

Análise da atividade farmacológica e toxicológica do monoterpeno relacionado à Odontologia: estudo *in silico*

Analysis of pharmacological and toxicological activity of neral monoterpene related to Dentistry: study in silico
Análisis de la actividad farmacológica y toxicológica del monoterpeno relacionado con la Odontología: estudio in silico

José Henrique de Araújo **CRUZ**¹
Ingridy Cristiny de Souza **MOREIRA**¹
Maria de Fátima Vieira **ALVES**¹
Heloisa Mara Batista Fernandes de **OLIVEIRA**²
Abraão Alves de **OLIVEIRA FILHO**³
Maria Angélica Satyro Gomes **ALVES**³

¹Acadêmico(a) do Curso de Graduação em Odontologia, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, UFCG 58708-110 Patos-PB, Brasil

²Farmacêutica em Hospital Universitário Ana Bezerra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, UFRN, 59078-970, Natal-RN, Brasil

³Professor(a) Doutor(a) do Curso de Graduação em Odontologia, Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) 58700-970 Patos-PB, Brasil

Resumo

Introdução: As plantas medicinais são capazes de fornecer fármacos de grande importância clínica, a exemplo dos monoterpenos. Estes são conhecidos por apresentarem uma variedade de efeitos em diferentes sistemas biológicos, justificando a necessidade de pesquisas para investigação do potencial terapêutico e tóxico. Com o avanço tecnológico, modelos *in silico* vêm sendo amplamente aplicados para a avaliação de potenciais atividades farmacológicas e de toxicidade de compostos em ambientes metabólicos de mamíferos. **Objetivo:** Avaliar os efeitos farmacológicos e toxicológicos do monoterpeno Neral com finalidade odontológica, utilizando uma metodologia *in silico*. **Metodologia:** Inicialmente utilizou-se o software Pubchem[®] para o desenho da molécula, em seguida a análise da probabilidade da atividade da molécula foi realizada com o software Pass Online[®]. Na análise dos parâmetros farmacológicos, foi avaliado a biodisponibilidade oral teórica do Neral, pela “Regra dos Cinco” de Lipinski com o software Molinspiration Cheminformatics. Finalmente, os parâmetros toxicológicos bem como o estudo teórico sobre o efeito carcinogênico, o teste de AMES e a toxicidade oral aguda foi efetuada no programa admetSAR. **Resultados e Conclusão:** No Pass Online a molécula do Neral possui 14 possíveis atividades farmacológicas relacionadas à Odontologia, dentre elas potencial antifúngico, anti-inflamatória e antibacteriana; no Molinspiration a molécula do Neral demonstrou estar de acordo com as cinco regras propostas por Lipinsk, logo, apresentando boa biodisponibilidade oral teórica e, pelo teste de toxicidade do admetSAR, apesar de apresentar baixo risco de toxicidade teórica oral, revelou leve potencial carcinogênico.

Descritores: Disponibilidade Biológica; Toxicidade; Plantas Medicinais; Odontologia.

Abstract

Introduction: Medicinal plants are capable of supplying drugs of great clinical importance, such as monoterpenes. These are known to present a variety of effects on different biological systems, justifying the need for research to investigate the therapeutic and toxic potential. With the technological advancement, *in silico* models have been widely applied for the evaluation of potential pharmacological activities and toxicity of compounds in mammalian metabolic environments. **Objective:** To evaluate the pharmacological and toxicological effects of Neral monoterpene for dental purposes, using an *in silico* methodology. **Methodology:** Initially we used the Pubchem[®] software for the design of the molecule, then the analysis of the probability of the activity of the molecule was performed with the Pass Online[®] software. In the analysis of pharmacological parameters, the theoretical oral bioavailability of Neral was evaluated by Lipinski's Rule of Five with the Molinspiration Cheminformatics software. Finally, the toxicological parameters as well as the theoretical study on the carcinogenic effect, the AMES test and the acute oral toxicity were carried out in the admetSAR program. **Results and Conclusion:** In the Pass Online the Neral molecule has 14 possible pharmacological activities related to Dentistry, among them antifungal, anti-inflammatory and antibacterial potential; in Molinspiration the Neral molecule was shown to be in agreement with the five rules proposed by Lipinsk, thus presenting good theoretical oral bioavailability and, due to the toxicity test of admetSAR, despite presenting low risk of oral toxicity, showed a slight carcinogenic potential.

Descriptors: Biological, Availability; Toxicity; Plants, Medicinal; Dentistry.

Resumen

Introducción: Las plantas medicinales son capaces de suministrar fármacos de gran importancia clínica, a ejemplo de los monoterpenos. Estos son conocidos por presentar una variedad de efectos en diferentes sistemas biológicos, justificando la necesidad de investigaciones para la investigación del potencial terapéutico y tóxico. Con el avance tecnológico, modelos *in silico* vienen siendo ampliamente aplicados para la evaluación de potenciales actividades farmacológicas y de toxicidad de compuestos en ambientes metabólicos de mamíferos. **Objetivo:** Evaluar los efectos farmacológicos y toxicológicos del monoterpeno Neral con finalidad odontológica, utilizando una metodología *in silico*. **Metodología:** Inicialmente se utilizó el software Pubchem[®] para el diseño de la molécula, luego el análisis de la probabilidad de la actividad de la molécula fue realizada con el software Pass Online[®]. En el análisis de los parámetros farmacológicos, se evaluó la biodisponibilidad oral teórica del Neral, por la "Regla de los Cinco" de Lipinski con el software Molinspiration Cheminformatics. Finalmente, los parámetros toxicológicos así como el estudio teórico sobre el efecto carcinogénico, la prueba de AMES y la toxicidad oral aguda se efectuó en el programa admetSAR. **Resultados y Conclusión:** En el Pass Online la molécula del Neral posee 14 posibles actividades farmacológicas relacionadas a la Odontología, entre ellas potencial antifúngico, anti-inflamatoria y antibacteriana; en el Molinspiration la molécula del Neral demostró estar de acuerdo con las cinco reglas propuestas por Lipinsk, luego, presentando buena biodisponibilidad oral teórica y, por la prueba de toxicidad del admetSAR, a pesar de presentar bajo riesgo de toxicidad teórica oral, reveló leve potencial carcinogénico.

Descritores: Disponibilidad Biológica; Toxicidad; Plantas Medicinales; Odontología.

INTRODUÇÃO

A fitoterapia é uma prática antiga que remonta a manuscritos datados de 1.500 aC¹. Etimologicamente, vem das palavras gregas *phyton* (plantas) e *therapeia* (tratamento), ou seja, tratamento por meio das plantas². As plantas medicinais são capazes de fornecer fármacos extremamente importantes, dificilmente obtidos por síntese química, podendo ser levemente modificados, com tendência a

serem mais eficazes, a possuírem menor potencial tóxico e apresentarem efeito terapêutico semelhante quando comparados aos fármacos sintéticos³.

Inúmeras pesquisas evidenciam que produtos naturais representam a principal fonte da diversidade química durante a condução de novas descobertas no ramo farmacêutico^{4,5}. Assim, a natureza continua a influenciar na concessão de novas moléculas

importantes no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de diversas enfermidades, dentre elas, diabetes, infecções, doença de Alzheimer, câncer, entre outras⁶.

Nesse sentido, as pesquisas com produtos naturais têm aumentado nos últimos anos devido à busca por novos produtos com maior atividade terapêutica, com menor toxicidade e melhor biocompatibilidade, além de apresentarem custos mais acessíveis à população. A aceitação popular da fitoterapia leva a boas perspectivas no mercado de produtos medicinais que contém substâncias naturais, e estes podem ser introduzidos desde que estudos laboratoriais e clínicos específicos comprovem sua eficácia⁷.

Neste contexto, destaca-se o uso de modelos *in silico*, que têm evoluído com avanços notáveis nas áreas de correlação, predição, simplificação, automatização, entre outros aspectos relevantes. Claramente, os modelos farmacológicos de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET) *in silico*, em comparação com os ensaios experimentais tradicionais, possuem uma aplicabilidade maior para atender a enorme demanda gerada na triagem em larga escala de novas moléculas⁸.

Dentre as principais substâncias estão os derivados encontrados nos óleos essenciais, cuja composição química pode variar sendo influenciada pela diversidade genética e o habitat⁹. Os compostos monoterpênicos como o Neral atuam na defesa química da planta contra a ação de predadores^{10,11}. Quimicamente, os terpenos podem ser definidos como “alcenos naturais”, isto é, apresentam uma dupla ligação carbono-carbono sendo caracterizado como um hidrocarboneto insaturado¹².

A busca por novos produtos com maior atividade terapêutica, menor toxicidade e melhor biocompatibilidade tem estimulado a realização de pesquisas com produtos naturais no meio odontológico para o tratamento de doenças comuns da cavidade oral, como é o caso da doença periodontal⁷.

Desta forma, com base nas informações sobre o potencial terapêutico dos terpenos oriundos de plantas medicinais, a aplicabilidade dos produtos naturais no meio Odontológico e a importância do uso de estudos *in silico* para predição da atividade terapêutica que os metabólitos das plantas possuem, esse trabalho procurou avaliar as possíveis atividades do monoterpeneo Neral diante das enfermidades da cavidade bucal.

MATERIAL E MÉTODO

○ Testes farmacológicos *in silico*

Para a análise das propriedades farmacológicas do monoterpeneo foi utilizado o software gratuito PASS online[®]. A previsão do

espectro de atividade para substâncias - PASS online[®] é um software gratuito que objetiva avaliar o potencial biológico de uma molécula orgânica quando em contato com o organismo humano. Por meio deste, é possível ter previsões simultâneas de múltiplos tipos de atividades biológicas com base na estrutura dos compostos orgânicos, além de permitir estimar o potencial de atividade de uma substância, podendo esta ser classificada como índices Pa (probabilidade "de ser ativo") e Pi (probabilidade "de ser inativo")¹³.

○ Avaliação da biodisponibilidade oral *in silico*

Para a análise da biodisponibilidade oral teórica do produto foi utilizada a “Regra dos Cinco” de Lipinski, que estabelece que pelo menos quatro de cinco requisitos devam ser apresentados para que o composto possua uma boa biodisponibilidade. Assim, para que compostos sejam absorvidos, devem possuir miLogP menor ou igual a 5,00; MM menor ou igual a 500 g.mol^{-1} ; Área de superfície polar (TPSA) menor ou igual a 140 \AA^2 ou a soma do número de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio menor que 12; Máximo de 10 grupos aceptores de ligação de hidrogênio (nALH), que é expresso pela soma de átomos de N e O; Máximo de 5 grupos doadores de ligação de hidrogênio (nDLH), expresso pela soma de OH e NH na molécula¹⁴. Para esta predição, foi empregado o programa *Molinspiration Cheminformatics*¹⁵.

○ Teste toxicológico *in silico*

Para a análise da toxicidade teórica foi utilizado um software gratuito *admetSAR* para verificar a partir de predições o potencial *Toxicidade AMES*, *Agentes Cancerígenos*, *Toxicidade Oral Aguda* e *Carcinogenicidade*, que foi submetida ao estudo *in silico* dos parâmetros ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade)¹⁶.

RESULTADOS

Na análise do potencial biológico de uma molécula orgânica quando em contato com o organismo humano, o monoterpeneo Neral revelou uma probabilidade de que as moléculas fossem semelhantes a fármacos com 14 atividades com finalidade Odontológica, tais como antifúngica (Pa: 557 e Pi: 0,023), antibacteriano (Pa: 0,467 e Pi: 0,020) e antineoplásico (Pa: 0,742 e Pi: 0,019), principalmente, em que Pa e Pi variam em uma escala de 0 a 1 demonstrados na Tabela 1.

O *Molinspiration* fornece um conjunto de contribuições baseadas na estrutura molecular do monoterpeneo Neral. Este método é muito amplo e capaz de processar todas as moléculas orgânicas e organometálicas. Esse conjunto de contribuições deve respeitar a “regra dos cinco” proposto por Lipinsk, que de 5 pontos importantes para que haja biodisponibilidade do fármaco pelo organismo é necessário haver pelo menos 4 deles na molécula

analisada. Os resultados de predição para o composto neral são apresentados na Tabela 2. Após analisado pelo software, pode-se observar que o Neral segue as “Regras dos Cinco” de Lipinski, ou seja, a molécula apresenta, satisfatoriamente, boa biodisponibilidade oral teórica.

Tabela 1. Atividades farmacológica oral *in silico* do monoterpeno Neral

Atividade	Pa	Pi
Antibacteriano	0,467	0,020
Antibiótico	0,187	0,032
Anticarcinogênico	0,539	0,016
Antifúngico	0,557	0,023
Anti-infeccioso	0,385	0,052
Anti-inflamatório	0,471	0,066
Antimetastático	0,443	0,034
Antimutagênico	0,231	0,065
Antineoplásico	0,742	0,019
Antioxidante	0,385	0,013
Antisséptico	0,112	0,111
Antitóxico	0,236	0,102
Antiviral (Geral)	0,208	0,089
Antiviral (Herpes)	0,339	0,066

Pa: probabilidade de ser ativo
 Pi: probabilidade de ser inativo

Tabela 2. Biodisponibilidade oral *in silico* do monoterpeno Neral

Composto	Propriedades moleculares						
	TPSA	nALH	miLogP	nV	nROTB	Vol	nDLH
Neral	17,07	1,00	3,65	0,00	4,00	169,64	0,00

TPSA: área de superfície polar total
 nALH: aceptores de ligação de hidrogênio
 nV: número de violações
 nROTB: numero de rotações
 Vol: volume
 nDLH: doadores de ligação de hidrogênio

O teste de toxicidade do monoterpeno neral pela previsão do software admetSAR, revelou não possuir toxicidade quanto a ADMET (Toxicidade AMES), com valor de 0,91 (91%); quanto à agentes cancerígenos, o teste mostrou que a molécula do monoterpeno apresenta efeitos carcinogênicos de modo sistêmico, com valor de 0,58 (58%).

Para toxicidade oral aguda, a análise evidenciou ser classificado como categoria III, 0,82 (82%), o que inclui compostos com valores de DL₅₀ superiores a 500 mg/kg mas inferiores a 5000 mg/kg. Isto significa que, sendo classificado como categoria III, é necessário uma dose elevada para que traga resultados tóxicos ao organismo.

A toxicidade oral aguda foi classificada com base nas quatro categorias da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos que divide os compostos de acordo com seu valor de DL₅₀ (conhecida como a dose letal mediana). A categoria I contém os compostos com valores de DL₅₀ inferior ou igual a 50 mg/kg, a categoria II contém compostos com DL₅₀ valores superiores a 50 mg/kg e inferior a 500 mg/kg, a categoria III inclui compostos com DL₅₀ valores superiores a 500 mg/kg e inferior a 5000 mg/kg e a categoria IV consiste de compostos com DL₅₀ valores superiores a 5000 mg/kg¹⁷.

Ao averiguar a carcinogenicidade (Three-class), se a dose for igual ou inferior a 10 mg/kg de peso corporal/dia será designado como “perigoso” ao organismo, por outro lado, se a dose for superior a 50 mg/kg de peso corporal/dia será designado apenas como “alerta” de produto químico não-carcinogênico, e que neste caso obteve-se um resultado de “não

requerido” com valor de 0,55 (55%), logo, doses baixas podem ser prejudiciais à saúde, mas doses acima de 50mg/kg de peso corporal/dia não representa efeito carcinogênico.

Os dados da análise do monoterpeno Neral pelo software de Osiris, anteriormente discutidos, estão representados na Tabela 3.

Tabela 3. Teste de toxicidade do monoterpeno Neral.

Composto Neral	Toxicidade	Valor (%)
ADMET (Toxicidade AMES)	Não é tóxico	0,91 (91%)
Agentes Cancerígenos	Carcinogênico	0,58 (58%)
Toxicidade Oral Aguda	Categoria III	0,82 (82%)
Carcinogenicidade (Three-Class)	Não carcinogênico	0,55 (55%)

ADMET: Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção, Toxicidade.

DISCUSSÃO

O uso efetivo de plantas medicinais tem contribuído para disseminar informações sobre sua importância terapêutica e efeitos curativos, validando o conhecimento terapêutico acumulado há séculos, todavia, os constituintes químicos das plantas medicinais ainda não são totalmente elucidados e precisam ser analisados¹⁸⁻²¹. Atualmente, a maioria das drogas modernas são desenvolvidas a partir de compostos de plantas medicinais, com base em seus usos e aplicações etnofarmacológicos^{22,23}.

Ferreira-Filho et al.²⁴ afirmam que pesquisas visando a utilização de fitofármacos ou produtos medicinais à base de partes de plantas merecem destaque no âmbito social e científico, pela potencialidade de subsidiar tratamentos de diferentes agravos existentes nas mais diversas áreas da saúde. Avaliar a atividade antimicrobiana surge como teste para verificar a hipótese de ação de produtos fitoterápicos para a realização de testes posteriores mais específicos e precisos com finalidade bactericida ou bacteriostático.

Os medicamentos fitoterápicos, quando indicados e utilizados corretamente, só têm a contribuir para a saúde de quem os utiliza. Para isso, é imprescindível que ocorra previamente o diagnóstico preciso da doença ou identificação dos seus sinais e sintomas e a escolha da planta apropriada com sua adequada preparação^{25,26}.

Para Molina et al.²⁷ apesar de a Fitoterapia já ser amplamente utilizada na área médica, sua aplicação na Odontologia ainda é modesta. A adição de plantas medicinais aos dentifrícios e enxaguantes bucais já é realidade, sendo que diversos extratos de plantas foram testados em estudos científicos com objetivo de avaliar seu potencial de redução da atividade de microrganismos comensais da cavidade bucal.

Diferentes testes têm sido utilizados para avaliar as propriedades farmacológicas das substâncias. Neste contexto, destacam-se os testes que utilizam os modelos *in silico* (expressão usada com o significado de “executado em computador”), que são rápidos, reproduzíveis e normalmente

baseados em biorreguladores humanos, garantindo assim a segurança para a utilização do produto natural como um futuro fármaco a partir de softwares gratuitos^{13,28}

As plataformas dos ensaios *in silico* baseiam-se em bancos de dados ou bibliotecas com fragmentos de compostos já conhecidos e, por similaridade, se utilizam de algoritmos para determinar as características do composto em avaliação. Nesse raciocínio, alguns programas utilizam-se da determinação de relação estrutura-atividade para relacionar a estrutura física e química de uma molécula com suas possíveis funções biológicas. Desta forma, a partir das predições *in silico*, é possível selecionar compostos de interesse para testes *in vitro* e *in vivo*, uma vez que essas são abordagens complementares e interdependentes²⁹.

As plantas possuem mecanismos para atuar como defesa contra predadores, esses mecanismo são compostos químicos como, por exemplo, o neral que, junto de outros constituintes, podem causar irritação suficiente em um predador para fazê-lo desistir de um ataque^{10,11}. Kasali et al.³⁰ afirmam que o neral, bem como outros constituintes, possui atividade antibacteriana comprovada.

Segundo Margetts³¹, Baser e Demirci³², Pavarini e Lopes³³ os óleos essenciais que possuem o neral em sua composição são encontrados nas seguintes plantas: bergamota, casca de laranja, limão e toranja.

Para a análise da atividade farmacológica do monoterpeno neral pelo software Pass Online®, o espectro de atividades biológicas de um composto químico é o conjunto de diferentes tipos de atividades biológicas que refletem os resultados da interação do composto com várias entidades biológicas³⁴. A atividade biológica é definida qualitativamente ("Sim"/"Não"), sugerindo que o espectro da atividade biológica representa a propriedade "intrínseca" de uma substância, dependendo apenas de suas características estruturais e físico-químicas^{13,35}.

Pass Online® (Previsão de Espectros de Atividade para Substâncias) é projetado como uma ferramenta para avaliar o potencial biológico geral de uma molécula orgânica para se tornar uma droga³⁶. Ademais, fornece previsões simultâneas de muitos tipos de atividades biológicas baseadas na estrutura dos compostos orgânicos. Portanto, ele pode ser usado para estimar os perfis das atividades biológicas, relativamente às moléculas virtuais, antes de sua síntese química e testes biológicos. Pa (probabilidade de ser ativo) e Pi (probabilidade de ser inativo) estima a categorização dos compostos potenciais para pertencer à subclasse de compostos ativos ou inativos, respectivamente^{29,37}.

Neste estudo, o monoterpeno neral, dentre muitos aspectos farmacológicos que possui, apresenta atividades que, caso exploradas, possa efetuar bom

desempenho como agente, sobretudo, antimicrobiano para o combate a microrganismos da cavidade bucal. De maneira clara, o potencial farmacológico do monoterpeno neral expressa interesse para área de odontologia, uma vez que, sobretudo, suas funções antiinflamatória, antiinfeciosa, antibacteriana e antibiótica tem grande finalidade no combate a agentes causadores de enfermidades bucais.

Para a avaliação da biodisponibilidade oral pela regra dos cinco, o Molinspiration, é um software gratuito usado para obter parâmetros como *miLogP*, área de superfície polar total (TPSA) e semelhança de drogas. *MiLogP*, é calculado como uma união de contribuições baseadas em fragmentos e fatores de correção que é usado para verificar a boa permeabilidade através da membrana celular e conseqüentemente disponibilidade pelas demais células do corpo³⁸.

A área de superfície polar total (TPSA) relaciona-se com o potencial de ligação de hidrogênio de uma molécula particular e é um bom preditor de propriedades de transporte de drogas, como biodisponibilidade, absorção intestinal e penetração da barreira hematoencefálica, etc. O cálculo do volume é baseado em contribuintes do grupo. O número de ligações rotativas mede a flexibilidade molecular, que é um bom descritor de absorção e biodisponibilidade de drogas³⁹.

Por meio de alguns estudos, Veber⁴⁰ estabeleceu que compostos, com uma TPSA menor ou igual a 140 Å² e um número de ligações rotáveis menor ou igual a 10, apresentaram elevada probabilidade de boa biodisponibilidade oral.

Em nossa pesquisa, após o monoterpeno neral ser aplicado no software gratuito Molinspiration mostrou-se biologicamente compatível em se tratando de sua biodisponibilidade oral, já que respeitou a "regra dos cinco" proposta por Lipinsk¹⁴. Moléculas de substâncias que respeitem no mínimo quatro tópicos da "regra dos cinco" demonstra boa distribuição pelo organismo e, a partir disso, tem grande importância para odontologia, uma vez que produtos oriundos de moléculas com essas características possuem maior capacidade de atingir áreas do corpo enfermas e executar seu efeito terapêutico e farmacológico.

Na análise da toxicidade oral, o processo de predição de efeitos biológicos executado pelo software gratuito admetSAR baseia-se em um conjunto de fragmentos moleculares pré-computadorizados que originam os alertas de toxicidade, no caso de sendo encontrado na estrutura molecular atualmente projetada^{41,42}.

O processo de predição baseado na estrutura química da molécula é agora um procedimento bastante rotineiro e muitos medicamentos com moléculas potenciais não se qualificam para a prática clínica por causa da toxicidade ADME-Tóxico. Uma

classe muito importante de enzima, responsável por muitos problemas do ADMET, é o citocromo P450. A inibição destes ou a produção de metabólitos indesejados pode resultar em muitas reações adversas quando em contato com medicamentos⁴³.

Embora os produtos naturais sejam amplamente considerados de menor risco em comparação às drogas sintéticas, eles não são completamente livres da possibilidade de toxicidade ou outros efeitos adversos⁴⁴.

No presente estudo, o monoterpeno neral após analisado pelo software gratuito admetSAR, demonstrou não ser tóxico ao organismo nem apresentar toxicidade oral aguda. Contudo, ao verificar a atividade de agentes carcinogênicos, revelou ser considerado levemente carcinogênico, além disso, quanto à categoria carcinogenicidade de classe III, revelou não ser carcinogênico quando as concentrações forem superiores a 50 mg/kg de peso corporal/dia.

Desta forma, apesar do monoterpeno neral possuir diversas atividades farmacológicas e de biodisponibilidade positivas para que estudos posteriores possam ser realizados, a atividade toxicológica mostrou que a molécula possui efeitos preditivos carcinogênicos, evidenciando que há a necessidade de mais pesquisas sobre o assunto possam ser feitas para verificar a até que ponto sua atividade carcinogênica supera as qualidades farmacológicas e de biodisponibilidade.

Sendo assim, há a necessidade de realizar estudos toxicológicos para determinação de parâmetros de segurança que não são observados durante o uso popular dos derivados de plantas medicinais, constituindo assim, uma análise bastante relevante, uma vez que se caracterizam os efeitos deletérios das drogas produzidos a partir de sua administração, ajudando a decidir se uma nova substância deve ser adotada ou não para uso clínico⁴⁵.

CONCLUSÃO

O estudo *in silico* do monoterpeno Neral demonstrou que este composto tem vários possíveis efeitos biológicos no corpo humano, bem como boa biodisponibilidade oral, efeitos farmacológicos desejáveis à produção de fármacos capazes de combater microrganismos da cavidade bucal e risco teórico de baixa citotoxicidade oral, porém mostrou-se levemente carcinogênico.

REFERÊNCIAS

1. Lima GR. Proposta de resolução específica para manipulação de plantas medicinais e fitoterápicos [monografia]. Brasília: Universidade de Brasília; 2006.
2. Guyot MM. Perspectivas de la fitoterapia. Acta Farm. 1990;9(2):131-38.
3. Turolla MSR, Nascimento ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. Rev Bras Ciênc Farmac. 2006;42(2):289-306.
4. Firn RD, Jones CG. Natural products - a simple model to explain chemical diversity. Nat Prod Rep. 2003;20(4):382-91.
5. Mishra BB, Tiwari VK. Natural products: An evolving role in future drug discovery. Eur J Med Chem. 2011;46(10):4769-807.
6. Lam KL. New aspects of natural products in drug discovery. Trends Microbiol. 2007;15(6):279-89.
7. Agra MF, Freitas PF, Barbosa-Filho JM. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. Rev bras farmacogn. 2007;17(1):114-40.
8. Bajorath J. Positioning ADMET in silico Tools in Drug Discovery. Drug Discov Today. 2004;9(1):14-15.
9. Santos A, Paduan RH, Gazin ZC, Jacomassi E, D'Oliveira PS, Cortez DAG et al. Determinação do rendimento e atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf em função de sazonalidade e consorcimento. Rev bras farmacogn. 2009;19(2a):436-41.
10. Mann J. Secondary metabolism. 2. ed. Oxford: Clarendon Press; 1995.
11. Simões CMO. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: UFRGS; 2004.
12. MC Murry J. Química Orgânica - Combo. 7.ed. São Paulo: Cengage Learning; 2011.
13. Srinivas N, Sandeep KS, Anusha Y, Devendra BN. In vitro cytotoxic evaluation and detoxification of monocrotaline (mct) alkaloid: an in silico approach. Int Inv J Biochem Bioinform. 2014;2(3):20-29.
14. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy B.W, Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Deliv Rev. 2001;46(1-3):3-26.
15. Molinspiration. Disponível em: <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>. Acesso em: 10 janeiro 2019.
16. Admet Predictor. Disponível em: <https://www.simulations-plus.com/software/admetpredictor/>. Acesso em: 10 janeiro 2019.
17. Oliveira VF, Oliveira HMBF, Medeiros CIS, Oliveira-Filho AA, Rego TG. Análise farmacológica e toxicológica in silico do flavonoide 5- hidroxí-4', 7-dimetoxiflavona. JMHP. 2018;3(1):913-21.
18. Severino VGP, Felix MA, Silva MFGF, Lucarini R, Martins CHG. Chemical study of *Hortia superba* (Rutaceae) and investigation of the antimycobacterial activity of crude extracts and constituents isolated from *Hortia* species. Quím Nova. 2015;38(1):42-5.
19. Bardajl DK, Reis EB, Medeiros TC, Lucarini R, Crotti AE, Martins CH. Antibacterial activity of

- commercially available plant-derived essential oils against oral pathogenic bacteria. *Nat Prod Res.* 2016;30(10):1178-81.
20. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 2016;79(3):629-61.
21. Suleimen E, Ibataev ZA, Iskakova ZB, Ishmuratova MY, Ross SA, Martins CHG. Constituent composition and biological activity of essential oil from *Artemisia terrae-albae*. *Chem Nat Compd.* 2016;52:173-75.
22. Jardak M, Elloumi-Mseddi J, Aifa S, Mnif S. Chemical composition, anti-biofilm activity and potential cytotoxic effect on cancer cells of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil from Tunisia. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):190.
23. Habtemariam S. The therapeutic potential of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) diterpenes for Alzheimer's disease. *Evid Based Complement. Alternat Med.* 2016;2680409.
24. Ferreira-Filho JCC, Gondim BLC, Cunha DA, Figueiredo CC, Valença AMG. Physical properties and antibacterial activity of herbal tinctures of *Calendula* (*Calendula officinalis* L.) and *Cashew Tree* (*Anacardium occidentale* L.). *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.* 2014;14(1):49-53.
25. Ccahuana-Vasquez RA, Santos SS, Koga-Ito CY, Jorge AO. Antimicrobial activity of *Uncaria tomentosa* against oral human pathogens. *Braz oral res.* 2007;21(1):46-50.
26. Lima Júnior JF, Dimenstein M. A fitoterapia na saúde pública em Natal/RN: visão do odontólogo. *Saude Rev.* 2006;8(19):37-44.
27. Molina FP, Majewski M, Perrela FA, Oliveira LD, Junqueira JC, Jorge AOC. Própolis, sálvia, calêndula e mamona: atividade antifúngica de extratos naturais sobre cepas de *Candida albicans*. *Ciênc Odontol Bras.* 2008;11(2):86-93.
28. Vedani A, Dobler M, Lill MA. The challenge of predicting drug toxicity in silico. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;99(3):195-208.
29. Chand B. Structure-bioactivity-relationships and crystallographic analysis of secondary interactions in pregnane-based steroids. *J Chem Crystallogr.* 2011;41(12):1901-26.
30. Kasali AA, Oyedeji AO, Ashilokun AO. Volatile leaf oil constituents of *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf. *Flavour Fragr J.* 2001;16(5):377-78.
31. Margetts J. *Aroma chemicals V: natural aroma chemicals*. In: Rowe D (ed). *Chemistry and technology of flavours and fragrances*. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
32. Başer KHC, Demirci F. *Chemistry of essential oils*. In: Berger RG. (ed.). *Flavours and fragrances: chemistry, bioprocessing and sustainability*. Springer: Berlin; 2007.
33. Pavarini DP, Lopes NP. A ecologia química e a biossíntese dos terpenos voláteis das "arnicas-da-serra" (*Lychnophora* spp.). *Rev Virtual Quim.* 2016;8(1):242-61.
34. Al-Rehaily AJ, Ahmad MS, Mustafa J, Al-Oqail MM, Hassan W, Khan SI et al. Solanopubamine, a rare steroidal alkaloid from *Solanum schimperianum*: Synthesis of some new alkyl and acyl derivatives, their anticancer and antimicrobial evaluation. *J Saudi Chem Soc.* 2013;17(1):67-76.
35. Koutsoukas A, Simms B, Kirchmair J, Bond PJ, Whitmore AV, Zimmer S et al. From in silico target prediction to multi-target drug design: Current databases, methods and applications. *J Proteomics.* 2011;74(12):2554-74.
36. Nigsch F, Lounkine E, Mccarren P, Cornett B, Glick M, Azzaoui K et al. Computational methods for early predictive safety assessment from biological and chemical data. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(12):1497-511.
37. Khurana N, Ishar MP, Gajbhiye A, Goel RK. PASS assisted prediction and pharmacological evaluation of novel nicotinic analogs for nootropic activity in mice. *Eur J Pharmacol.* 2011;662(1-3):22-30.
38. Verma A. Lead finding from *Phyllanthus debelis* with hepatoprotective potentials. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;3(1):S1735-37.
39. Ertl P, Rohde B, Selzer P. Fast calculation of molecular polar surface area (PSA) as a sum on fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *J Med Chem.* 2000;43(20):3714-17.
40. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward WK, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem.* 2002;45(12):2615-23.
41. Ursu O, Oprea TI. Model-free drug-likeness from fragments. *J Chem Inf Model.* 2010;50(8):1387-94.
42. Ursu O, Rayan A, Goldblum A, Oprea TI. Understanding drug-likeness. *Wires Comput Mol Sci.* 2011;1(5):760-81.
43. Hadda TB, Ahmad M, Sultana S, Shaheen U, Bader A, Srivastava St al. POM analyses for antimicrobial evaluation of thienopyrimidinones derivatives: a rapid method for drug design. *Med Chem Res.* 2014;23(1) 10.1007/s00044-013-0614-4.
44. De Smet PA. Health risks of herbal remedies: an update. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(1):1-17.
45. Saraiva SRGL, Guimarães AL, Oliveira AP, Saraiva HCC, Oliveira-Júnior RG, Barros VRP et al. Antioxidant activity and acute toxicity of *Neoglaziovia variegata* (Bromeliaceae). *Afr J Biotechnol.* 2012;11(1):13998-14006.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

José Henrique de Araújo Cruz
henrique_araujo1992@hotmail.com

Submetido em 18/01/2019

Aceito em 12/03/2019