

**ONONINA COMO  
CANDIDATA A FÁRMACO:  
AVALIAÇÃO  
COMPUTACIONAL DO  
PERFIL ADMET,  
IMPLICAÇÕES  
FARMACOCINÉTICAS E  
PERSPECTIVAS  
TERAPÊUTICAS DE UMA  
ISOFLAVONA GLICOSILADA**

**ONONIN AS A DRUG CANDIDATE: COMPUTATIONAL EVALUATION OF THE  
ADMET PROFILE, PHARMACOKINETIC IMPLICATIONS, AND THERAPEUTIC  
PERSPECTIVES OF A GLYCOSYLATED ISOFLAVONE**

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 25/03/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/774073103](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/774073103)

---

Higo José Neri da Silva<sup>1</sup>

Ana Victoria Alves Peres<sup>2</sup>

Keylla da Conceição Machado<sup>3</sup>

Kátia da Conceição Machado<sup>4</sup>

Geyza Caroline Oliveira Pinto<sup>5</sup>

Ana Beatriz Mendes Rodrigues<sup>6</sup>

Emmanueli Iracema Farah<sup>7</sup>

Samália Dias Ribeiro da Silva<sup>8</sup>

Arthur Fernandes Rodrigues Luz<sup>9</sup>

Pedro Agnel Dias Miranda Neto<sup>10</sup>

---

## RESUMO

A ononina (formononetina-7-O-glicosídeo) é uma isoflavona glicosilada com atividades biológicas promissoras, porém ainda pouco caracterizada quanto ao seu comportamento farmacocinético e toxicológico. Este estudo teve como objetivo realizar uma avaliação *in silico* abrangente do perfil de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET) da ononina, visando compreender seu potencial como candidata a fármaco. Trata-se de uma pesquisa computacional preditiva, de natureza descritiva e analítica, conduzida com base na integração das plataformas ADMET AI e ProTox-3.0. A estrutura molecular da ononina foi obtida no banco PubChem (CID 442813), sendo analisados parâmetros físico-químicos, drug-likeness, absorção gastrointestinal, permeação da barreira hematoencefálica, interação com a glicoproteína P, potencial de inibição de isoformas do citocromo P450, toxicidade aguda, toxicidade orgânica, endpoints genéticos/imunológicos e eventos de iniciação molecular. A ononina apresentou conformidade com a regra de Lipinski, peso molecular de 430,40 g/mol, TPSA de 138,82 Å<sup>2</sup>, alta absorção gastrointestinal predita, ausência de permeação da barreira hematoencefálica e predição de substrato da glicoproteína P. No metabolismo, observou-se potencial de inibição da CYP3A4 pelo ADMET AI, embora com divergência em relação ao ProTox-3.0. Em termos toxicológicos, o composto apresentou DL50 predita de 3100 mg/kg, enquadrando-se na classe 5 de toxicidade aguda, além de alertas preditivos para nefrotoxicidade, toxicidade respiratória, toxicidade clínica e imunotoxicidade, com ausência de sinais preditos de mutagenicidade, carcinogenicidade e citotoxicidade. Nos eventos de iniciação molecular, destacaram-se interações preditas com a transtirretina e a acetilcolinesterase. Conclui-se que a ononina apresenta perfil *in silico* de interesse farmacológico, com

propriedades favoráveis de drug-likeness e biodisponibilidade oral predita, mas também com limitações relacionadas ao efluxo por P-gp, à ausência de penetração no sistema nervoso central e à presença de alertas toxicológicos que exigem validação experimental. Esses achados sustentam a continuidade de investigações pré-clínicas, especialmente voltadas à confirmação de seu perfil metabólico, de segurança e de relevância mecanística.

**Palavras-chave:** Ononina; ADMET. In silico; Farmacocinética. Isoflavona. Modelagem Computacional.

## **ABSTRACT**

Ononin (formononetin-7-O-glucoside) is a glycosylated isoflavone with promising biological activities, but its pharmacokinetic and toxicological behavior is still poorly characterized. This study aimed to perform a comprehensive in silico evaluation of the Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity (ADMET) profile of ononin, seeking to understand its potential as a drug candidate. This is a predictive computational research, descriptive and analytical in nature, conducted based on the integration of the ADMET AI and ProTox-3.0 platforms. The molecular structure of ononin was obtained from the PubChem database (CID 442813), and physicochemical parameters, drug-likeness, gastrointestinal absorption, blood-brain barrier permeation, interaction with P-glycoprotein, potential for inhibition of cytochrome P450 isoforms, acute toxicity, organ toxicity, genetic/immunological endpoints, and molecular initiation events were analyzed. Ononin showed conformity with Lipinski's rule, a molecular weight of 430.40 g/mol, a TPSA of 138.82 Å<sup>2</sup>, predicted high gastrointestinal absorption, absence of blood-brain barrier permeation, and predicted substrate activity for P-glycoprotein. In metabolism, potential inhibition of CYP3A4 was observed using ADMET AI, although with divergence

from ProTox-3.0. In toxicological terms, the compound presented a predicted LD50 of 3100 mg/kg, placing it in class 5 of acute toxicity, in addition to predictive alerts for nephrotoxicity, respiratory toxicity, clinical toxicity, and immunotoxicity, with an absence of predicted signs of mutagenicity, carcinogenicity, and cytotoxicity. In molecular initiation events, predicted interactions with transthyretin and acetylcholinesterase were highlighted. It is concluded that ononin presents an *in silico* profile of pharmacological interest, with favorable drug-likeness properties and predicted oral bioavailability, but also with limitations related to P-gp efflux, lack of penetration into the central nervous system, and the presence of toxicological warnings that require experimental validation. These findings support the continuation of preclinical investigations, especially those focused on confirming its metabolic profile, safety, and mechanistic relevance.

**Keywords:** Ononin. ADMET. In silico. Pharmacokinetics. Isoflavone. Computational Modeling.

## 1. INTRODUÇÃO

A Ononina (formononetina-7-O-glicosídeo) é uma isoflavona glicosilada, um metabólito secundário pertencente à classe dos flavonoides, amplamente distribuído no reino vegetal. Estruturalmente, é o glicosídeo da formononetina, sendo encontrada em concentrações significativas em leguminosas como soja (*Glycine max*), trevo vermelho (*Trifolium pratense*) e em raízes de plantas medicinais de uso tradicional, como o *Astragalus membranaceus* e o alcaçuz (*Glycyrrhiza uralensis*) (Gong et al., 2022; Sharma et al., 2024). A presença do grupamento glicosídico em sua estrutura confere à Ononina maior solubilidade em água em comparação com sua aglicona, a formononetina, o que pode

influenciar diretamente suas propriedades farmacocinéticas e sua interação com alvos biológicos (Szeja; Gryniewicz; Rusin, 2017).

Nas últimas décadas, a Ononina tem sido objeto de investigação científica devido ao seu potencial farmacológico. Estudos pré-clínicos demonstraram que o composto exibe uma notável atividade anti-inflamatória, atuando na modulação de vias de sinalização críticas como a do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs) (Xu et al., 2024). Além disso, sua capacidade antioxidante tem sido associada a efeitos neuroprotetores, com evidências de que a mesma pode atenuar o estresse oxidativo e a neuroinflamação em modelos de disfunção cognitiva pós-operatória (Li et al., 2025). O potencial antineoplásico da Ononina também é proeminente, com estudos indicando sua capacidade de induzir apoptose e inibir a proliferação de células tumorais por meio da modulação de vias como a PI3K/Akt/mTOR e ERK/JNK/p38 (Gong et al., 2022; Ye et al., 2022), além de atividade anti-inflamatória sistêmica documentada em diferentes modelos experimentais (Danciu et al., 2018).

Do ponto de vista farmacocinético, a Ononina, por ser uma isoflavona glicosilada, pode apresentar absorção dependente de biotransformação intestinal, especialmente por ação de  $\beta$ -glicosidases da microbiota, com conversão em sua aglicona formononetina, mais lipofílica e potencialmente mais absorvível. Esse aspecto é relevante porque alterações na composição da microbiota intestinal, como em estados de disbiose, podem influenciar a extensão dessa conversão, contribuindo para variabilidade interindividual na biodisponibilidade e na resposta biológica do composto (Luo et al., 2018; Xiong et al., 2023).

Embora a ciência já tenha avançado no estudo deste flavonoide e suas atividades biológicas pareçam promissoras, ainda sabemos muito pouco sobre ele. Na prática, há uma carência de dados robustos que detalhem o perfil toxicológico e a farmacocinética completa da Ononina, o que limita uma compreensão mais profunda sobre sua segurança e comportamento no organismo. A maioria dos estudos se concentra nos efeitos farmacodinâmicos, deixando questões cruciais sobre sua absorção, distribuição, metabolismo, excreção e, principalmente, sua segurança toxicológica, em grande parte inexploradas. A compreensão detalhada de como o organismo processa a Ononina e qual o seu potencial de toxicidade em diferentes órgãos e sistemas é um pré-requisito indispensável para avançar com o desenvolvimento de estudos pré-clínicos e clínicos que visem sua aplicação terapêutica de forma segura e eficaz.

Nesse contexto, a utilização de ferramentas computacionais *in silico* surge como uma estratégia racional, rápida e de baixo custo. A abordagem *in silico* permite uma triagem precoce e abrangente do perfil de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET) de compostos candidatos a fármacos, fornecendo previsões valiosas que podem guiar o planejamento de futuros ensaios *in vitro* e *in vivo* (Wu et al., 2020; Ancuceanu et al., 2025). Diante da ausência de uma caracterização farmacocinética e toxicológica consolidada da Ononina, e considerando o potencial terapêutico das isoflavonas, este estudo teve como objetivo realizar uma avaliação *in silico* abrangente do seu perfil de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET).

## **2. METODOLOGIA**

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa computacional preditiva, de natureza descritiva e analítica, de abordagem qualitativa, voltada à avaliação do perfil farmacocinético, físico-químico e toxicológico da Ononina por meio de ferramentas *in silico* aplicadas à triagem preliminar de candidatos a fármacos (Wu et al., 2020; Ancuceanu et al., 2025). A estratégia metodológica foi fundamentada na integração de duas plataformas amplamente utilizadas em estudos de predição ADMET: ADMET AI e ProTox-3.0, ambas utilizadas em suas versões disponíveis online no período de realização da coleta dos dados, selecionadas por permitirem a análise complementar de parâmetros relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade. De modo geral, o ADMET AI emprega modelos preditivos baseados em aprendizado de máquina e descritores moleculares para estimativa de propriedades farmacocinéticas e de drug-likeness, enquanto o ProTox-3.0 combina similaridade estrutural, fingerprints moleculares e modelos treinados em bases experimentais de toxicidade para inferência de desfechos toxicológicos e mecanísticos. Por utilizar exclusivamente dados secundários de acesso público e não envolver experimentação animal ou humana, o trabalho dispensa submissão a Comitês de Ética (CEP/CEUA), em conformidade com a Resolução CNS nº 510/2016.

A Ononina (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>; peso molecular 430,40 g/mol) foi identificada no banco de dados PubChem sob o CID 442813. Sua estrutura tridimensional e a notação SMILES serviram como dados de entrada para as plataformas ADMET AI e ProTox-3.0. Os dados estruturais e físico-químicos foram verificados e confirmados junto ao banco de dados PubChem previamente à submissão às plataformas de predição. Considerando-se a existência de pequenas divergências entre plataformas quanto a alguns descritores moleculares, como o

número de aceptores de hidrogênio, optou-se por priorizar, para fins de padronização dos quadros e da discussão, os valores físico-químicos disponibilizados pelo ADMET AI.

A avaliação físico-química e de drug-likeness foi realizada via ADMET AI, contemplando o peso molecular, valor de LogP utilizado no manuscrito, TPSA, ligações rotativas e o cumprimento das regras de Lipinski, Ghose, Veber, Egan e Muegge. Para fins interpretativos, valores de LogP foram discutidos como indicadores de lipofilicidade relativa da molécula, enquanto o TPSA foi utilizado como descritor de polaridade molecular e de possível influência sobre permeabilidade por membranas biológicas. Os parâmetros de absorção e distribuição incluíram a solubilidade aquosa predita, permeabilidade gastrointestinal e cutânea ( $\log K_p$ ), além da interação com a glicoproteína P (P-gp) e a predição categórica de permeação da barreira hematoencefálica (BBB permeant: sim ou não), conforme o output da própria plataforma. Os valores preditos pelo ADMET AI foram interpretados tanto em termos absolutos quanto em relação ao percentil de referência fornecido pela plataforma, calculado com base em um conjunto de compostos aprovados pela FDA. Nesse contexto, os percentis foram utilizados apenas como parâmetro comparativo auxiliar, e não como critério isolado de adequação farmacológica, permitindo situar a Ononina em relação à distribuição observada para moléculas já aprovadas. O metabolismo foi investigado por meio do potencial de inibição das isoformas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 e CYP2E1), integrando os resultados de ambas as plataformas.

O perfil toxicológico foi detalhado no servidor ProTox-3.0 (abordagem baseada em similaridade estrutural, fingerprints

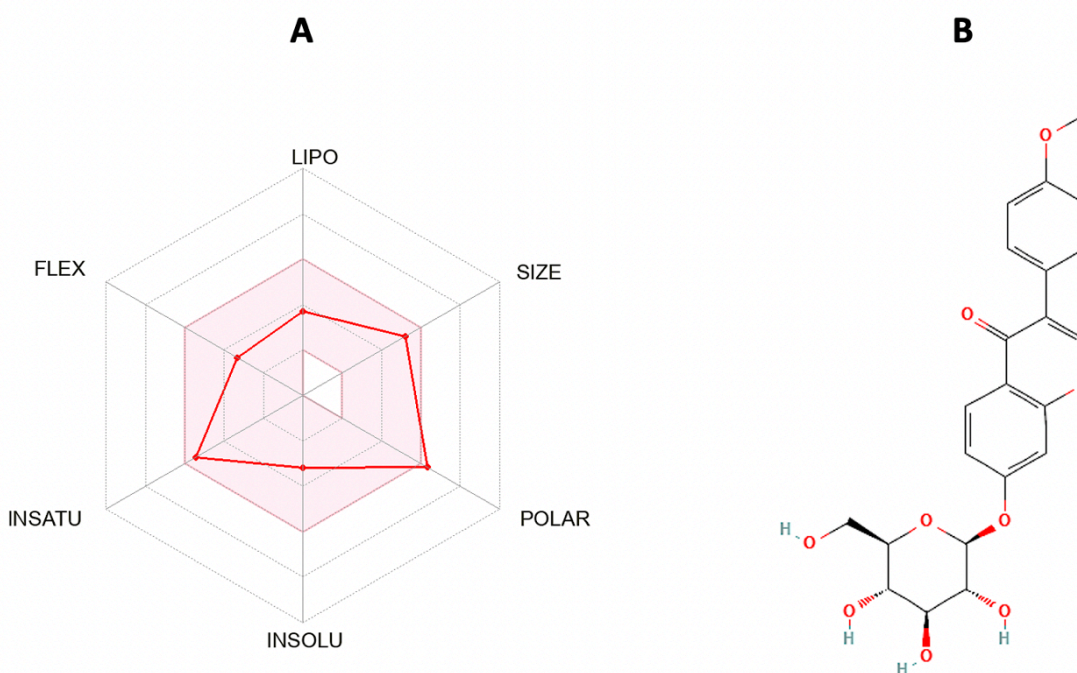
moleculares e modelos computacionais treinados com bases toxicológicas experimentais), abrangendo a toxicidade aguda (LD50 e classes GHS), toxicidade orgânica (hepato, neuro, nefro, cardio e respiratória) e endpoints genéticos/imunológicos (mutagenicidade, carcinogenicidade, imunotoxicidade e citotoxicidade). Para os endpoints toxicológicos categóricos, adotou-se a interpretação original da própria plataforma, classificando-se os resultados como ativos ou inativos, sempre acompanhados de suas respectivas probabilidades preditivas. Importa destacar que, ao longo deste estudo, as classificações “ativo” e “inativo” foram tratadas como sinais preditivos gerados por modelo computacional, e não como confirmação experimental de toxicidade ou segurança. Adicionalmente, analisaram-se as interações com receptores nucleares (Tox21), vias de resposta ao estresse e eventos de iniciação molecular (MIEs), adotando-se o limiar de probabilidade  $\geq 0,50$  para a classificação de compostos ativos. Valores inferiores a esse limiar foram interpretados como inativos.

Os resultados obtidos nas duas plataformas foram organizados em quadros temáticos, contemplando separadamente os descritores físico-químicos, as propriedades farmacocinéticas, as predições metabólicas, os alertas toxicológicos e os eventos de iniciação molecular. Por fim, destaca-se que as predições geradas por ADMET AI e ProTox-3.0 derivam de modelos computacionais distintos, construídos a partir de diferentes bancos de treinamento, algoritmos e descritores moleculares. Dessa forma, eventuais divergências entre as plataformas foram interpretadas como limitações inerentes ao método *in silico*, sendo consideradas, neste estudo, não como inconsistências invalidantes, mas como indicativos da necessidade de validação experimental posterior.

### 3. RESULTADOS

Os resultados da avaliação *in silico* da Ononina são apresentados a seguir, organizados em sete quadros temáticos que contemplam as dimensões físico-química, farmacocinética e toxicológica do composto, obtidos por meio das plataformas ADMET AI e ProTox-3.0. A Figura 1 apresenta o perfil de drug-likeness representado em gráfico radar (A) e a estrutura química bidimensional da Ononina (B), fornecendo uma visão geral das propriedades moleculares do composto antes da análise detalhada dos parâmetros ADMET.

**Figura 1** - Perfil de drug-likeness da Ononina obtido pela plataforma ADMET AI



Perfil de drug-likeness da ononina obtido pela plataforma ADMET AI. (A) Gráfico radar das propriedades moleculares; (B) estrutura química bidimensional da ononina. No gráfico radar, os eixos representam LIPO: lipofilicidade; SIZE: tamanho molecular; POLAR: polaridade; INSOLU: insolubilidade; INSATU: insaturação; FLEX: flexibilidade molecular. A área sombreada em rosa indica o espaço de referência para compostos com perfil farmacológico favorável.

**Fonte:** (A) plataforma ADMET AI (Greenstone Biosciences, 2024); (B) PubChem (CID: 442813).

### 3.1. Propriedades Físico-químicas e Drug-likeness

As propriedades físico-químicas e de semelhança a fármacos da Ononina foram avaliadas e estão sumarizadas na Quadro 1. O composto apresentou peso molecular de 430,40 g/mol, LogP de 2,65 e TPSA de 138,82 Å<sup>2</sup>. A molécula possui 9 aceptores e 4 doadores de ligação de hidrogênio, respeitando todos os parâmetros da Regra de Lipinski (0 violações), o que sugere boa biodisponibilidade oral. A fração de carbonos sp<sup>3</sup> foi de 0,32, indicando complexidade estrutural moderada.

**Quadro 1** - Propriedades físico-químicas e parâmetros de drug-likeness preditos da Ononina.

PARÂMETRO	VALOR	UNIDADE	INTERPRETAÇÃO
<b>Peso Molecular</b>	430,40	g/mol	Adequado
<b>LogP</b>	2,65	-	Lipofilicidade baixa a moderada
<b>Aceptores H</b>	9	#	Adequado
<b>Doadores H</b>	4	#	Adequado
<b>TPSA</b>	138,82	Å <sup>2</sup>	Alta polaridade
<b>Violações Lipinski</b>	0	#	Sem violações à regra de Lipinski
<b>Fração Csp<sup>3</sup></b>	0,32	-	Complexidade moderada
<b>Ligações Rotativas</b>	5	#	Flexibilidade moderada
<b>Refratividade Molar</b>	108,56	-	Compatível com faixa esperada

### 3.2. Perfil de Solubilidade e Farmacocinética

O perfil de solubilidade e os principais parâmetros farmacocinéticos estão apresentados na Quadro 2. A Ononina foi classificada como solúvel em água, com LogS (ESOL) de -3,18. A absorção gastrointestinal foi predita como alta, e o composto não demonstrou capacidade de permear a barreira hematoencefálica (BHE). A permeabilidade cutânea foi baixa (-8,22 cm/s), e o score de biodisponibilidade oral foi de 0,55, indicando boa absorção.

**Quadro 2** - Perfil de Solubilidade em Água e Farmacocinética Preditas da Ononina.

PARÂMETRO	VALOR	UNIDADE	INTERPRETAÇÃO
<b>Solubilidade (LogS ESOL)</b>	-3,18	-	Solubilidade moderada
<b>Absorção GI</b>	Alta	-	Potencial de absorção oral predito
<b>Permeabilidade BHE</b>	Não	-	Ausência de permeabilidade cerebral predita
<b>Permeabilidade Cutânea</b>	-8,22	log Kp (cm/s)	Baixa permeação cutânea predita
<b>Score Biodisponibilidade</b>	0,55	-	Biodisponibilidade oral predita moderada

### 3.3. Interação com Proteínas de Transporte e Metabolismo

As interações com a glicoproteína P (P-gp) e as principais isoformas do citocromo P450 (CYP450) estão detalhadas na Quadro 3. A Ononina foi prevista como substrato da P-gp, o que pode influenciar

sua distribuição e eliminação. O composto não demonstrou potencial de inibição para as isoformas CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 e CYP2D6. No entanto, foi previsto como inibidor da CYP3A4, a principal enzima metabolizadora de fármacos, o que sugere um potencial risco de interações medicamentosas.

**Quadro 3** - Predição de interação com a glicoproteína P e de inibição de isoformas do citocromo P450 pela Ononina.

<b>PARÂMETRO</b>	<b>PREDIÇÃO (ADMET AI)</b>	<b>PREDIÇÃO (PROTOX-3.0)</b>	<b>PROBABILIDADE (PROTOX-3.0)</b>	<b>INTERPRETAÇÃO</b>
<b>Substrato P-gp</b>	Sim	-	-	Potencial de efluxo com possível limitação da biodisponibilidade oral
<b>Inibidor CYP1A2</b>	Não	Inativo	0,99	Baixo potencial de interação metabólica predito
<b>Inibidor CYP2C19</b>	Não	Inativo	0,98	Baixo potencial de interação metabólica predito
<b>Inibidor CYP2C9</b>	Não	Inativo	0,87	Baixo potencial de interação metabólica predito
<b>Inibidor CYP2D6</b>	Não	Inativo	0,95	Baixo potencial de interação metabólica predito

<b>Inibidor CYP3A4</b>	Sim	Inativo	0,98	Potencial de interação metabólica, com predição divergente entre plataformas
<b>Inibidor CYP2E1</b>	-	Inativo	0,97	Baixo potencial de interação metabólica predito

### 3.4. Perfil de Toxicidade Aguda e Sistêmica

O perfil de toxicidade aguda e sistêmica da Ononina foi avaliado e está sumarizado na Quadro 4. A dose letal 50% (LD50) foi prevista como 3100 mg/kg, classificando o composto na Classe 5 de toxicidade (baixa toxicidade aguda). A análise de toxicidade em órgãos específicos revelou baixo risco de hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e neurotoxicidade. No entanto, foi previsto um risco de nefrotoxicidade e toxicidade respiratória.

**Quadro 4** - Predição de toxicidade aguda e sistêmica da Ononina pelo ProTox-3.0.

<b>PARÂMETRO</b>	<b>PREDIÇÃO (PROTOX-3.0)</b>	<b>PROBABILIDADE</b>	<b>INTERPRETAÇÃO</b>
<b>LD50</b>	3100 mg/kg (Classe 5)	0,6807	Baixa toxicidade aguda predita
<b>Hepatotoxicidade (DILI)</b>	Inativo	0,83	Ausência de alerta hepatotóxico predito
<b>Cardiotoxicidade</b>	Inativo	0,63	Ausência de alerta cardiotóxico predito

<b>Neurotoxicidade</b>	Inativo	0,86	Ausência de alerta neurotóxico predito
<b>Nefrotoxicidade</b>	Ativo	0,76	Alerta nefrotóxico predito
<b>Toxicidade Respiratória</b>	Ativo	0,61	Alerta de toxicidade respiratória predito
<b>Toxicidade Clínica</b>	Ativo	0,53	Sinal de toxicidade clínica predito

### 3.5. Endpoints de Toxicidade Genética e Imunológica

No Quadro 5, a Ononina apresentou predição inativa para mutagenicidade, carcinogenicidade e citotoxicidade, com probabilidades de 0,65, 0,90 e 0,58, respectivamente, sugerindo ausência de alertas preditos relevantes nesses endpoints. Em contraste, a imunotoxicidade foi classificada como ativa, com probabilidade de 0,66, indicando a presença de um alerta imunotóxico predito pela plataforma ProTox-3.0. Em conjunto, esses achados sugerem que, embora a isoflavona não apresente sinal predito consistente de toxicidade genética ou citotoxicidade direta, sua interação com componentes do sistema imune merece investigação adicional em modelos experimentais.

**Quadro 5** - Predição de endpoints de toxicidade genética e imunológica da Ononina pelo ProTox-3.0.

<b>PARÂMETRO</b>	<b>PREDIÇÃO (PROTOX-3.0)</b>	<b>PROBABILIDADE</b>	<b>INTERPRETAÇÃO</b>
<b>Mutagenicidade</b>	Inativo	0,65	Ausência de alerta mutagênico predito

<b>Carcinogenicidade</b>	Inativo	0,90	Ausência de alerta carcinogênico predito
<b>Imunotoxicidade</b>	Ativo	0,66	Alerta imunotóxico predito
<b>Citotoxicidade</b>	Inativo	0,58	Ausência de alerta citotóxico predito

### 3.6. Interações com Receptores Nucleares e Vias de Estresse

As interações com receptores nucleares e a modulação de vias de resposta ao estresse estão apresentadas na Quadro 6. A Ononina demonstrou baixo potencial de interação com os receptores de andrógeno (AR), estrogênio (ER), hidrocarboneto arila (AhR) e PPAR- $\gamma$ . A modulação de vias de estresse como Nrf2/Are, HSE, MMP e p53 também foi baixa, indicando um perfil de segurança favorável nesses quesitos.

**Quadro 6** - Predição de interação com receptores nucleares e vias de resposta ao estresse pela plataforma ProTox-3.0.

<b>PARÂMETRO</b>	<b>PREDIÇÃO</b>	<b>PROBABILIDADE</b>	<b>INTERPRETAÇÃO</b>
<b>Receptor de Andrógeno (AR)</b>	Inativo	0,98	Ausência de interação predita relevante
<b>Receptor de Estrogênio (ER)</b>	Inativo	0,97	Ausência de interação predita relevante
<b>Receptor de Hidrocarboneto Arila (AhR)</b>	Inativo	0,62	Ausência de interação predita relevante

<b>PPAR-γ</b>	Inativo	0,99	Ausência de interação predita relevante
<b>Nrf2/ARE</b>	Inativo	0,99	Ausência de modulação predita relevante
<b>HSE</b>	Inativo	0,99	Ausência de modulação predita relevante
<b>MMP</b>	Inativo	0,99	Ausência de modulação predita relevante
<b>p53</b>	Inativo	0,86	Ausência de modulação predita relevante

### 3.7. Eventos de Iniciação Molecular (mies)

Os eventos de iniciação molecular (MIEs) foram avaliados para identificar potenciais mecanismos de toxicidade (Quadro 7). A Ononina foi prevista como ativa para a transtirretina (TTR) e a acetilcolinesterase (AChE), sugerindo possíveis interações com o transporte de hormônios tireoidianos e a neurotransmissão colinérgica. As demais interações com alvos como receptores de hormônios tireoidianos (THR), canais iônicos e outros receptores foram previstas como inativas.

**Quadro 7** - Predição de eventos de iniciação molecular (MIEs) associados à Ononina pelo ProTox-3.0.

<b>PARÂMETRO</b>	<b>PREDIÇÃO</b>	<b>PROBABILIDADE</b>	<b>INTERPRETAÇÃO</b>
------------------	-----------------	----------------------	----------------------

<b>Transtirretina (TTR)</b>	Ativo	0,88	Interação molecular predita com possível relevância farmacológica e toxicológica
<b>Acetilcolinesterase (AChE)</b>	Ativo	0,66	Interação molecular predita, com relevância mecanística e limitação farmacocinética para o SNC
<b>Receptor de Hormônio Tireoideo (THR<math>\alpha</math>/<math>\beta</math>)</b>	Inativo	0,76-0,84	Ausência de interação molecular predita relevante
<b>Receptor de Rianodina (RYR)</b>	Inativo	0,85	Ausência de interação molecular predita relevante
<b>Receptor GABA (GABAR)</b>	Inativo	0,63	Ausência de interação molecular predita relevante
<b>Receptores de Glutamato (NMDA, AMPA, KAR)</b>	Inativo	0,99	Ausência de interação molecular predita relevante
<b>Canal de Sódio (VGSC)</b>	Inativo	0,92	Ausência de interação molecular predita relevante

#### 4. DISCUSSÃO

A presente avaliação *in silico* da Ononina revelou um perfil ADMET complexo, com características promissoras de drug-likeness e biodisponibilidade oral, mas também com alertas toxicológicos e metabólicos. A análise integrada dos dados obtidos pelas plataformas ADMET AI e ProTox-3.0 permitiu uma caracterização

variada do composto, cujos resultados corroboram e expandem o conhecimento atual sobre isoflavonas glicosiladas.

O perfil físico-químico da Ononina (Figura 1, Quadro 1) demonstrou total conformidade com a Regra de Lipinski (0 violações), um indicativo clássico de boa biodisponibilidade oral (Lipinski et al., 2001). O peso molecular de 430,40 g/mol e o número de doadores (4) e aceptores (9) de ligação de hidrogênio estão dentro dos limites preconizados, o que é consistente com outros estudos que avaliaram o drug-likeness de flavonoides e outros polifenóis bioativos com potencial terapêutico (Bitew et al., 2021; Saritha et al., 2024). Adicionalmente, o valor de LogP de 2,65, interpretado em conjunto com o TPSA de 138,82 Å<sup>2</sup>, sugere um composto de baixa a moderada lipofilicidade e elevada polaridade, característica típica de molécula glicosilada que mantém certo equilíbrio entre polaridade e partição lipídica. Esse perfil pode favorecer a solubilidade aquosa sem excluir completamente a interação com ambientes de membrana, embora a elevada área de superfície polar topológica ainda indique limitação relevante à difusão passiva, o que pode limitar a absorção da molécula intacta ao longo do intestino delgado (Prasanna; Doerksen, 2009).

Neste contexto, a predição de alta absorção gastrointestinal pelo ADMET AI suscita um ponto de discussão particularmente relevante. A literatura científica consolidada indica que isoflavonas na forma de glicosídeos, como a Ononina, são pobremente absorvidas de forma intacta no intestino delgado devido à sua alta polaridade e peso molecular (Setchell et al., 2002). A literatura demonstra de forma consistente que isoflavonas na forma de β-glicosídeos são, em geral, pouco absorvidas intactas através do epitélio intestinal, dependendo de hidrólise prévia do grupamento sacarídico por β-glicosidases

intestinais e microbianas para liberação da aglicona correspondente, mais lipofílica e mais facilmente absorvida (Luo et al., 2018; Huang et al., 2022). Assim, a elevada absorção gastrointestinal prevista para a Ononina deve ser interpretada com cautela, pois pode refletir não necessariamente a absorção eficiente da molécula íntegra, mas a probabilidade de aproveitamento sistêmico após biotransformação intestinal em formononetina ou outros metabólitos relacionados (Setchell et al., 2001).

Esse aspecto remete diretamente ao papel da microbiota intestinal e, em particular, ao impacto da disbiose sobre o destino farmacocinético de compostos fenólicos glicosilados. A atividade de  $\beta$ -glicosidases bacterianas e de outras enzimas microbianas varia amplamente entre indivíduos, dependendo da composição taxonômica e funcional do microbioma intestinal. Em cenários de disbiose, a capacidade de deglicosilação, conversão em agliconas e formação de metabólitos secundários bioativos pode estar comprometida ou alterada, resultando em diferenças interindividuais importantes na biodisponibilidade, na intensidade de resposta biológica e até no perfil de segurança do composto. Além disso, a interação entre flavonoides e microbiota é bidirecional: enquanto microrganismos transformam estruturalmente essas moléculas, os próprios flavonoides podem remodelar a composição do ecossistema intestinal, interferindo em vias inflamatórias, metabólicas e redox. Dessa forma, a interpretação do comportamento oral da Ononina não deve ser dissociada do contexto microbiológico intestinal, uma vez que a metabolização pré-sistêmica pode representar etapa determinante para sua exposição sistêmica efetiva (Xiong et al., 2023).

Um dos achados farmacocinéticos mais relevantes deste estudo foi a predição de que a Ononina é substrato da glicoproteína P (P-gp) (Quadro 3), de acordo com o ADMET AI. A P-gp, um transportador de efluxo da superfamília ABC, é um dos principais determinantes da biodisponibilidade e da distribuição de diversos xenobióticos, pois bombeia ativamente compostos para fora das células no epitélio intestinal, hepatócitos, túbulos renais e na barreira hematoencefálica (Miller et al., 2008). Dessa forma, o reconhecimento do presente flavonoide como substrato da P-gp sugere uma possível limitação farmacocinética, uma vez que esse mecanismo pode reduzir a retenção intracelular e a exposição sistêmica do composto, impactando negativamente sua biodisponibilidade oral (Miller et al., 2008). Muitos flavonoides, apesar de suas atividades biológicas promissoras, falham em estudos pré-clínicos por serem substratos da P-gp (JIANG et al., 2012; TAO et al., 2024). Com isso, o reconhecimento como substrato da P-gp sugere a possibilidade de efluxo intestinal e, conseqüentemente, de limitação adicional da biodisponibilidade oral, mesmo após absorção luminal. Em flavonoides e outros compostos fenólicos, esse mecanismo tem sido associado à redução de exposição sistêmica e à variabilidade farmacocinética, razão pela qual esse resultado deve ser interpretado como um potencial desafio translacional, e não como uma vantagem competitiva (Rani et al, 2024).

No entanto, a predição de inibição da CYP3A4 pelo ADMET AI, embora não confirmada pelo ProTox-3.0, representa um ponto de atenção crucial, dado que esta isoforma é responsável pelo metabolismo de mais de 50% dos fármacos clinicamente utilizados (Kondža; Brizić; Jokić, 2024). A divergência entre as plataformas, nesse caso, não deve ser entendida como mero ruído metodológico, mas como reflexo das diferenças entre os modelos computacionais

empregados. Enquanto ferramentas como o ADMET AI utilizam arquiteturas de aprendizado de máquina treinadas com grandes bases de dados farmacocinéticos e bioquímicos, o ProTox-3.0 se apoia mais fortemente em similaridade estrutural, fingerprints moleculares e relações previamente observadas entre estrutura e toxicidade. Dessa forma, a discordância para o endpoint CYP3A4 sugere incerteza preditiva moderada, o que reforça a necessidade de validação experimental específica, preferencialmente com ensaios em microsomas hepáticos humanos ou sistemas recombinantes contendo CYP3A4 (Soyata et al., 2021; Zang et al., 2024).

A ausência de permeabilidade da Ononina na barreira hematoencefálica (BHE) (Quadro 2) deve ser interpretada à luz do alvo terapêutico. Para doenças com alvo periférico, como processos inflamatórios sistêmicos ou cânceres não-centrais, a baixa penetração no SNC é uma vantagem, pois minimiza o risco de neurotoxicidade e efeitos adversos centrais (Youdim; Shukitt-Hale; Joseph, 2004). Todavia, esse mesmo parâmetro impõe uma limitação importante à extrapolação do potencial da biomolécula em estudo sobre alvos do SNC. Nesse sentido, a predição de interação com a acetilcolinesterase (AChE) constitui um achado mecanisticamente interessante, mas não autoriza, por si só, inferências diretas sobre aplicabilidade terapêutica em doenças neurodegenerativas. Na forma nativa, a Ononina provavelmente não alcançaria concentrações efetivas no cérebro, de modo que qualquer perspectiva de uso contra alvos centrais dependeria de estratégias adicionais, como sistemas nanoestruturados de entrega, pró-fármacos, modificação química ou investigação de metabólitos com maior permeabilidade cerebral (Gong et al., 2025; Hu et al., 2025).

O perfil de segurança mostrou-se relativamente favorável em nível preditivo. A baixa toxicidade aguda (Classe 5, Quadro 4) e a ausência de potencial mutagênico ou carcinogênico (Quadro 5) configuram achados positivos na triagem inicial de segurança. Adicionalmente, a citotoxicidade foi predita como inativa, enquanto a imunotoxicidade foi classificada como ativa (Quadro 5). Contudo, esse resultado não deve ser interpretado de forma direta como evidência de seletividade anti-inflamatória já estabelecida. Em vez disso, ele deve ser compreendido como um sinal preditivo de possível interação da molécula com vias e funções do sistema imune, sem indicação concomitante de dano celular inespecífico. Assim, embora esse perfil possa ser compatível com atividade imunomoduladora, sua interpretação requer cautela, uma vez que compostos bioativos podem modular vias inflamatórias como NF- $\kappa$ B e MAPKs e, ao mesmo tempo, exercer efeitos bidirecionais sobre células imunes, a depender da dose, do contexto biológico e do microambiente inflamatório (Spagnuolo; Russo; Russo, 2018; Mace et al., 2019; Jensen et al., 2021).

Entretanto, os alertas de nefrotoxicidade, toxicidade respiratória e imunotoxicidade não devem ser interpretados como toxicidade comprovada, mas como sinais preditivos que demandam validação experimental. Em especial, a classificação “ativo” para imunotoxicidade, acompanhada de ausência de citotoxicidade predita, não significa necessariamente efeito anti-inflamatório seletivo confirmado. Esse padrão pode indicar potencial de modulação imune sem dano celular direto evidente, mas também pode refletir risco de interferência funcional sobre células e vias imunológicas, exigindo ensaios específicos para esclarecer se o efeito resultaria em imunossupressão, imunomodulação benéfica ou outro padrão de resposta. Portanto, é mais prudente interpretar esse

achado como um alerta funcional relevante, e não como marcador direto de seletividade terapêutica já estabelecida (Rao et al., 2022; Xu et al., 2020).

De maneira semelhante, os sinais preditivos de nefrotoxicidade (0,76) e toxicidade respiratória (0,61) devem ser qualificados quanto à intensidade. Esses valores indicam alertas moderados, úteis para triagem, mas insuficientes para concluir dano renal ou pulmonar em condições biológicas reais. Ainda assim, por envolverem órgãos críticos para segurança pré-clínica, esses endpoints devem ser priorizados em futuras etapas de validação, por exemplo, por meio de ensaios de viabilidade e estresse oxidativo em células renais tubulares, modelos epiteliais respiratórios e estudos de toxicidade repetida *in vivo* (Hu et al., 2025).

Finalmente, a análise dos eventos de iniciação molecular (MIEs) (Quadro 7) revelou duas interações potencialmente relevantes da Ononina com a transtirretina (TTR) e com a acetilcolinesterase (AChE). No caso da TTR, a interpretação exige maior refinamento, uma vez que a interação predita com essa proteína pode assumir significados distintos a depender do contexto biológico. Sob a perspectiva farmacológica, esse achado pode sugerir potencial de modulação funcional da transtirretina, proteína envolvida no transporte de tiroxina e retinol e também relacionada a processos amiloidogênicos. Entretanto, sob a perspectiva toxicológica, essa mesma interação pode levantar a hipótese de competição com a tiroxina (T4) por sítios de ligação, com possível repercussão sobre a homeostase hormonal e o transporte sistêmico de hormônios tireoidianos (Radović et al., 2006; Flório et al., 2015). Dessa forma, a atividade predita para TTR não deve ser interpretada exclusivamente

como indicativo de benefício terapêutico, mas sim como um sinal mecanístico que demanda avaliação funcional mais aprofundada.

Quanto à AChE, a predição de atividade também representa um achado molecularmente relevante, especialmente porque a acetilcolinesterase constitui um alvo clássico em estratégias terapêuticas para doenças neurodegenerativas. No entanto, essa interpretação precisa ser integrada ao perfil farmacocinético previamente identificado para a Ononina. Considerando que o composto foi predito como incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica (Quadro 2), a possibilidade de atuação direta sobre a AChE no sistema nervoso central, em sua forma nativa, torna-se limitada. Assim, embora a interação predita com a AChE sugira reconhecimento molecular potencial, ela não sustenta, isoladamente, a proposição de aplicabilidade terapêutica imediata em doenças neurodegenerativas, a menos que estratégias de modificação estrutural ou formulação, como sistemas nanoestruturados de liberação, venham a ser consideradas para superar essa barreira farmacocinética (Khan et al., 2018; Santos et al., 2018; Cichon et al., 2024).

Em conjunto, os resultados do Quadro 7 indicam que os MIEs preditos devem ser compreendidos de maneira integrada ao perfil ADMET global do composto. Nesse sentido, a interação com a TTR deve ser analisada simultaneamente sob as perspectivas farmacológica e toxicológica, enquanto a interação com a AChE, embora relevante em nível mecanístico, permanece condicionada às limitações de distribuição tecidual preditas para a molécula. Essa leitura integrada evita extrapolações terapêuticas indevidas e reforça a necessidade de validação experimental direcionada para esclarecer a real relevância biológica desses alvos.

Em suma, a presente avaliação *in silico* sugere que a Ononina possui um perfil farmacocinético oral promissor, com limitações farmacocinéticas relacionadas ao possível efluxo mediado por P-gp, à metabolização pré-sistêmica e ao potencial de inibição da CYP3A4. O perfil de segurança é majoritariamente favorável, mas os alertas de toxicidade e as interações com alvos específicos indicam áreas que necessitam de investigação experimental aprofundada para validar as previsões e garantir a segurança do composto antes de qualquer aplicação clínica (Hu et al., 2025).

Em conjunto, os resultados inferem que a isoflavona em estudo apresenta um perfil computacional interessante como candidato oral de origem natural, mas cercado por condicionantes farmacocinéticos relevantes, especialmente aqueles relacionados à metabolização intestinal dependente da microbiota, ao possível efluxo mediado por P-gp e à incerteza quanto à interação com CYP3A4. Do ponto de vista translacional, isso significa que o potencial farmacológico do composto não deve ser avaliado apenas por seus parâmetros estruturais ou por seus sinais de atividade molecular, mas por uma integração entre absorção, biotransformação, distribuição tecidual e segurança predita. Dessa forma, a avaliação *in silico* aqui apresentada não encerra a caracterização farmacológica da Ononina, mas estabelece uma base racional para orientar sua validação experimental futura por grupos de pesquisa interessados na investigação dessa isoflavona.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A avaliação *in silico* da Ononina, conduzida por meio da integração das plataformas ADMET AI e ProTox-3.0, demonstrou que essa isoflavona apresenta um perfil farmacológico de interesse para a

triagem inicial de candidatos a fármacos. O composto exibiu parâmetros favoráveis de drug-likeness, alta absorção gastrointestinal predita e ausência de alertas mutagênicos e carcinogênicos, embora tenha sido previsto como substrato da glicoproteína P, o que pode representar um fator limitante para sua biodisponibilidade sistêmica.

Contudo, os alertas preditivos de inibição da CYP3A4, nefrotoxicidade e toxicidade respiratória indicam que sua viabilidade farmacológica depende de validação experimental posterior. A predição de interação com a acetilcolinesterase e a transtirretina amplia o interesse mecanístico sobre o composto, mas esses achados devem ser interpretados com cautela, especialmente diante da ausência de permeação predita pela barreira hematoencefálica e da possibilidade de implicações endócrinas associadas à TTR.

Portanto, conclui-se que a Ononina reúne características farmacocinéticas e toxicológicas que justificam sua investigação em estudos pré-clínicos, sendo necessária a realização de ensaios *in vitro* e *in vivo* para confirmar as predições computacionais, esclarecer sua relevância biológica e orientar o avanço de sua aplicação terapêutica.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Ancuceanu, R., Lascu, B. E., Drăgănescu, D., & Dinu, M. (2025). *In Silico* ADME Methods Used in the Evaluation of Natural Products. *Pharmaceutics*, 17(8), 1002.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081002>

Bitew, M., Desalegn, T., Demissie, T. B., Belayneh, A., Endale, M., & Eswaramoorthy, R. (2021). Pharmacokinetics and drug-likeness of antidiabetic flavonoids: Molecular docking and DFT study. *PloS one*, *16*(12), e0260853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260853>

Cichon, N., Grabowska, W., Gorniak, L., Stela, M., Harmata, P., Ceremuga, M., & Bijak, M. (2024). Mechanistic and Therapeutic Insights into Flavonoid-Based Inhibition of Acetylcholinesterase: Implications for Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*, *17*(1), 78. <https://doi.org/10.3390/nu17010078>

Danciu, C., Avram, S., Pavel, I. Z., Ghiulai, R., Dehelean, C. A., Ersilia, A., Minda, D., Petrescu, C., Moaca, E. A., & Soica, C. (2018). Main Isoflavones Found in Dietary Sources as Natural Anti-inflammatory Agents. *Current drug targets*, *19*(7), 841–853. <https://doi.org/10.2174/1389450118666171109150731>

Florio, P., Folli, C., Cianci, M., Del Rio, D., Zanotti, G., & Berni, R. (2015). Transthyretin Binding Heterogeneity and Anti-amyloidogenic Activity of Natural Polyphenols and Their Metabolites. *The Journal of biological chemistry*, *290*(50), 29769–29780. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.690172>

Gong, G., Ganesan, K., Xiong, Q., & Zheng, Y. (2022). Antitumor Effects of Ononin by Modulation of Apoptosis in Non-Small-Cell Lung Cancer through Inhibiting PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2022*, 5122448. <https://doi.org/10.1155/2022/5122448>

Gong, G., Ganesan, K., Wan, Y., Liu, Y., Huang, Y., Luo, Y., Wang, X., Zhang, Z., & Zheng, Y. (2025). Unveiling the neuroprotective properties of isoflavones: current evidence, molecular mechanisms

and future perspectives. *Critical reviews in food science and nutrition*, 65(16), 3112–3148.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2024.2357701>

Huang, L., Zheng, T., Hui, H., & Xie, G. (2022). Soybean isoflavones modulate gut microbiota to benefit the health weight and metabolism. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 1004765. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1004765>

Hu, L., Luo, Y., Yang, J., & Cheng, C. (2025). Botanical Flavonoids: Efficacy, Absorption, Metabolism and Advanced Pharmaceutical Technology for Improving Bioavailability. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 30(5), 1184. <https://doi.org/10.3390/molecules30051184>

Jiang, W., & Hu, M. (2012). Mutual interactions between flavonoids and enzymatic and transporter elements responsible for flavonoid disposition via phase II metabolic pathways. *RSC advances*, 2(21), 7948–7963. <https://doi.org/10.1039/C2RA01369J>

Jensen, S. N., Cady, N. M., Shahi, S. K., Peterson, S. R., Gupta, A., Gibson-Corley, K. N., & Mangalam, A. K. (2021). Isoflavone diet ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through modulation of gut bacteria depleted in patients with multiple sclerosis. *Science advances*, 7(28), eabd4595. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd4595>

Khan, H., Marya, Amin, S., Kamal, M. A., & Patel, S. (2018). Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors: Current therapeutic standing and future prospects. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 101, 860–870. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.007>

Kondža, M., Brzić, I., & Jokić, S. (2024). Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors *In Vitro*. *Biomedicines*, *12*(3), 644. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030644>

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, *46*(1-3), 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)

Luo, L. Y., Fan, M. X., Zhao, H. Y., Li, M. X., Wu, X., & Gao, W. Y. (2018). Pharmacokinetics and Bioavailability of the Isoflavones Formononetin and Ononin and Their *in Vitro* Absorption in Ussing Chamber and Caco-2 Cell Models. *Journal of agricultural and food chemistry*, *66*(11), 2917–2924. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00035>

Li, M., Peng, Q., Zhu, M., Liu, Q., Yang, S., Gong, C., Lin, J., & Yu, Q. (2025). Ononin, a Natural Isoflavone Glycoside, Alleviates Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Mice by Regulating Neuroinflammation and Oxidative Stress. *Brain and behavior*, *15*(10), e70952. <https://doi.org/10.1002/brb3.70952>

Miller, D. S., Bauer, B., & Hartz, A. M. (2008). Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacological reviews*, *60*(2), 196–209. <https://doi.org/10.1124/pr.107.07109>

Mace, T. A., Ware, M. B., King, S. A., Loftus, S., Farren, M. R., McMichael, E., Scoville, S., Geraghty, C., Young, G., Carson, W. E., 3rd, Clinton, S. K., & Lesinski, G. B. (2019). Soy isoflavones and their metabolites modulate cytokine-induced natural killer cell function. *Scientific reports*, *9*(1), 5068. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41687-z>

Prasanna, S., & Doerksen, R. J. (2009). Topological polar surface area: a useful descriptor in 2D-QSAR. *Current medicinal chemistry*, 16(1), 21–41. <https://doi.org/10.2174/092986709787002817>

Radović, B., Mentrup, B., & Köhrle, J. (2006). Genistein and other soya isoflavones are potent ligands for transthyretin in serum and cerebrospinal fluid. *The British journal of nutrition*, 95(6), 1171–1176. <https://doi.org/10.1079/bjn20061779>

Rao, J., Peng, T., Li, N., Wang, Y., Yan, C., Wang, K., & Qiu, F. (2022). Nephrotoxicity induced by natural compounds from herbal medicines - a challenge for clinical application. *Critical reviews in toxicology*, 52(9), 757–778. <https://doi.org/10.1080/10408444.2023.2168178>

Rani P, Mandal P, Rajak BK and Singh DV (2024) A review on dynamics of permeability-glycoprotein in efflux of chemotherapeutic drugs. *Front. Drug Discov.* 4:1363364. doi: <https://10.3389/fddsv.2024.1363364>

Dos Santos, T. C., Gomes, T. M., Pinto, B. A. S., Camara, A. L., & Paes, A. M. A. (2018). Naturally Occurring Acetylcholinesterase Inhibitors and Their Potential Use for Alzheimer's Disease Therapy. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1192. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01192>

Setchell, K. D., Brown, N. M., Desai, P., Zimmer-Nechemias, L., Wolfe, B. E., Brashear, W. T., Kirschner, A. S., Cassidy, A., & Heubi, J. E. (2001). Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *The Journal of nutrition*, 131(4 Suppl), 1362S–75S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.4.1362S>

Setchell, K. D., Brown, N. M., Zimmer-Nechemias, L., Brashear, W. T., Wolfe, B. E., Kirschner, A. S., & Heubi, J. E. (2002). Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, *76*(2), 447–453. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.447>

Sharma, U., Sharma, B., Mishra, A., Sahu, A., Mathkor, D. M., Haque, S., Raina, D., Ramniwas, S., Gupta, M., & Tuli, H. S. (2024). Ononin: A comprehensive review of anticancer potential of natural isoflavone glycoside. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, *38*(6), e23735. <https://doi.org/10.1002/jbt.23735>

Szeja, W., Gryniewicz, G., & Rusin, A. (2017). Isoflavones, their Glycosides and Glycoconjugates. Synthesis and Biological Activity. *Current organic chemistry*, *21*(3), 218–235. <https://doi.org/10.2174/1385272820666160928120822>

Spagnuolo, C., Moccia, S., & Russo, G. L. (2018). Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. *European journal of medicinal chemistry*, *153*, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.001>

Soyata, A., Hasanah, A. N., & Rusdiana, T. (2021). Isoflavones in Soybean as a Daily Nutrient: The Mechanisms of Action and How They Alter the Pharmacokinetics of Drugs. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, *18*(6), 799–810. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.79106>

Saritha, K., Alivelu, M., & Mohammad, M. (2024). Drug-likeness analysis, *in silico* ADMET profiling of compounds in *Kedrostis foetidissima* (Jacq.) Cogn, and antibacterial activity of the plant

extract. *In silico pharmacology*, 12(2), 67.  
<https://doi.org/10.1007/s40203-024-00240-1>

Tao, Y., Niu, H., Yu, Q., Xiang, L., Zhang, X., Wu, T., Pan, S., & Xu, X. (2024). Effect of storage periods on flavonoid absorption and P-glycoprotein interaction in *Pericarpium Citri Reticulatae* 'Chachi' flavonoid extracts. *Journal of Functional Foods*, 122, 106465.  
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106465>

Wu, F., Zhou, Y., Li, L., Shen, X., Chen, G., Wang, X., Liang, X., Tan, M., & Huang, Z. (2020). Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development. *Frontiers in chemistry*, 8, 726.  
<https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00726>

Xu, X., Zhu, R., Ying, J., Zhao, M., Wu, X., Cao, G., & Wang, K. (2020). Nephrotoxicity of Herbal Medicine and Its Prevention. *Frontiers in pharmacology*, 11, 569551. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569551>

Xiong, H.-H., Lin, S.-Y., Chen, L.-L., Ouyang, K.-H., & Wang, W.-J. (2023). The Interaction between Flavonoids and Intestinal Microbes: A Review. *Foods*, 12(2), 320. <https://doi.org/10.3390/foods12020320>

Xu, F., Li, Z., Jiang, Y., Liao, T., Aschner, M., & Wei, Q. (2024). Ononin delays the development of osteoarthritis by down-regulating MAPK and NF-κB pathways in rat models. *PloS one*, 19(10), e0310293.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310293>

Youdim, K. A., Shukitt-Hale, B., & Joseph, J. A. (2004). Flavonoids and the brain: interactions at the blood-brain barrier and their physiological effects on the central nervous system. *Free radical biology & medicine*, 37(11), 1683–1693.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.08.002>

Ye, B., Ma, J., Li, Z., Li, Y., & Han, X. (2022). Ononin Shows Anticancer Activity Against Laryngeal Cancer *via* the Inhibition of ERK/JNK/p38 Signaling Pathway. *Frontiers in oncology*, 12, 939646. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.939646>

Zhang, Y., Wang, Z., Wang, Y., Jin, W., Zhang, Z., Jin, L., Qian, J., & Zheng, L. (2024). CYP3A4 and CYP3A5: the crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of genetic polymorphisms. *PeerJ*, 12, e18636. <https://doi.org/10.7717/peerj.18636>

---

<sup>1</sup> Doutor em Biotecnologia. Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó. Codó, Maranhão, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>2</sup> Mestre em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Piauí. Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>3</sup> Doutora em Biotecnologia. Centro Universitário UNI-CET. Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>4</sup> Doutora em Biotecnologia. Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó. Codó, Maranhão, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>5</sup> Mestranda em Evidências Científicas em Saúde. Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó. Codó, Maranhão, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>6</sup> Mestre em Enfermagem. Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó. Codó, Maranhão, Brasil. E-mail: [acesse o artigo](#)

[original para visualizar o e-mail](#)

<sup>7</sup> Mestre em Biologia Parasitária. Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó. Codó, Maranhão, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>8</sup> Médica, Especialista em Medicina de Família e Comunidade. Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó. Codó, Maranhão, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>9</sup> Médico, Pós-graduando em Psiquiatria. Afya Centro Universitário Teresina (UNINOVAFAPI). Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

<sup>10</sup> Doutor em Ciências e Saúde. Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó. Codó, Maranhão, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)