu estimar o nível de absorção, biodisponibilidade e permeabilidade em relação à barreira hematoencefálica (Tabela 1). Cerca de 2/3 dos marcadores de *M. piperita* L. apresentam propriedades compatíveis com moléculas de alta absorção no trato gastrointestinal. Em relação às regras de

biodisponibilidade, a maioria dos marcadores foram aprovados pelos critérios avaliados através do servidor. A pontuação de biodisponibilidade representa a probabilidade da molécula possuir pelo menos 10% de absorção por via oral e, todos os marcadores obtiveram a pontuação de 0,55.

Em relação à predição da permeabilidade à barreira hematoencefálica (BHE), estima-se que 90% dos marcadores tenham a capacidade de alcançar o sistema nervoso central, o que justifica o estudo da bioatividade para alvos moleculares relacionados à fisiopatologia de doenças neurológicas.

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos de marcadores da *M. piperita* L. calculados a partir do servidor SwissADME.

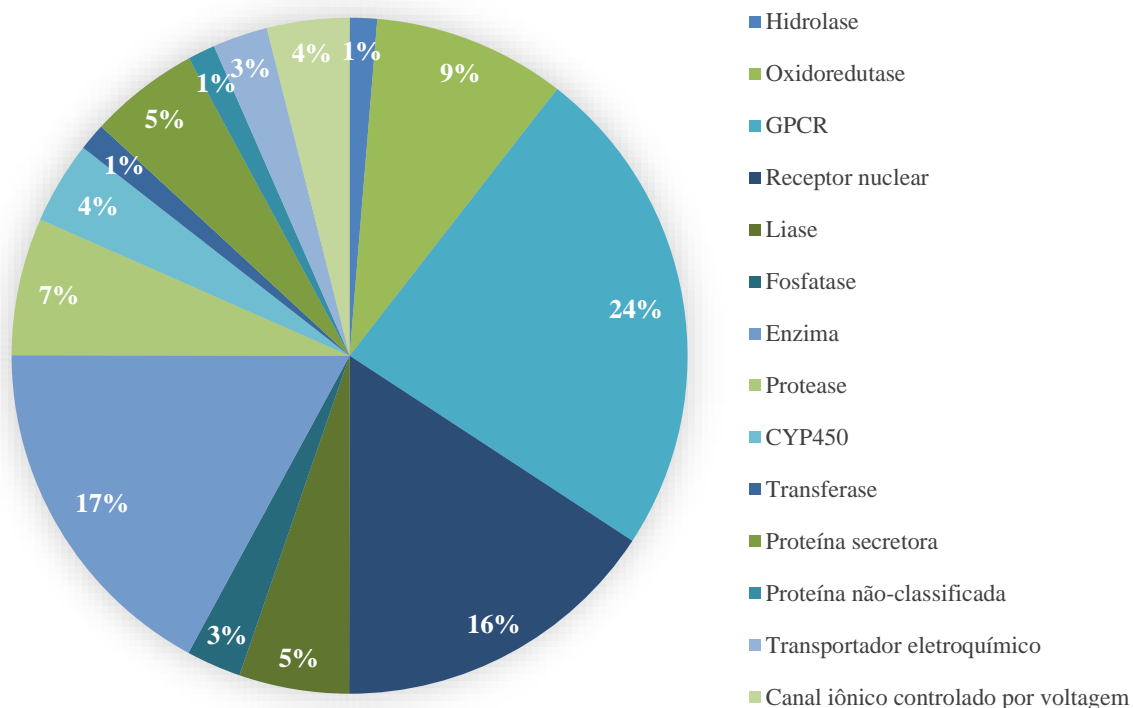
Moléculas	Absorção GI	Permeabilidade BHE	Aprovação nas regras de biodisponibilidade					Pontuação de BD
			Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Mueggue	
1,8-Cineol	Alto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Acetato de linalila	Alto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	0,55
Acetato de mentila	Alto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	0,55
Acetato de neomentol	Alto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	0,55
Cariofileno	Baixo	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	0,55
Carvona	Alto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Felandreno	Baixo	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Germacreno D	Baixo	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	0,55
Isomentona	Alto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Isopulegol	Alto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Limoneno	Baixo	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Linalol	Alto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Mentofurano	Alto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Mentol	Alto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Mentona	Alto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Óxido de piperitona	Alto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	0,55
Pineno	Baixo	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Pulegona	Alto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55
Terpineno	Alto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	0,55

Legenda: GI= gastrintestinal; BHE= barreira hematoencefálica; BD= biodisponibilidade.

A análise de predição de bioatividade dos marcadores foi realizada através do servidor SwissTargetPrediction, sendo possível encontrar um total de 77 potenciais alvos

biológicos para os 20 marcadores. As classes dos alvos mais predominantes para o conjunto de marcadores incluíram os receptores acoplados à proteína G (GPCR), as enzimas e os receptores nucleares (Gráfico 1).

Gráfico 1. Classe dos alvos biológicos dos marcadores da *M. piperita* L. obtidos através da triagem de bioatividade com o servidor SwissTargetPrediction.



Considerando os alvos que apresentaram um maior número de potenciais ligantes dentre os marcadores da *M. piperita* L., destacam-se a acetilcolinesterase, o receptor androgênico, o receptor canabinóide 2, o citocromo P450 família 19 subfamília A membro 1, o receptor de estrogênio alfa, o receptor androstano constitutivo, o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa e o receptor vaniloide de potencial transitório 1 (Tabela 2).

Tabela 2. Potenciais alvos biológicos dos marcadores da *M. piperita* L. obtidos através da triagem de bioatividade com o programa SwissTargetPrediction.

Nome dos alvos	Sigla dos alvos	Classe dos alvos	Marcadores
Acetilcolinesterase	ACHE	Hidrolase	1,8-Cineol, acetato de mentila, acetato de neomentol, limoneno e pineno
Receptor androgênico	AR	Receptor nuclear	Cariofileno, carvona, felandreno, germacreno D, isomentona, isopulegol, limoneno, mentol, mentona, pineno e terpineno
Receptor canabinoide tipo 2	CNR2	Família de um receptor acoplado à proteína G	Cariofileno, felandreno, germacreno D, limoneno, linalol, pineno e terpineno
Citocromo P450 Família 19 Subfamília A Membro 1	CYP19A1	Citocromo P450	1,8-Cineol, acetato de mentila, cariofileno, carvona, felandreno, germacreno D, isomentona, limoneno, mentofurano, mentona, óxido de piperitenona, pineno, pulegona e terpineno
Receptor de estrogênio alfa	ESR1	Receptor nuclear	Cariofileno, felandreno, germacreno D, limoneno, mentol, pineno e terpineno
Receptor androstano constitutivo	NR1I3	Receptor nuclear	Cariofileno, carvona, isomentona, mentona e óxido de piperitenona
Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa	PPAR α	Receptor nuclear	Cariofileno, felandreno, germacreno D, limoneno, linalol, pineno e terpineno
Receptor vaniloide de potencial transitório 1	TRPV1	Canal iônico controlado por voltagem	Cariofileno, limoneno, linalol, pineno e pulegona

O servidor PASS também foi utilizado para prever as atividades biológicas associadas aos marcadores da *M. piperita* L. Dentre as 72 atividades encontradas, destacaram-se antieczemática, antineoplásica, carminativa, inibidora da expressão de HIF1A, inibidora da testosterona 17beta-desidrogenase (NADP+), inibidora da ubiquinol-citocromo-c redutase, inibidora de acilcarnitina hidrolase, Inibidor de alquenil glicerofosfolina hidrolase, substrato CYP2J e a vasoprotetora (Tabela 3).

Tabela 3. Possíveis atividades biológicas associadas aos marcadores da *M. piperita* L. obtidas pelo servidor PASS.

Atividades	Marcadores
Antieczemático	Acetato de linalila, acetato de mentila, acetato de neomentol, cariofileno, felandreno, germacreno D, isomentona, isopulegol, limoneno, mentofurano, mentol, mentona, pineno, pulegona e terpineno
Antineoplásico	Cariofileno, carvona (R), carvona (S), germacreno D, limoneno e óxido de piperitona
Carminativo	Acetato de mentila, acetato de neomentol, felandreno, germacreno D, isomentona, isopulegol, limoneno, mentofurano, mentona, pulegona e terpineno
Inibidor da expressão de HIF1A	Acetato de mentila, acetato de neomentol, isomentona, mentol, mentona e óxido de piperitona
Inibidor da testosterona 17beta-desidrogenase (NADP+)	1,8-Cineol, cariofileno, carvona (R), carvona (S), felandreno, isomentona, isopulegol, mentofurano, mentol, mentona, óxido de piperitona e pineno
Inibidor da ubiquinol-citrocromo-c redutase	Acetato de mentila, acetato de neomentol, felandreno, germacreno D, isomentona, mentofurano, mentol, mentona, pulegona e terpineno
Inibidor de acilcarnitina hidrolase	1,8-Cineol, acetato de mentila, acetato de neomentol, felandreno, isomentona, isopulegol, mentofurano, mentol, mentona, pineno e pulegona
Inibidor de alquenil glicerofosocolina hidrolase	Acetato de neomentol, felandreno, germacreno D, isomentona, isopulegol, mentol, mentona e terpineno
Substrato CYP2J	1,8-Cineol, acetato de linalila, cariofileno, felandreno, mentofurano, óxido de piperitona, pineno, pulegona e terpineno
Vasoprotetor	Acetato de mentila, acetato de neomentol, isomentona, mentofurano, mentol e mentona

O servidor SEA também foi utilizado para a obtenção de alvos similares com os marcadores da hortelã-pimenta, porém não se obteve resultados satisfatórios. Baseado no banco de dados do servidor, a similaridade com os marcadores da espécie vegetal foi menor que 0,6.

Os alvos obtidos na pesquisa estão relacionados à fisiopatologia de algumas doenças, incluindo câncer,^{20,21,22,23} doença de Alzheimer,^{24,25} no controle da dor e da inflamação^{26,27} e nas dislipidemias.²⁸

De acordo com pesquisas realizadas com a *M. piperita* L. por meios de ensaios *in vitro* e *in vivo* é possível constatar que a espécie vegetal apresenta diversas possibilidades de

aplicação terapêutica,⁸ o que é corroborado pelos resultados obtidos pela predição *in silico* da bioatividade dos seus marcadores.

Há ensaios *in vitro* e *in vivo* que demonstram a atividade antineoplásica da *M. piperita* L., em que seu extrato aquoso seco apresentou efeitos tóxicos contra a linhagem de células resistentes de câncer de mama²² e reduziu substancialmente a ocorrência de tumores pulmonares e sua multiplicidade,²³ corroborando com o resultado da Tabela 3, em que é sugerida a atividade antineoplásica para pelo menos 6 marcadores químicos da *M. piperita* L..

Há ensaios *in vivo* que evidenciaram a atividade endócrina da *M. piperita* L. com o chá de suas folhas que aumentaram os níveis do hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante, além de diminuir os níveis de testosterona total²⁹ corroborando com os resultados encontrados relacionados com os alvos do receptor androgênico, do receptor estrogênio alfa e a atividade de inibição da testosterona 17beta-desidrogenase (NADP+).

Encontra-se ensaios *in vivo* que demonstram a atividade metabólica do chá e do suco da *M. piperita* L. em que obtiveram como resultado a diminuição de triglicerídeos, aumentos nos níveis de HDL e diminuição de LDL.³⁰ Outro estudo relatou a diminuição considerável dos níveis de glicose, colesterol, LDL e triglicérides e aumento significativo dos níveis de HDL com o tratamento por via oral do suco de *M. piperita* L..³¹ Ainda há a demonstração de que o extrato aquoso da *M. piperita* L. apresentou efeitos benéficos significativos contra a hiperlipidemia induzida por frutose e boa atividade antioxidante, além da redução significativa dos níveis elevados de glucose, colesterol, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade, índice aterogênico e aumento dos níveis de lipoproteínas de alta densidade e HDL sem que os níveis de insulina no soro de ratos alimentados com frutose fossem afetados.³²

Há ensaios clínicos de fase I em que alterações bioquímicas e antropométricas de 25 estudantes saudáveis que ingeriram o extrato obtido das folhas da *Mentha piperita* em forma de suco foram avaliadas e os resultados demonstraram que 41,5% das pessoas reduziram a glicemia, 66,9% os níveis de colesterol, 58,5% as taxas de triacilglicerídeos, 52,5% os níveis de LDL, 70% os níveis de TGO, 74,5% os níveis de transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e 52% apresentaram aumento nos níveis de HDL. Houve diminuição da pressão arterial em 52,5% dos estudantes e redução do índice de massa corpórea em 48,7%.

O estudo sugere que a utilização da *Mentha piperita* em humanos pode ser benéfica na prevenção e no tratamento de fatores de risco de doenças crônico-degenerativas.³³

Após a análise referente a atividade metabólica da *M. piperita* L., pode-se inferir que os resultados da literatura reforçam os resultados apresentados na Tabela 2, no qual o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa (PPAR α) que é considerado um receptor sensor de lipídeos,³⁴ podendo atuar como alvo terapêutico para desordens no metabolismo de lipídeos e glicose, fatores estes que estão relacionados com doenças como diabetes, dislipidemias, aterosclerose, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares.³⁵

A atividade antinociceptiva da *M. piperita* L. foi demonstrada em ensaios *in vivo*. O efeito analgésico com o extrato aquoso seco da *M. piperita* L.³⁶ e o efeito antinociceptivo com o seu extrato etanólico.³⁷ Houve ainda há redução de um processo inflamatório crônico.³⁷ Resultados demonstrados na Tabela 2 indicam possíveis marcadores para o receptor de potencial transitório vaniloide 1 (TRPV1) que está envolvido em fenômenos celulares como a nocicepção e a termorregulação do organismo. O TRPV1 é um canal iônico (catiônico) não seletivo que pode ser ativado por estímulos físicos ou químicos seja por temperaturas elevadas (42-45°C), acidez extracelular (ph<6,5) ou por compostos endovanilóides (alguns endocanabinoides), mas também pela ativação de receptores acoplados à proteína G. Para além, seu funcionamento é modulado por mediadores inflamatórios, como a bradicinina e o ATP, tornando o TRPV1 um agregador polimodal de múltiplos estímulos.³⁸

Para a atividade anti-inflamatória, ensaios *in vitro* relataram que o chá da *M. piperita* L. foi capaz de inibir a enzima ciclooxigenase 2 corroborando com os resultados da Tabela 2 em que há possíveis marcadores para o receptor canabinoide tipo 2 (CB2). O receptor CB2 pertence à família dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) e é expresso na periferia. Há estudos que revelaram que ele é expresso em todas as células hematopoéticas em diferentes níveis e, principalmente nas células do sistema imune, como neutrófilos e macrófagos, tornando o receptor CB2 importante na modulação do sistema imune, especialmente em condições inflamatórias.³⁹ É possível sugerir uma relação entre o receptor CB2 e o TRPV1 em que TRPV1 seria ativado após a ativação do receptor CB2 ocasionando um efeito antinociceptivo e/ou a termorregulação do organismo.

A atividade imunomodulatória foi observada em ensaios *in vitro* realizados com extrato etanólico apresentando atividade antihemolítica⁴⁰ e atividade antiapoptótica.⁴¹ A atividade hemolítica, pode ser associada com resultados encontrados na Tabela 3 com a inibição da expressão de HIF1A (HIF1 alfa) e a atividade vasoprotetora. O fator HIF1 (*Hypoxia inducible factor-1*) é um regulador de transcrição envolvido com o controle do metabolismo energético e da adaptação ao estresse celular causa pela deficiência de oxigênio que pode induzir a angiogênese. O fator HIF1A ativa a expressão de genes associados com a regulação da angiogênese.⁴²

Há estudos clínicos de fase I que relatam o efeito do óleo essencial de *M. piperita* L. sobre a aprendizagem (alfabetização e digitação) e a memória em que seus resultados sugeriram que o aroma da hortelã-pimenta pode melhorar a atenção geral dos indivíduos fazendo com que os participantes do estudo aumentem o desempenho em suas atividades por manterem o foco⁴³. Um ensaio *in vitro* relatou a inibição acima de 75% da atividade da enzima acetilcolinesterase a partir do extrato etanólico obtido das folhas secas da *M. piperita* L.,²⁵ podendo ser promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer. É possível então, validar os resultados presentes da Tabela 2 em que há possíveis marcadores para a enzima acetilcolinesterase.

CONCLUSÃO

As moléculas investigadas de *M. piperita* L. possuem amplo espectro de bioatividade, o que reforça o potencial terapêutico atribuído à planta medicinal e permite classificá-la como promissora fonte para pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos contra doenças cardiovasculares, metabólicas, neoplásicas e neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

1. Carreto CF. Atividade antimicrobiana de *Mentha piperita* L. sobre leveduras do gênero *Candida* [master's thesis]. São José dos Campos: Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista; 2007. 93 p.
2. Ministério da Saúde (BR). Política e Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (2016). Brasília, 2016.

3. Stehmann JR, Sobral M. Biodiversidade no Brasil. In: Simões CM, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JC, Mentz LA, Petrovick PR (Orgs). *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. Porto Alegre: Artmed; 2017. p. 1-10.
4. De Souza GS, De Oliveira UC, Silva JS, Lima JC. Crescimento, produção de biomassa e aspectos fisiológicos de plantas de *Mentha piperita* L. cultivadas sob diferentes doses de fósforo e malhas coloridas. *Rev Biol Ciênc Terra*. 2012;12(1):36-42.
5. Lima RK, Cardoso MG. Família Lamiaceae: importantes óleos essenciais com ação biológica e antioxidante. *Rev Fitos*. 2007;3(3):14-24.
6. Gasparin PP, Christ D, Coelho SR. Secagem de folhas *Mentha piperita* em leite fixo utilizando diferentes temperaturas e velocidades de ar. *Rev Ciênc Agron*. 2017;48(2):242-250. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1806-6690.20170028>.
7. De Souza MA, De Araujo OJ, Ferreira MA, Stark EM, Fernandes MS, Souza SR. Produção de biomassa e óleo essencial de hortelã em hidroponia em função de nitrogênio e fósforo. *Hortic Bras*. 2007;25(1):41-48. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-05362007000100009>.
8. Anvisa; Ministério da Saúde (Br). Monografia da espécie *Mentha x piperita* L. (hortelã-pimenta). Monografia, 2015;5:1-73.
9. May D, Maranhão LT. Organização estrutural da folha e influência do vermicomposto no crescimento de *Mentha piperita* L. *R Bras Bioci*. 2007;5(2):624-626.
10. Busato NV, Silveira JC, Da Costa AO, Da Costa EF Junior. Estratégias de modelagem da extração de óleos essenciais por hidrodestilação e destilação a vapor. *Cien Rural*. 2014;44(9):1574-1582. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20121330>.
11. Barros BS. Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de *Mentha piperita* L. (hortelã-pimenta) sobre cepas de *Candida albicans* [undergraduate thesis]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2017. 40 p.
12. Myatt GJ, Ahlberg E, Akahori Y, Allen D, Amberg A, Anger LT, et al. In silico toxicology protocols. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;96:1-17. Disponível em: [doi:10.1016/j.yrtph.2018.04.014](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.04.014)
13. Ribeiro, JN. Modelos in silico na previsão de toxicidade [master's thesis]. Coimbra: Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra; 2019. 75 p.
14. Atanosov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, a força – tarefa internacional de ciências de produto natural, Supuran CT. Produtos naturais na descoberta de medicamentos: avanços e oportunidades. *Nat Ver Drug Discov*. 2021;20(3):200-216. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
15. De Macedo KG, De Melo CC Filho, Andrade CH. Avaliação in silico da toxicidade de fármacos. *Rev Eletronica Farm*. 2013;10(1). Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/23559>

16. 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.* 2021;7, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
17. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res.* 2019;47. Disponível em: doi: 10.1093/nar/gkz382.
18. Filimonov DA, Lagunin AA, Gloriovova TA, Rudik AV, Druzhilovskii DS, Pogodin PV, et al. Previsão do espectro de atividade biológica de compostos orgânicos usando o recurso online PASS. *Chem Heterocycl Compd (NY)*. 2014;50(3):444-457.
19. Keiser MJ, Roth BL, Armbruster BN, Ernsberger P, Irwin JJ, Shoichet BK. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat Biotechnol.* 2007;25(2):197-206. Disponível em: doi: 10.1038/nbt1284.
20. Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(1):3-23. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/aps.2014.18>
21. Makar S, Saha T, Swetha R, Gutti G, Kumar A, Singh SK. Rational approaches of drug design for the development of selective estrogen receptor modulators (SERMs), implicated in breast cancer. *Bioorg Chem.* 2020;94. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103380>
22. Berdowska I, Zieliński B, Fecka I, Kulbacka J, Saczko J, Gamian A. Cytotoxic impact of phenolics from Lamiaceae species on human breast cancer cells. *Food Chem.* 2013;141(2):1313-1321. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.03.090>
23. Samarth RM, Panwar M, Kumar M, Kumar A. Protective effects of *Mentha piperita* Linn on benzo[a]pyrene-induced lung carcinogenicity and mutagenicity in Swiss albino mice. *Mutagenesis.* 2006;21(1):61-66. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mutage/gei075>
24. Saxena M, Dubey R. Target enzyme in Alzheimer's disease: acetylcholinesterase inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2019;19(4):264-275. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1568026619666190128125912>
25. Vladimir-Knezevic S, Blažeković B, Kindl M, Vladić J, Lower-Nedza AD, Brantner AH. Acetylcholinesterase inhibitory, antioxidant and phytochemical properties of selected medicinal plants of the Lamiaceae Family. *Molecules.* 2014;19(1):767-782. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules19010767>
26. Morales P, Hernandez-Folgado L, Goya P, Jagerovic N. Cannabinoid receptor 2 (CB2) agonists and antagonists: a patente update. *Expert Opin in Ther Pat.* 2016;26(7):843-856. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1193157>
27. Díaz-Franulic I, Caceres-Molina J, Sepulveda RV, Gonzalez-Nilo F, Latorre R. Structure-driven pharmacology of transiente receptor potential channel vanilloid 1. *Mol Pharmacol.* 2016;90(3):300-308. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/mol.116.104430>

28. Ferri N, Corsini A, Sirtori C, Ruscica M. PPAR-alpha agonists are still on the rise: an update on clinical and experimental findings. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(5):593-602. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1312339>
29. Akdogan M, Ozguner M, Kocak A, Oncu M, Cicek E. Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. *Urology*. 2004;65(2):394-398. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.03.046>
30. Barbalho SM, et al. *Mentha piperita* effects on Wistar rats plasma lipids. *Braz Arch Biol Technol*. 2009;52(5):1137-1143. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-89132009000500011>
31. Barbalho SM, et al. Metabolic profile of offspring from diabetic Wistar rats treated with *Mentha piperita* (peppermint). *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2011/430237>
32. Badal RM. Pharmacological action of *Mentha piperita* on lipid profile in fructose-fed rats. *Iran J Pharm Res*. 2011;10(4):843-848.
33. Barbalho SM, Machado FM, Oshiiwa M, Abreu M, Guiger EL, Tomazela P, et al. Investigation of the effects of peppermint (*Mentha piperita*) on the biochemical and anthropometric profile of university students. *Food Sci Technol*. 2011;31(3):584-588. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-20612011000300006>
34. Pereira VC. Atividade agonista do extrato de *Tabebuia heptaphylla* sobre os receptores proliferadores peroxissomais alfa (PPAR α), beta/delta (PPAR β/δ) e gama (PPAR γ) [dissertation]. Brasília: Universidade Federal de Brasília; 2008. 110 p.
35. Shearer BG, Billin AN. The next generation of PPAR drugs: Do we have the tools to find them?. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771(8):1082-1093. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2007.05.005>
36. Taher YA. Antinociceptive activity of *Mentha piperita* leaf aqueous extract in mice. *Libyan J Med*. 2012;7. Disponível em: <https://doi.org/10.3402/ljm.v7i0.16205>
37. Atta Ah, Alkofahi A. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *J Ethnopharmacol*. 1998;60(2):117-124. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(97\)00137-2](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(97)00137-2)
38. Ferreira LG. Papel do receptor de potencial transitório vanilóide subtipo 1 sobre células do sistema imunoendócrino envolvidas na produção de glicocorticoides [dissertation]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2018. 122 p.
39. Silva, MA. Efeito de agonistas do receptor canabinoide 2 na resposta inflamatória induzida por *Mycobacterium bovis* BCG [dissertation]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2016. 137 p.

40. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi S, Eslami B. Antioxidant and antihemolytic activities of mentha piperita. *Pharmacologyonline*. 2010;1:744-752.
41. Koo HN, Jeong HJ, Kim CH, Park ST, Lee SJ, Seong KK, et al. Inhibition of heat shock-induced apoptosis by peppermint oil in astrocytes. *J Mol Neurosci*. 2001;17(3):391-396. Disponível em: <https://doi.org/10.1385/JMN:17:3:391>
42. Jeon M, Shin Y, Jung J, Jung UW, Lee JH, Jae-Seung L, et al. HIF1A overexpression using cell-penetrating DNA-binding protein induces angiogenesis in vitro and in vivo. *Mol Cell Biochem*. 2018;437(1-2):99-107. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3098-6>
43. Barker S, Grayhem P, Koon J, Perkins J, Whalen A, Raudenbush B. Improved performance on clerical tasks associated with administration of peppermint odor. *Percept Mot Skills*. 2003;97(3):1007-1010. Disponível em: <https://doi.org/10.2466/pms.2003.97.3.1007>