

DOI: <https://doi.org/10.58871/conimaps2025.c67>

POTENCIAL DA β -D-GALACTOSE, CARVACROL E CINAMALDEÍDO NO DESENVOLVIMENTO DE NANOFÁRMACOS DERMATOLÓGICOS

POTENTIAL OF β -D-GALACTOSE, CARVACROL AND CINNAMALDEHYDE IN THE DEVELOPMENT OF DERMATOLOGICAL NANOPHARMACEUTICALS

RUAN PÁBULO BANDEIRA PINTO

Graduando em Licenciatura em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

LÍVIA SANTOS MENEZES

Mestranda em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

ALESSANDRA SOUZA DOS SANTOS

Mestra em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

PAULO VICTOR DE OLIVEIRA

Especialista em Agronegócio, Legislação e Regulamentação Ambiental pela Faculdade Líbano

CARMILENE ALENCAR PEREIRA BATISTA

Mestranda em Ciências Biomédicas pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

CHUADÊ CACHOEIRA DO NASCIMENTO

Mestranda em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

MARIA DA CONCEIÇÃO ALVES DA COSTA

Mestranda em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

MARIA DE JESUS PEREIRA GOMES

Mestranda em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

GILDEANNI IASMIM ALVES VIEIRA

Mestra em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

JUELINA OLIVEIRA DOS SANTOS

Doutoranda em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

RESUMO

Este estudo avaliou in silico as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas da β -D-galactose, carvacrol e cinamaldeído visando sua aplicação em sistemas nanoestruturados para liberação dérmica. As análises, realizadas via pkCSM e ProTox-3.0, revelaram que os compostos atendem à Regra de Lipinski, com alta absorção intestinal para carvacrol (90,84%) e cinamaldeído (95,01%), mas permeabilidade cutânea limitada ($\log k_p = -1,62$ cm/s para

carvacrol). A β -D-galactose destacou-se por sua solubilidade aquosa e permeabilidade ao SNC (log PS = $-3,636$), enquanto carvacrol e cinamaldeído exibiram moderada toxicidade oral (DL50 = 810 – 1850 mg/Kg) e risco de sensibilização dérmica. A ausência de mutagenicidade (teste AMES) e inibição de CYP450 sugere segurança farmacológica, porém a hepatotoxicidade do carvacrol demanda estratégias de nanoencapsulação para otimizar sua entrega tópica. Conclui-se que a nanoencapsulação pode potencializar a eficácia dérmica desses compostos, mitigando efeitos adversos e melhorando sua biodisponibilidade tópica.

Palavras-chave: absorção intestinal; fitoterapia; galactose.

ABSTRACT

This study evaluated in silico the pharmacokinetic and toxicological properties of β -D-galactose, carvacrol and cinnamaldehyde with a view to their application in nanostructured systems for dermal release. The analyses, carried out via pkCSM and ProTox-3.0, revealed that the compounds comply with Lipinski's Rule, with high intestinal absorption for carvacrol (90.84%) and cinnamaldehyde (95.01%), but limited skin permeability (log k_p = -1.62 cm/s for carvacrol). β -D-galactose stood out for its aqueous solubility and CNS permeability (log PS = -3.636), while carvacrol and cinnamaldehyde exhibited moderate oral toxicity (DL50 = 810 – 1850 mg/Kg) and risk of dermal sensitisation. The absence of mutagenicity (AMES test) and CYP450 inhibition suggests pharmacological safety, but the hepatotoxicity of carvacrol calls for nanoencapsulation strategies to optimise its topical delivery. It is concluded that nanoencapsulation can potentiate the dermal efficacy of these compounds, mitigating adverse effects and improving their topical bioavailability.

Keywords: intestinal absorption; phytotherapy; galactose.

1 INTRODUÇÃO

A crescente resistência bacteriana e a escassez de novos antibióticos têm intensificado a busca por alternativas terapêuticas. O uso excessivo e inadequado desses medicamentos e a baixa inovação na indústria farmacêutica, contribuem para o aumento da crise global de resistência bacteriana. Nesse cenário, as plantas medicinais se destacam como fontes promissoras de compostos bioativos com potencial antibacteriano (Abdallah *et al.*, 2023).

A β -D-galactose é um monossacarídeo natural que pode atuar como ligante específico para receptores celulares, que vem ganhando destaque, por sua funcionalização para sistemas de liberação controlada, pois promove direcionamento ativo e maior internalização do sistema nanoestruturado. Essa abordagem tem potencial para superar limitações de compostos convencionais, como baixa seletividade, toxicidade sistêmica e rápida degradação, mantendo as propriedades farmacodinâmicas do princípio ativo (Fátima *et al.*, 2023).

De acordo com dados obtidos na literatura, além da funcionalização com açúcares, fitocompostos bioativos como carvacrol e cinamaldeído têm despertado interesse devido à sua atividade antimicrobiana (Miranda-Cadena *et al.*, 2021). Além das propriedades

antimicrobianas, o carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol) é um monoterpene fenólico presente principalmente em óleos essenciais de plantas do gênero *Origanum vulgare* L. (orégano) e *Thymus vulgaris* L. (tomilho), e exibe atividades biológicas, neuroprotetora, antioxidante, anti-inflamatório, anticâncer, analgésica, anticonvulsivante e antidiabético (Mączka *et al.*, 2023; Pineda-Castañeda; Rivera-Monroy; Maldonado, 2023). O cinamaldeído (aldeído cinâmico ou 3-fenil-2-propenal), um álcool terpeno cíclico, é o principal componente ativo do óleo essencial de canela (60-75%), tem sido amplamente utilizado em doces, bebidas, pães e cosméticos, possui atividade antioxidante, antidiabética, anticancerígena, antitumoral e cicatrizante (Silva *et al.*, 2018). Esses compostos podem inibir fatores de virulência bacteriana, como motilidade, formação de biofilme e atividade de bombas de efluxo, sem induzir resistência (Yuan; Yuk, 2019).

Devido às suas propriedades terapêuticas, esses compostos naturais podem interagir com medicamentos convencionais, potencializando seus efeitos farmacológicos e contribuindo para a redução de reações adversas (Carneiro; Comarella, 2016).

As nanopartículas surgem como uma estratégia inovadora para sistemas terapêuticos baseados em compostos naturais (Otari *et al.*, 2024). Quando aplicadas por via dérmica, as nanopartículas apresentam interações específicas com a barreira cutânea. A pele, em especial o estrato córneo, constitui a principal barreira à absorção de compostos, restringindo a penetração de moléculas hidrofílicas e de maior peso molecular. Sistemas nanométricos facilitam a penetração cutânea por rotas transcelular, intercelular e folicular, modulando a passagem de ativos pela pele (Liang *et al.*, 2013).

Por suas propriedades singulares, como dimensões na escala nanométrica, elevada razão área superficial/massa, lipofilicidade e alta reatividade. São características que permitem aumentar a eficácia terapêutica, reduzir efeitos adversos e otimizar a ação medicamentosa (Sharmin *et al.*, 2021). No entanto, é importante destacar que o sucesso de sistemas nanoestruturados depende de múltiplos fatores, como o método de síntese utilizado para fazer o acoplamento do sistema e sobretudo, o perfil de expressão dos receptores na célula alvo (Battisegola *et al.*, 2024).

Nesse sentido, torna-se essencial considerar não apenas a atividade antimicrobiana e o potencial de funcionalização seletiva das formulações, mas também os perfis ADMET (Absorção química, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade tolerável), que permitem prever a viabilidade farmacocinética e a segurança dos compostos antes de avançar para etapas clínicas. Podendo reduzir o tempo e os custos no desenvolvimento de novos fármacos (Jayavel *et al.*, 2024).

Para atender aos parâmetros estabelecidos para candidatos a fármacos, as moléculas devem seguir os critérios físico-químicos estabelecidos pela Regra dos Cinco de Lipinski, que aumentam a probabilidade de boa biodisponibilidade e desempenho nas atividades metabólicas (Stepnicki *et al.*, 2024).

Diante desse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar, por meio de modelagens *in silico*, as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e o perfil de toxicidade da β -D-galactose, do carvacrol e do cinamaldeído, visando seu potencial em sistemas nanoestruturados para aplicação de fármacos dérmicos.

2 METODOLOGIA

Previsão de propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicidade

Para realizar as análises *in silico* dos compostos (β -D-galactose, carvacrol e cinamaldeído), foi utilizado o formato SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) como entrada nas ferramentas *pkCSM* (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml>) e *Protox 3.0* (<https://tox.charite.de/protox3>). O design das estruturas químicas foi representado através do programa *ChemSketch* versão 2024.2.3. O *pkCSM* foi usado para prever as propriedades físico-químicas (Peso molecular, LogP, Rotação de ligação, Aceitadores e Doadores de ligação H, e a Área de superfície polar topológica) e farmacocinéticas ADMET (Absorção: Solubilidade em água, Absorção intestinal, Permeabilidade da pele e Permeabilidade Caco2; Distribuição: VDss humana, Permeabilidade BBB e Permeabilidade do SNC; Metabolismo: Substratos CYP2D6 e CYP3A4; Excreção: Liquidação total e Toxicidade: Toxicidade AMES, Hepatotoxicidade e Sensibilização da pele). A Toxicidade oral aguda foi avaliada através da ferramenta *Protox 3.0*.

Doses tóxicas e classes de toxicidade

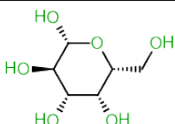
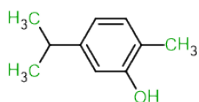
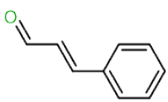
As classes de toxicidade foram estabelecidas conforme o Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS). As doses tóxicas de DL_{50} foram apresentadas em mg/Kg de peso corporal, considerando a mortalidade de 50% dos indivíduos testados após a exposição aos compostos. A toxicidade do GHS foi classificada como: Categoria 1 (Extremamente tóxico = $DL_{50} \leq 5$), Categoria 2 (Altamente tóxico = $5 < DL_{50} \leq 50$), Categoria 3 (Moderadamente tóxico = $50 < DL_{50} \leq 300$), Categoria 4 (Levemente tóxico = $300 < DL_{50} \leq 2.000$), Categoria 5 (Praticamente não tóxico = $2.000 < DL_{50} \leq 5.000$) e Não Categorizado (Relativamente inofensivo = $DL_{50} > 5.000$) (Erhirhie; Ihekwereme; Ilodigwe, 2018; GHS, 2021).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Parâmetros físico-químicos

A análise *in silico* dos parâmetros físico-químicos dos compostos β -D-galactose, Carvacrol e Cinamaldeído teve valores aceitáveis de biodisponibilidade, para o peso molecular e número de aceptadores e doadores de hidrogênio (Tabela 1). Os resultados estão em conformidade com os princípios de Lipinski para determinar a boa biodisponibilidade de substâncias pelos seguintes parâmetros: Peso molecular ($<500 \text{ g mol}^{-1}$); Número de sítios doadores de ligação de hidrogênio (<5) e Número de aceptadores de ligação de hidrogênio (<10) e Valor de lipofilicidade LogP menor ou igual a 5 (Lipinski *et al.*, 2001).

Tabela 1. Parâmetros físico-químicos dos compostos.

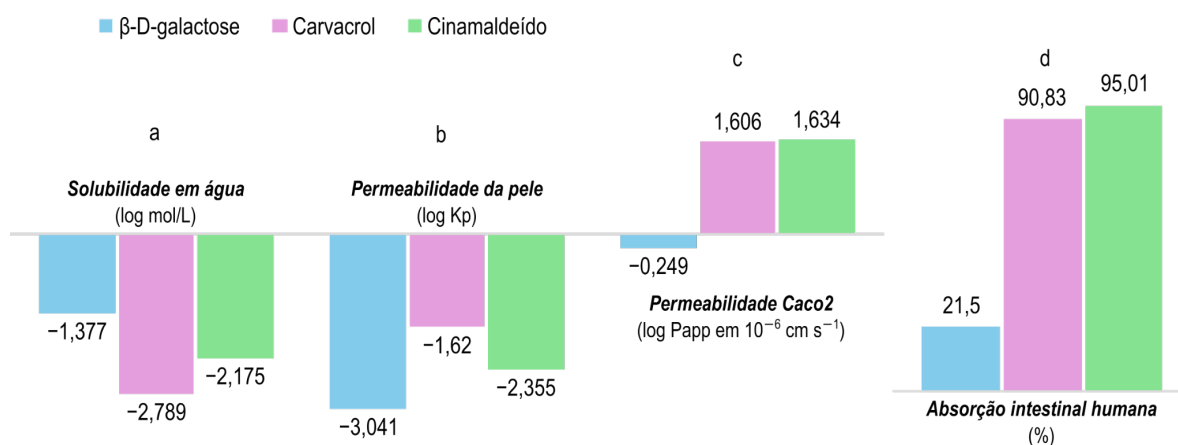
Propriedades físico-químicas	β -D-galactose	Carvacrol	Cinamaldeído
Estrutura química			
Peso molecular (g mol^{-1})	180,156	150,221	132,162
LogP	-32,214	282,402	1,8987
Rotação de ligação	1	1	2
Aceptadores de ligação H	6	1	1
Doadores de ligação H	5	1	0
Área de superfície polar topológica ($\text{\AA}^2$)	68,643	67,685	59,998

Fonte: Os autores (2025).

Previsão da Absorção

A avaliação da solubilidade em água demonstrou que a β -D-galactose se mostrou altamente solúvel (Figura 1a). A solubilidade em água a 25°C reflete a afinidade de uma molécula por ambientes aquosos, afetando sua absorção sistêmica. Medicamentos lipossolúveis têm menor taxa de absorção que os hidrossolúveis, principalmente em formulações orais, devido à baixa miscibilidade com fluidos fisiológicos (Pires; Blundell; Ascher, 2015). Os valores encontrados estão em conformidade com a classificação da solubilidade em água ($\log S$), a partir de uma escala com os seguintes valores: < -10 (insolúvel), < -6 (moderadamente solúvel), < -4 (solúvel), < -2 (muito solúvel) e < 0 (altamente solúvel) (Daina; Michielin; Zoete, 2017).

Figura 1. Previsão da absorção para os compostos β -D-galactose, carvacrol e cinamaldeído. a. Solubilidade em água, b. Permeabilidade da pele, c. permeabilidade Caco2 e d. absorção intestinal humana.



Legenda - Papp: Coeficiente de permeabilidade aparente. **Fonte:** Os autores (2025).

A β -D-galactose (21,51%) teve baixa taxa de absorção intestinal humana, enquanto o cinamaldeído (95,01%) e o carvacrol (90,84%) foram altamente absorvidos (Figura 1b). O intestino delgado é o principal órgão de absorção de fármacos administrados por via oral. A predição da porcentagem de absorção intestinal humana para compostos específicos, auxilia na avaliação da biodisponibilidade. O bom perfil de absorção de uma molécula deve ser superior a 30% (Pires; Blundell; Ascher, 2015). O polissacarídeo sulfatado β -d-galactose, é um promissor antioxidante e regulador glicêmico (Mendes *et al.*, 2023), capaz de reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias intestinais no cólon (Monturil *et al.*, 2020). O cinamaldeído eleva a biodisponibilidade e regula o equilíbrio da flora intestinal (Xiao *et al.*, 2022). Isso é influenciado pela atividade enzimática digestiva e hepatopancreática, que elevam a capacidade digestiva e de absorção (Zhou *et al.*, 2020). O carvacrol, um antioxidante, anti-inflamatório e anticancerígeno (Taibi *et al.*, 2024), atua como antibacteriano e estimula a proliferação de bactérias probióticas (Bao *et al.*, 2025).

A permeabilidade na pele para o carvacrol ficou abaixo do esperado, $\log k_p = -1,62$ cm/s (Figura 1c). A permeabilidade cutânea permite avaliar o desenvolvimento de produtos tópicos e formulações transdérmicas de liberação de fármacos. Essa propriedade determina a capacidade de substâncias atravessarem a barreira epidérmica, influenciando a sua eficácia terapêutica. O valor de $\log K_p > -2,5$ indica a baixa permeabilidade de um composto na pele (Pires; Blundell; Ascher, 2015; Sherashiya *et al.*, 2024). Entretanto, a microemulsão do carvacrol favoreceu sua liberação gradativa, retenção, absorção percutânea e permeabilidade cutânea (Laothaweerungsawat *et al.*, 2020). Pode atuar como facilitador de permeação cutânea, para viabilizar a administração transdérmica de fármacos anti-hipertensivos, como o

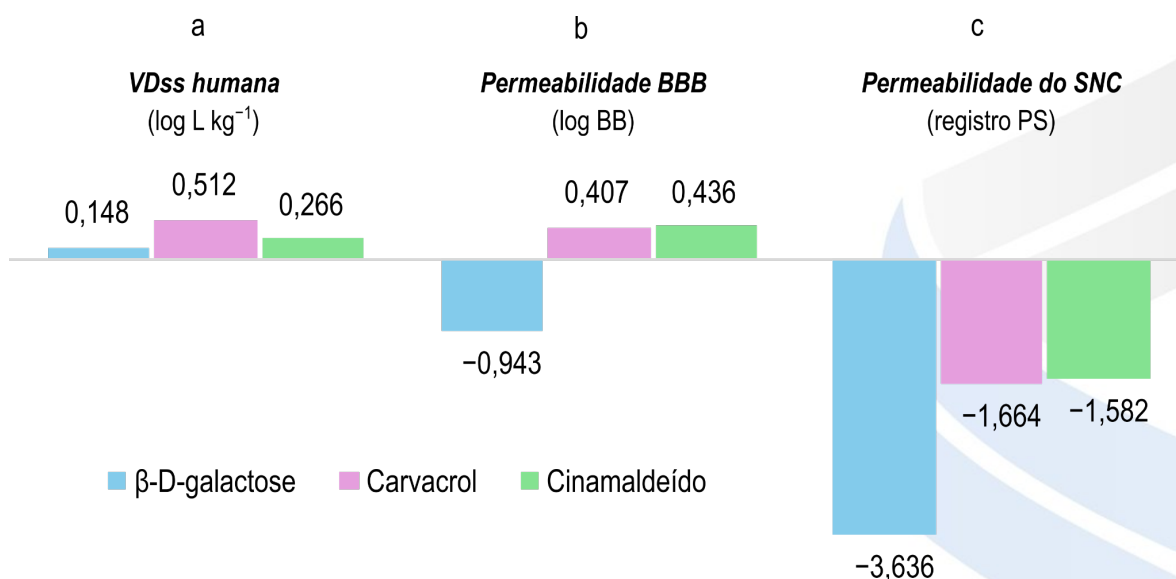
cloridrato de propranolol. Esse efeito é atribuído à sua capacidade de estabelecer ligações de hidrogênio via grupo hidroxila e compostos aromáticos (Songkro; Rades; Becket, 2009).

É possível estabelecer uma correlação entre a baixa permeabilidade Caco-2 ($\log P_{app} = -0,249 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$) e a baixa absorção intestinal da β -D-galactose (Figura 1d). A linhagem Caco-2 é derivada de células epiteliais intestinais de adenocarcinoma colorretal humano. Cultivadas em monocamada, as células permitem simular o processo de absorção intestinal de fármacos administrados oralmente. Um $P_{app} > 8 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ indica um composto com alta permeabilidade de Caco-2 (Pires; Blundell; Ascher, 2015). A massa molecular é um fator que influencia a baixa absorção de substâncias em membranas lipofílicas. Estes atributos devem ser considerados ao desenvolver formulações seguras, para administração dérmica em creme ou gel (Alliance, 2016; Silva, 2024).

Previsão da Distribuição

O carvacrol apresentou o maior volume de distribuição tecidual ($\log VD_{ss} = 0,512$), porém, foi considerado baixo para esse parâmetro (Figura 2a) (Taibi *et al.*, 2024). O volume de distribuição de estado estacionário (VD_{ss} = baixo: $< 0,71 \text{ L/Kg}$ e alto: $> 2,81 \text{ L/Kg}$) quantifica a distribuição de um fármaco. Representa o volume necessário para igualar sua concentração plasmática do sangue em equilíbrio. Altos valores indicam grande acumulação tecidual, auxiliando no ajuste de doses e previsão de efeitos terapêuticos, que podem ser alterados por desidratação e insuficiência renal (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

Figura 2. Previsão da distribuição para os compostos β -D-galactose, carvacrol e cinamaldeído. a. volume de distribuição tecidual, b. permeabilidade na barreira hematoencefálica e c. permeabilidade ao sistema nervoso central



Fonte: Os autores (2025).

O carvacrol e o cinamaldeído exibiram uma faixa de permeabilidade alta, logBB de 0,407 a 0,436, respectivamente (Figura 2b). Isso indica que esses compostos podem ser explorados para exercerem efeitos neuroprotetores (Kaur *et al.*, 2025). A capacidade de um fármaco atravessar a barreira hematoencefálica (BBB) é avaliada pelo logBB, um indicador para otimizar terapias neuroativas, reduzir a toxicidade e os efeitos colaterais. Moléculas com logBB >0,3 penetram facilmente no cérebro, enquanto aquelas com logBB <-1 têm acesso limitado e afetam seu potencial terapêutico e segurança (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

A permeabilidade ao sistema nervoso central (SNC) foi alcançada somente pela β -D-galactose (log PS = -3,636) (Figura 2c). A medição da permeabilidade da barreira hematoencefálica é prevista pelo parâmetro Log PS, obtido através da perfusão cerebral com injeção direta na artéria carótida. Fornece uma avaliação que permite quantificar a capacidade de um composto de alcançar o tecido cerebral. Compostos capazes de penetrar o SNC têm um log PS > -2, enquanto um log PS < -3 indica incapacidade de penetração no SNC (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

Previsão do Metabolismo e Excreção

Os compostos β -D-galactose, carvacrol e cinamaldeído não apresentaram efeitos inibidores nas isoformas de citocromo P450, CYP2D6 e CYP3A4 (Li, 2014), indicando uma incapacidade de interações medicamentosas (Figura 3). O citocromo P450, enzima hepática responsável pela metabolização de fármacos, pode ser inibido por certos compostos, modificando sua farmacocinética. As isoformas CYP2D6 e CYP3A4 são as mais relevantes no metabolismo medicamentoso. Inibidores são definidos por IC₅₀ <10 μ M, parâmetro essencial para prever interações farmacológicas (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

Figura 3. Previsão do metabolismo e excreção para os compostos β -D-galactose, carvacrol e cinamaldeído.

		Compostos	β -D-galactose	Carvacrol	Cinamaldeído
Metabolismo 	Substratos	 CYP2D6	—	—	—
		 CYP3A4	—	—	—
	Excreção 	Liquidação total (log mL/min/Kg)	0,626	0,207	0,203

Fonte: Os autores (2025). Created in BioRender.

No contexto da análise de excreção (Figura 3), foi observado em β -D-galactose um valor mais alto de $\log CL_{tot} = 0,626$. Isso indica uma eliminação mais eficiente pelo organismo e consequentemente, menor tempo de permanência sistêmica da molécula (Muslikh *et al.*, 2023). A eliminação de medicamentos no organismo é quantificada pela depuração total (CL_{TOT}), resultante da combinação entre metabolismo hepático, excreção biliar e filtração renal. Está diretamente relacionado à biodisponibilidade, sendo essencial para estabelecer dosagens terapêuticas eficazes (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

Previsão da Toxicidade

O teste AMES (Figura 4) demonstrou que nenhum dos compostos apresentou perfil mutagênico. Compostos triazóis hibridizados com carvacrol se mostraram seguros e promissores no combate ao câncer (Enneiymy; El Aissouq, 2025). O teste de Ames, realizado com cepas bacterianas específicas, avalia o potencial mutagênico de compostos químicos. Um desfecho positivo neste ensaio sugere risco mutagênico e carcinogênico (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

Figura 4. Previsão da toxicidade para os compostos β -D-galactose, carvacrol e cinamaldeído.

	<i>β-D-galactose</i>	<i>Carvacrol</i>	<i>Cinamaldeído</i>
Toxicidade AMES	Não	Não	Não
Hepatotoxicidade	Não	Sim	Não
Sensibilização da pele	Não	Sim	Sim

Fonte: Os autores (2025).

O carvacrol foi o único que apresentou efeito hepatotóxico (Figura 4). Contrário a isso, o estudo *in vivo* demonstrou que seu efeito hepatoprotetor é comparável ao fármaco padrão, a silimarina. Os testes histológicos de tecidos hepáticos e renais evidenciaram o potencial antioxidante (Aristatile *et al.*, 2009). Exerce efeitos hepatoprotetores contra insultos alcoólicos, suprimido por vias de sinalização pró-inflamatórias (NF- κ B, iNOS), redox (antioxidantes) e de morte celular (MAPK e Cyt P450) (Khan *et al.*, 2019). A toxicidade hepática representa um grave obstáculo no processo de desenvolvimento de novos medicamentos. Evidências de interferência nos processos fisiológicos do fígado, dano hepático ou perturbação funcional são indicativos de um composto hepatotóxico (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

O carvacrol e o cinamaldeído demonstraram potencial para sensibilização cutânea (Figura 4). A sensibilização epidérmica é um efeito colateral relevante em produtos dermatológicos. A identificação de compostos indutores de dermatite alérgica é essencial para avaliação de segurança (Pires; Blundell; Ascher, 2015). O carvacrol pode induzir a proliferação celular de queratinócitos HaCaT e a irritação dérmica (Wang *et al.*, 2024). No entanto, seu uso farmacêutico pode ser otimizado através de microemulsões para a entrega transdérmica, aumentando seu efeito anti-inflamatório (Laothaweerungsawat *et al.*, 2020).

A previsão da toxicidade oral para o carvacrol e o cinamaldeído mostra que os mesmos podem ser classificados como (moderadamente tóxicos), por possuírem valores de DL_{50} em 810 e 1850 mg/Kg, respectivamente (Tabela 2). O perfil de segurança da β -D-galactose se fundamenta na categorização do *Globally Harmonized System* (GHS). Compostos com valores de DL_{50} superiores a 5.000 mg/Kg são considerados relativamente inofensivos para toxicidade oral aguda (Erhirhie; Ihekwereme; Ilodigwe, 2018; GHS, 2021).

Tabela 2. Previsão da toxicidade oral aguda para os compostos β -D-galactose, carvacrol e cinamaldeído.

Resultados de previsão de toxicidade oral	Compostos		
	β -D-galactose	Carvacrol	Cinamaldeído
DL_{50} (mg/Kg)	23000	810	1850
Categoria	Não Categorizado	4	4
Similaridade média (%)	54,27%	100%	100%
Precisão da previsão (%)	67,38%	100%	100%

Classificação de toxicidade do GHS: Categoria 4 (Levemente tóxico = $300 < DL_{50} \leq 2.000$) e Não Categorizado (Relativamente inofensivo = $DL_{50} > 5.000$). Erhirhie; Ihekwereme; Ilodigwe, 2018; GHS, 2021. Fonte: Os autores (2025).

A exposição prolongada a baixas doses de agentes químicos representa um desafio crítico em terapêutica. Estudos de toxicidade crônica determinam a LOAEL (dose mínima com efeito adverso) e NOAEL (dose máxima sem efeitos). O modelo prediz o log LOAEL (mg/kg_{pc}/dia), cuja interpretação requer análise conjunta com concentrações biológicas e duração da exposição (Pires; Blundell; Ascher, 2015).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados *in silico* indicam que, enquanto cinamaldeído e carvacrol atendem a parâmetros ideais de absorção e lipofilicidade para fármacos dérmicos, sua permeabilidade

cutânea limitada e toxicidade exigem estratégias de nanoencapsulação. Já a β -D-galactose, com sua solubilidade e permeabilidade ao SNC, emerge como candidata para sistemas de liberação neural ou combinatórios. A ausência de mutagenicidade e interações com CYP2D6/CYP3A4 corrobora a segurança, mas a hepatotoxicidade e sensibilização cutânea do carvacrol demandam modificações químicas ou veiculação nanotecnológica para aplicações tópicas seguras e eficazes. Assim, os compostos investigados apresentam potencial terapêutico promissor para o desenvolvimento de terapias naturais. A nanoengenharia pode explorar sinergias entre esses compostos, equilibrando biodisponibilidade, segurança e eficácia em aplicações tópicas.

REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, E. M. *et al.* Back to nature: Medicinal plants as promising sources for antibacterial drugs in the post-antibiotic era. **Plants**, v. 12, n. 17, p. 1–27, 2023.
- ALLIANCE, D. **Estudo químico, predições in silico das propriedades ADME/TOX e atividade larvicida do óleo essencial da raiz *Philodendron deflexum* Poepp. Ex Schott sobre *Aedes aegypti* Linneu e *Anopheles albirtasis* S.L.** 2016. 51 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2016.
- ARISTATILE, B. *et al.* Effect of carvacrol on hepatic marker enzymes and antioxidant status in d-galactosamine-induced hepatotoxicity in rats. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 23, n. 6, p. 757-765, 2009.
- BANERJEE, P. *et al.* ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic Acids Research**, v. 52, n. 1, p. 513–520, 2024.
- BAO, H. *et al.* A study on combined effect of monoterpenoid essential oils and polyphenols from grape pomace on selected pathogenic and probiotic bacteria strains. **Processes**, v. 13, n. 7, p. 1–10, 2025.
- BATTISEGOLA, C. *et al.* Galactose: A versatile vector unveiling the potentials in drug delivery, diagnostics, and theranostics. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 17, n. 3, p. 1–32, 2024.
- CARNEIRO, A. L. C.; COMARELLA, L. Principais interações entre plantas medicinais e medicamentos. **Revista Saúde e desenvolvimento**, v. 9, n. 5, p. 4–19, 2016.
- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 3, n. 7, p. 1–13, 2017.
- ENNEIYMY, M.; EL AISSOUQ, A. Carvacrol-Derived 1,2,3-Triazole hybrids: synthesis, computational insights, and targeted inhibition of EGFR, BRAF V600E, and tubulin enzymes. **Journal of Fluorescence**, p. 1–15 2025.

ERHIRHIE, E. O.; IHEKWEREME, C. P.; ILODIGWE, E. E. Advances in acute toxicity testing: strengths, weaknesses and regulatory acceptance. **Interdisciplinary toxicology**, v. 11, n. 1, p. 5-12, 2018.

FATIMA, M. *et al.* Galactose engineered nanocarriers: Hopes and hypes in cancer therapy. **European Polymer Journal**, v. 183, p. 111759, 2023.

JAYAVEL, P. *et al.* A facile synthesis, characterization, DFT, ADMET and *in-silico* molecular docking analysis of novel 4-ethyl acridine-1,3,9 (2,4,10H)-trione. **Chemical Physics Impact**, v. 8, p. 1–17, 2024.

KAUR, N. *et al.* Design of BBB permeable BACE-1 inhibitor as potential drug candidate for Alzheimer disease: 2D-QSAR, molecular docking, ADMET, molecular dynamics, MMGBSA. **Computational Biology and Chemistry**, v. 116, p. 108371, 2025.

Khan, I. *et al.* Carvacrol inhibits cytochrome P450 and protects against binge alcohol-induced liver toxicity, **Food and Chemical Toxicology**, v. 131, p. 110582, 2019.

LAOTHAWEERUNGSAWAT, N. *et al.* Transdermal delivery enhancement of carvacrol from *Origanum vulgare* L. essential oil by microemulsion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 579, p. 1–12, 2020.

LI, D. I. The role of drug metabolizing enzymes in clearance. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 10, n. 3, p. 379–393, 2014.

LIANG, X. W. *et al.* Penetration of nanoparticles into human skin. **Current pharmaceutical design**, v. 19, n. 35, p. 6353-6366, 2013.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, n. 46, p. 3–26, 2001.

MENDES, T. P. S. *et al.* Extraction, characterization, antioxidant and α -amylase inhibitory activities of (1 $\rightarrow$ 3)(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucogalactan from *Aspergillus niger* ATCC 1004. **3 Biotech**, v. 13, p. 1–6, 2023.

MIRANDA-CADENA, K. *et al.* *In vitro* activities of carvacrol, cinnamaldehyde and thymol against Candida biofilms. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 143, p. 1–10, 2021.

MONTURIL, H. P. H. R. *et al.* Sulfated polysaccharide from *Digenea simplex* decreases intestinal inflammation in rats. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, n. 30, p. 388–396, 2020.

MUSLIKH, F. A. *et al.* ADMET prediction of the dominant compound from mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) using pkCSM: a computational approach. **International Journal of Contemporary Sciences (IJCS)**, v. 1, n. 1, p. 33–38, 2023.

MACZKA, W. *et al.* Carvacrol – A natural phenolic compound with antimicrobial properties. **Antibiotics**, v. 12, n. 5, p. 1–22, 2023.

OTARI, S. *et al.* Advancements in bionanotechnological applications for climate-smart agriculture and food production. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 57, p. 103117, 2024.

PINEDA-CASTAÑEDA, H. M.; RIVERA-MONROY, Z. J.; MALDONADO, M. Copper (I)-catalyzed alkyne–azide cycloaddition (CuAAC) “Click” reaction: a powerful tool for functionalizing polyhydroxylated platforms. **ACS omega**, v. 8, n. 4, p. 3650–3666, 2023.

SHERASHIYA, M. J. *et al.* Greener and highly efficient synthesis, *in silico* ADMET and molecular docking studies of potent antimicrobial thiophene clubbed Pyrazole-1, 2, 3-Triazole hybrids. **Chemistry Select**, v. 9, n. 2, p. e202304017, 2024.

SILVA, C. S. *et al.* Óleo essencial da canela (cinamaldeído) e suas aplicações biológicas. **Revista de Investigação Biomédica**, v. 9, n. 2, p. 1–6, 2018.

SILVA, R. A. **Estudo *in silico* do potencial anticoagulante de catequinas sulfatadas**. 2024. 57 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Química)– Universidade Federal da Paraíba, Pernambuco, 2024.

SONGKRO, S.; RADES, T.; BECKET, G. Effects of some terpenes on the *in vitro* permeation of LHRH through newborn pig skin. **Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 64, n. 2, p. 110–115, 2009.

STEPNICKI, P. *et al.* Thermal behavior and determination of physicochemical properties of novel candidates for antipsychotic drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, n. 149, p. 9315–9332, 2024.

TAIBI M. *et al.* Evaluation of the interaction between carvacrol and thymol, major compounds of *Ptychotis verticillata* essential oil: antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities against breast cancer lines. **Life**, v. 14, n. 8, p. 1–19, 2024.

UNITED NATIONS. **Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals** (GHS). Ninth revised edition. United Nations: New York, USA; Geneva, Switzerland, 2021.

WANG, Y. *et al.* Suppression of epidermal growth factor receptor by erlotinib attenuates carvacrol-induced skin inflammation. **Acta Derm Venereol.**, v. 9, n. 104, p. 1–7, 2024.

XIAO, Y. *et al.* Cinnamaldehyde microcapsules enhance bioavailability and regulate intestinal flora in mice. **Food Chemistry**, v. 10, n. 15, p. 1–10, 2022.

YUAN W.; YUK H. Effects of sublethal thymol, carvacrol, and *trans*-cinnamaldehyde adaptation on virulence properties of *Escherichia coli* O157:H7. **Applied and Environmental Microbiology Journal**, n. 85, p. 1–19, 2019.

ZHOU, Y. *et al.* Cinnamaldehyde improves the growth performance and digestion and absorption capacity in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). **Fish Physiology and Biochemistry**, n. 46, p. 1589–1601, 2020.