# ANÁLISE TOXICOLÓGICA *in silico* DOS PRINCIPAIS ALCALOIDES DA PLANTA *MITRAGYNA SPECIOSA* E SUAS AÇÕES TOXICOLÓGICAS NO CORPO HUMANO

# TOXICOLOGICAL ANALYSIS *in silico* OF THE MAIN ALKALOIDS OF THE *MITRAGYNA SPECIOSA* PLANT AND THEIR TOXICOLOGICAL ACTIONS IN THE HUMAN BODY

Carlos Dória da Silva [1,2], Felipe Camarotti Pasquarelli[1,2], Vinicius Roveri [2,3,4], Walber Toma[1,2], Luciana Lopes Guimaraes[1,2]

[1] Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
[2] Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Santa Cecília
[3]Universidade Metropolitana de Santos, Santos, SP
[4]Interdisciplinary Centre of Marine and Environmental Research (CIMAR/CIIMAR), Universidade do Porto, Matosinhos, Portugal.
E-mail para contato: carl0sd0rea@hotmail.com

*RESUMO – A Mitragyna Speciosa, espécie vegetal popularmente conhecida como "Kratom", planta nativa do Sudeste Asiático, contém alcaloides como mitraginina e 7-hidroximitraginina, que conferem afeitos estimulantes em baixas doses. Este estudo avaliou in silico (plataforma VEGA) o perfil de segurança de 16 de seus alcaloides mais abundantes para três parâmetros: i) carcinogenicidade oral; ii) toxicidade aguda e; iii) hepatotoxicidade. Com base nas predições in silico obtidas na plataforma VEGA, os alcaloides avaliados da M. speciosa apresentaram potenciais riscos toxicológicos. Conclui-se pela urgência de estudos complementares in vitro e in vivo para validar esses dados, estabelecer doses seguras e desenvolver tratamento da dependência de opioides, com a minimização dos riscos à saúde.*

**Palavras-chave:** Mitragyna Speciosa; Toxicidade; Alcaloides; *in silico*; Kratom.

*ABSTRACT – Mitragyna speciosa, a plant species popularly known as "Kratom", native to Southeast Asia, contains alkaloids such as mitragynine and 7-hydroxymitragynine, which confer stimulant effects at low doses. This study evaluated in silico (VEGA platform) the safety profile of 16 of its most abundant alkaloids for three parameters: i) oral carcinogenicity; ii) acute toxicity; and iii) hepatotoxicity. Based on the in silico predictions obtained on the VEGA platform, the evaluated M. speciosa alkaloids presented potential toxicological risks. The conclusion is that further in vitro and in vivo studies are urgently needed to validate these data, establish safe doses, and develop treatments for opioid dependence while minimizing health risks.*

**Keywords:** Mitragyna Speciosa; Toxicity; Alkaloids; *in silico*; Kratom.

# 1 INTRODUÇÃO

*Mitragyna speciosa* (Kratom), uma planta do Sudeste Asiático da família do café (Raffa, 2014), é tradicionalmente usada para combater a fadiga, mas ganhou popularidade como alternativa aos opioides por seus efeitos dose-dependentes: estimulante em doses baixas (1-5 g) e analgésico em doses altas (>10 g). A potência e o tipo de efeito variam conforme a maturação da folha, indicada pela cor de seus filamentos (branco, verde, vermelho), e sua região de cultivo, fatores que alteram a concentração de seus alcaloides (Tanna et al., 2023; Sengnon et al., 2004).

De acordo com estudos, os principais efeitos farmacológicos são atribuídos aos seus alcaloides mitraginina e à 7-hidroximitraginina, que atuam como agonista parciais de receptores opioides (μ-MOR) (Raffa, 2014; Tanna et al., 2023).

Devido aos riscos associados, o consumo de Kratom é proibido em diversos locais, incluindo os Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration, 2025) e o Brasil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2023), onde a planta consta na lista de espécies proscritas (NBC News, 2024; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2023). A periculosidade do seu uso é reforçada por estudos que demonstram casos de intoxicação e morte, tanto pelo uso isolado da substância quanto em associação com outros opioides, como o fentanil (Suriaga et al., 2025).

Diante disso, a análise *in silico* representa uma ferramenta importante para prever a toxicidade de forma rápida, econômica e com redução do uso de modelos animais (Suriaga et al., 2025). Assim, o objetivo deste estudo é investigar, por meio de modelos computacionais, dentre os aproximadamente 50 alcaloides indólicos e oxindólicos descritos na literatura identificados na planta *M. speciosa*, 16 foram selecionados para o desenvolvimento do presente estudo, a fim de contribuir para a compreensão dos riscos associados ao seu consumo e seus potenciais impactos à saúde humana (Tanna et al., 2023).

# 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Com o aumento do volume de informações, a análise *in silico* tornou-se uma ferramenta essencial para prever efeitos toxicológicos de forma rápida e econômica, sem substituir totalmente os ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Neste trabalho, as estruturas dos alcaloides de *M. speciosa* foram obtidas nas bases de dados PubChem e ChemSpider, onde foram extraídos seus códigos SMILES (tabela 1). Esses códigos foram inseridos na plataforma VEGA, que utiliza modelos de QSAR para estimar parâmetros de toxicidade.

*Tabela 1. Relação dos alcaloides selecionados no presente estudo e os respectivos códigos SMILE*

| Nome | Smiles |
|---|---|
| mitragynine | CC[C@@H]1CN2CCc3c([nH]c4cccc(OC)c34) [C@@H]2C[C@@H]1/C(=C\OC)C(=O)OC |
| speciogynine | CC[C@H]1CN2CCc3c([nH]c4cccc(OC)c34) [C@@H]2C[C@@H]1/C(=C\OC)C(=O)OC |
| paynantheine | C=C[C@H]1CN2CCc3c([nH]c4cccc(OC)c34) [C@@H]2C[C@@H]1/C(=C\OC)C(=O)OC |
| 7-hydroxymitragynine | CC[C@@H]1CN2CC[C@@]3(O)C(=Nc4cccc(<br>OC)c43)[C@@H]2C[C@@H]1/ C(=C\OC)C(=O)OC |
| mitraciliatine | CC[C@H]1CN2CCc3c([nH]c4cccc(OC)c34) [C@H]2C[C@@H]1/C(=C\OC)C(=O)OC |
| speciociliatine | CC[C@@H]1CN2CCc3c([nH]c4cccc(OC)c34) [C@H]2C[C@@H]1/C(=C\OC)C(=O)OC |
| isopaynantheine | C=C[C@H]1CN2CCc3c([nH]c4cccc(OC)c34) [C@H]2C[C@@H]1/C(=C\OC)C(=O)OC |
| ajmalicine | CC1[C@H]2CN3CCC4=C([C@@H]3C[C@@ H]2C(=CO1)C(=O)OC)NC5=CC=CC=C45 |
| mitraphylline | COC(=O)C1=CO[C@@H](C)<br>[C@H]2CN3CC[C@]4(C(=O)Nc5ccccc54)<br>[C@@H]3C[C@H]12 |
| corynoxeine | C=C[C@H]1CN2CC[C@]3(C(=O)Nc4ccccc43) [C@@H]2C[C@@H]1/C(=C\OC)C(=O)OC |
| speciophylline | COC(=O)C1=CO[C@@H](C)<br>[C@@H]2CN3CC[C@@]4(C(=O)Nc5ccccc54)<br>[C@H]3C[C@H]12 |
| speciofoline | CCC1CN2CCC3(C(=O)Nc4cccc(O)c43)C2CC1/ C(=C\OC)C(=O)OC |
| isomitraphylline | COC(=O)C1=CO[C@@H](C)<br>[C@H]2CN3CC[C@@]4(C(=O)Nc5ccccc54)<br>[C@@H]3C[C@H]12 |
| corynoxine a | CC[C@@H]1CN2CC[C@@]3([C@@H]2C[C<br>@@H]1/C(=C\OC)/<br>C(=O)OC)C4=CC=CC=C4NC3=O |
| rhyncophylline | CC[C@H]1CN2CC[C@]3(C(=O)Nc4ccccc43) [C@@H]2C[C@@H]1/C(=C\OC)C(=O)OC |
| isospeciofoleine | CO/C=C(\<br>[C@H]1C[C@@H]2[C@]3(CCN2C[C@H]1C=<br>C)C4=C(C=CC=C4O)NC3=O)/C(=O)OC |

A plataforma VEGA (Virtual models for property Evaluation of chemicals within a Global Architecture) é um software gratuito de modelagem in silico utilizado para prever propriedades toxicológicas e físico-químicas de compostos químicos. Desenvolvida por instituições europeias, a plataforma utiliza métodos QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) e algoritmos estatísticos para estimar riscos associados a moléculas, sendo uma alternativa eficiente para reduzir testes em animais, utilizada para auxiliar em pesquisas farmacêuticas, regulatórias e ambientais, embora seus resultados ainda devem ser complementados com estudos *in vitro* ou *in vivo* (VEGAHUB, 2025).

Na plataforma VEGA, foram analisados os seguintes parâmetros: i) carcinogenicidade oral; ii) toxicidade aguda e; iii) hepatotoxicidade (Hepatotoxicity model IRFMN). A confiabilidade das previsões foi avaliada pelo Índice de Domínio de Aplicabilidade (ADI), considerando um valor mínimo de 0,8. Os 16 alcaloides analisados foram selecionados com base em um artigo de referência por serem os mais abundantes (Tanna et al., 2023), farmacologicamente ativos e com potencial para interação medicamentosa.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise *in silico* de 16 alcaloides de *M. speciosa* (Kratom) revelou um perfil toxicológico variado, fornecendo alertas valiosos, mas com distintos níveis de confiabilidade (tabela 2).

Para a carcinogenicidade, seis dos principais alcaloides, como a mitraginina, apresentaram predição positiva. No entanto, é fundamental ressaltar que essas previsões têm foram apontadas como sendo de “confiabilidade moderada” (e fora do domínio ideal do modelo empregado.) Apesar disso, o achado serve como um alerta hipotético relevante, sugerindo a necessidade de investigar esse risco em estudos futuros, uma vez que não é amplamente reportado na literatura experimental.

Em contraste, a predição de toxicidade aguda ($LD_{50}$) mostrou-se altamente confiável, classificando sete alcaloides como moderadamente tóxicos. Este resultado corrobora diretamente os relatos clínicos de overdoses e óbitos associados ao uso recreativo do Kratom, especialmente em contexto de dosagem imprevisível ou combinação com outras substâncias.

*Tabela 2. Análise de carcinogenicidade, toxicidade aguda ($LD_{50}$) e hepatotoxicidade dos alcaloides de Mitragyna speciosa por modelo* in silico *(VEGA)*

| Alcaloide | Carcinogenicidade Oral (Global ADI) | Toxicidade Aguda (LD5 mg/kg) (Global ADI) | Hepatotoxicidade (Hepatotoxicity model IRFMN) (Global ADI) |
|---|---|---|---|
| **01 – mitragynine** | Carcinogênico (0,636) | 353,75 (0,85) | N/A |
| **02 – speciogynine** | Carcinogênico (0,636) | 353,75 (0,85) | N/A |
| **03 – tonantinense** | Carcinogênico (0,632) | 350,1 (0,85) | N/A |
| **04 – 7-hydroxymitragynine** | Carcinogênico (0) | N/A | N/A |
| **05 – mitraciliatine** | Carcinogênico (0,636) | 353,75 (0,85) | N/A |
| **06 – speceiociliatine** | Carcinogênico (0,636) | 353,75 (0,85) | N/A |
| **07 – isopaynantheine** | Carcinogênico (0,632) | 350,1 (0,85) | N/A |
| **08 – ajmalicine** | Carcinogênico (0) | 329,29 (0,85) | N/A |
| **09 – mitraphylline** | Carcinogênico (0) | N/A | Tóxico (0,763) |
| **10 – corynoxeine** | Carcinogênico (0) | N/A | Tóxico (0,757) |
| **11 – speciophylline** | Carcinogênico (0) | N/A | Tóxico (0,763) |
| **12 – speciofoline** | Carcinogênico (0) | N/A | Tóxico (0) |
| **13 – isomitraphylline** | Carcinogênico (0) | N/A | Tóxico (0,763) |
| **14 – corynoxine a** | Carcinogênico (0) | N/A | Tóxico (0,763) |
| **15 – rhyncophylline** | Carcinogênico (0) | N/A | Tóxico (0,763) |
| **16 – isospeciofoleine** | Carcinogênico (0) | N/A | Tóxico (0) |

Confiabilidade Boa | Confiabilidade Moderada | Confiabilidade Baixa

Da mesma forma, a análise de hepatotoxicidade, no modelo 'Hepatotoxicity model IRFMN', indicou que seis alcaloides (em especial os do grupo oxindol) apresentam risco de dano ao fígado (resultado com confiabilidade moderada), alinhando-se com casos clínicos reportados e identificando os prováveis responsáveis por esse efeito adverso.

Por fim, o estudo reconhece que as predições *in silico* são estimativas baseadas em modelos matemáticos e não substituem a complexidade dos ensaios biológicos. A principal limitação reside na variabilidade da confiabilidade entre os modelos. Contudo, a análise cumpriu seu papel essencial como ferramenta de triagem, priorizando quais alcaloides merecem investigação mais aprofundada por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo* para validar esses alertas e estabelecer um perfil de segurança mais preciso.

## 4 CONCLUSÃO

Com base nas predições *in silico* obtidas na plataforma VEGA, os alcaloides avaliados da *M. speciosa* apresentaram potenciais riscos toxicológicos. Predições positivas para

carcinogenicidade e indícios de risco de toxicidade aguda ($LD_{50}$) foram observados em alguns dos principais alcaloides, incluindo a mitraginina e outros compostos de relevância toxicológica. Entretanto, várias predições exibiram limitações de confiabilidades associadas ao domínio de aplicabilidade dos modelos (Global ADI), o que reduz a robustez de algumas estimativas. Diante dessas restrições metodológicas, as conclusões obtidas precisam ser interpretadas com cautela: recomenda-se a realização de análises complementares utilizando outras plataformas *in silico* com modelos alternativos, seguidas por testes experimentais *in vitro* e *in vivo* para validação das predições. Este estudo fornece, contudo, uma triagem inicial relevante, indicadora de pontos críticos para investigação futura e subsidiará a priorização de compostos para ensaios toxicológicos mais aprofundados, avaliação de doses seguras e elaboração de protocolos de monitoramento clínico.

## 5 REFERÊNCIAS


AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BR). Voto nº 150/2023/SEI/DIRE5/ANVISA [Internet]. Brasília: Anvisa, 2023 [acesso em 21 set. 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/votos/ 2023/rop-14.2023/2-3.pdf

NBC NEWS. Calls for regulation as kratom use rises [Internet]. 27 jan. 2024 [acesso em 10 set. 2025]. Disponível em: https://www.nbcnews.com/nightlynews/video/calls-for-regulation-askratom-userises-234139205892

RAFFA, R. B. *Kratom and other mitragynines: the chemistry and pharmacology of opioids from a non-opium source*. Boca Raton: CRC Press, 2014.

Sengnon, N., Vonghirundecha, P., Chaichan, W., Juengwatanatrakul, T., Onthong, J., Kitprasong, P., & Wungsintaweekul, J. Seasonal and geographic variation in alkaloid content of kratom (Mitragyna speciosa (Korth.) Havil.) from Thailand. Plants, 12(4), 949, 2023.

SURIAGA, A. A. et al. The associations of kratom (mitragynine), opioids, other substances, and sociodemographic variables to drug intoxication-related mortality. Journal of Addiction Medicine [Internet], v. 19, n. 3, p. 306-313, maio/jun. 2025.

TANNA, R. S. et al. Translating kratom-drug interactions: from bedside to bench and back. Drug Metabolism and Disposition [Internet], v. 51, n. 8, p. 1005-1011, 2023 [acesso em 10 set. 2025]. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10353077/pdf/dmd.122.0010 05.pdf

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (US). FDA and Kratom [Internet]. [acesso em 10 set. 2025]. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/public-health-

focus/fdaandkratom#:~:text=What%20can%20happen%20if%20a,medical%20examiner%20or%20toxicol ogy%20reports.

VEGAHUB. About VegaHub [Internet]. [Acesso em 10 Set 2025]. Disponível em: https://www.vegahub.eu/about-vegahub/