

ANÁLISE FARMACOLÓGICA E TOXICOLÓGICA *IN SILICO* DO ACETATO DE LINALIL

Wagner Bernardo da silva¹, Beatriz Maria da Conceição Murilo², Pedro Ithalo Francisco da Silva³, Rodrigo Ribeiro Alves Caiana⁴

¹Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, (bernardodswagner@gmail.com)

²Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, (biarebelde2016@gmail.com)

³ Universidade Federal de Campina Grande-UFCG,
(pedro.ithalo@estudante.ufcg.edu.br)

⁴ Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, (rodrigoriibeiroalves@hotmail.com)

Resumo

Objetivo: Analisar o potencial farmacológico e toxicológico *in silico* do acetato de linalil utilizando *softwares* gratuitos. **Métodos:** Inicialmente foi feito uma busca do código *smile* da molécula no site *Pubchem*[®], em seguida foi feita uma investigação da probabilidade da atividade farmacológica pelo *software PASS Online*[®]. Na análise dos parâmetros farmacológicos utilizou-se o software *Molinspiration Cheminformatics*[®], foi avaliado a biodisponibilidade oral teórica do acetato de linalil, pela “Regra dos Cincos” de Lipinski, e os possíveis alvos farmacodinâmicos do composto como modulador de receptores acoplados à proteína G (GPCR), modulador de canal iônico, inibidor de quinase, ligante de receptor nuclear, inibidor de protease e inibidor enzimático. Além disso, com programa *admetSAR*[®]. analisou-se os parâmetros toxicológicos bem como o estudo teórico sobre o efeito carcinogênico, o teste de AMES e a toxicidade oral aguda. **Resultados:** No *PASS Online* o composto apresentou 17 possíveis atividades farmacológicas de destaque como atividade antieczemática, anti-inflamatória, anti-hipercolesterolêmica, antiulcerativa e antiviral (Rinovirus). No *Molinspiration*, a molécula atendeu as cinco regras de Lipinski, apresentando uma boa biodisponibilidade oral teórica, na análise farmacodinâmica apresentou um bom potencial de agir como inibidor enzimático e modulador de canal iônico e, pelo teste de toxicidade do *admetSAR*, revelou não ser tóxico, mas demonstrou deter atividades carcinogênicas. **Conclusões:** Dessa forma, ressalta-se que o uso de *softwares* é uma alternativa viável para o desenvolvimento de novos fármacos a base de produtos naturais e que através da química medicinal devem ser feitas alterações na estrutura da molécula para melhorar suas atividades farmacológicas.

Palavras-chave: Antimicrobiano. Monoterpenos. Química medicinal.

Modalidade: Trabalho completo

1 INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da humanidade as plantas são utilizadas para o tratamento de doenças e enfermidades. Desde as civilizações antigas, é possível encontrar indícios do uso de diferentes plantas para fins medicinais e tóxicos (FIRMO et al., 2012). Com o decorrer dos anos, o ser humano passou a empregar extensivamente diferentes espécies vegetais tanto em níveis mais simples (como no tratamento local de enfermidades pela medicina tradicional), quanto em níveis mais sofisticados (passando a fabricar industrialmente medicamentos derivados destes vegetais) (GIRALDI; HANAZAKI, 2010).

O Brasil é um país com dimensões continentais que detém a maior floresta equatorial úmida do planeta, abrigando em seu território uma vasta flora e fauna ainda pouco explorada, fato que o torna uma enorme fonte de produtos naturais. Diante de tanta biodiversidade, é possível notar a presença de várias espécies de plantas medicinais que possuem substâncias inovadoras com diversas atividades farmacológicas, a citar: anti-inflamatória (terpenos, esteroides e flavonoides), ação laxativa e expectorante (saponinas), antimicrobianos (taninos, flavonoides, saponinas e terpenos), analgésica (alcaloides e flavonoides), entre outras (PEREIRA; CARDOSO, 2012; REMPEL et al., 2019).

Dentre os diferentes metabólitos produzidos pelas plantas medicinais, os terpenos são a maior classe de produtos naturais encontradas nestes organismos (MEDEIROS, 2016). Estes compostos são classificados pelo número de carbonos que possuem em sua estrutura química, apresentando-se como monoterpenos (total de 10 átomos de carbono), sesquiterpenos (total de 15 átomos de carbono), e diterpenos (total de 20 átomos de carbono), que são cada vez mais estudados por causa das suas várias propriedades farmacológicas (ALMEIDA, 2015).

Cotidianamente, diferentes problemas têm apontado a necessidade de descobertas no campo das ciências farmacêuticas. Como por exemplo, é possível citar o crescente interesse em produtos naturais com potencial antimicrobiano devido o preocupante aumento de microrganismos que adquirem resistência aos fármacos tradicionais (MATOS; RIEDER, 2017). Neste horizonte, ensaios *in vitro* e *in silico* são de suma importância para a avaliação da atividade farmacológica de candidatos a novos fármacos, atuando desde as etapas de

planejamento estrutural até a caracterização das propriedades biológicas destes compostos. Nesse âmbito, os estudos *in silico* têm ganhado cada vez mais espaço nas estratégias de Química Medicinal, devido ao baixo custo, rapidez e eficácia demonstrada por estas metodologias (MECEDO; MELO FILHO; ANDRADE, 2013). Ferramentas desta natureza têm sido cada vez mais empregadas em estudos que visam desde o rastreo das propriedades físico-químicas das moléculas, até o entendimento da relação estrutura-atividade destes candidatos, acelerando a identificação daqueles compostos com maior probabilidade de se tornarem bons fármacos futuramente (PALEMEIRA et al., 2019).

Este panorama faz com que os olhares se voltem para compostos de origem natural ou sintética que possam cooperar para a descoberta de novos fármacos, a citar o acetato de linalil, também chamado de acetato de linalila ou acetato de linalilo, um monoterpene apontado como o principal constituinte dos óleos essenciais e extratos de *Bérgais Cítricas*Risso (bergamota), *Lavandula angustifolia* (lavanda) e *Salvia sclarea* (sálvia clary) amplamente utilizado em produtos cosméticos e de limpeza doméstica (HAGVALL; BERGLUND; BRÅRED CHRISTENSSON, 2015). Além disso, inúmeros efeitos terapêuticos sobre o sistema cardíaco vêm sendo relatados para este monoterpene através de testes em camundongos, reforçando seu potencial farmacológico (HSIEH et al., 2018).

Portanto, essa pesquisa teve como objetivo realizar uma prospecção a partir de ferramentas *in silico* do potencial farmacológico do acetato de linalil, avaliando as características físicas, químicas e biológicas deste composto que possam influenciar no seu comportamento farmacológico e toxicológico.

2 MÉTODO

Ensaio In Silico

2.1. Substância-teste

A busca pelo código SMILE e as informações químicas do composto foram conduzidas em bancos de dados de pequenas moléculas, como o ZINC Database (<http://zinc.docking.org/>), Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) e o Chemspider (<http://www.chemspider.com/>).

2.2. Testes farmacológicos *in Silico*

A análise das propriedades farmacológicas do acetato de linalil foram desenvolvidas pelo software PASS online (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>), que avalia o potencial biológico de moléculas orgânicas quando entram em contato com o organismo. Assim, é possível ter previsões simultâneas de múltiplos tipos de atividade biológicas com base na estrutura dos compostos, além de estimar as potenciais de atividades de uma substância,

classificando numericamente as probabilidades de ser ativo (P_a) e probabilidade de ser inativo (P_i) (PALMEIRA et al., 2019; FILMONOV et al., 2014).

2.3. Avaliação da biodisponibilidade oral e dos possíveis alvos farmacodinâmicos *in silico*

Para a análise da biodisponibilidade oral teórica e a avaliação dos possíveis alvos farmacodinâmicos do composto utilizou-se o software *Molinspiration Cheminformatics* (<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>). Para verificar se a molécula tem boa biodisponibilidade é necessário que ela esteja de acordo com pelo menos 4 das 5 regras desenvolvidas por Lipinski (LIPINSKI, 2004). Dessa forma, para que os compostos sejam bem absorvidos, devem possuir miLogP menor ou igual a 5; MM menor ou igual a $500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Área de superfície polar (TPSA) menor igual a 140 \AA^2 ou a soma do número de aceitadores ou doadores de ligação de hidrogênio menor que 12; no máximo de 10 grupos aceitadores 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 molécula (ROMERO; SOUZA; ROMERO, 2014). Além disso, foi possível calcular o percentual de absorção oral (teórico) através da fórmula $\% \text{ABS} = 109 - (0,345 \times \text{TPSA})$ (MEDEIROS, 2019).

A avaliação da probabilidade da molécula atuar em diferentes alvos farmacológicos permite uma noção de suas características farmacodinâmicas. A partir da plataforma *Molinspiration Cheminformatics* é possível avaliar a probabilidade de um determinado composto atuar como modulador de receptores acoplados à proteína G (GPCR), modulador de canal iônico, inibidor de quinase, ligante de receptor nuclear, inibidor de protease e inibidor enzimático (CAIANA; MEDEIROS FILHO; FREITAS, 2020)

2.4. Teste toxicológico *in silico*

O software *AdmetSAR* (<http://lmm.d.ecust.edu.cn/admetSar2>) foi utilizado para a análise da toxicidade teórica atuando na predição do potencial Toxicidade AMES, Agentes Cancerígenos, Toxicidade Oral Aguda e Carcinogenicidade.

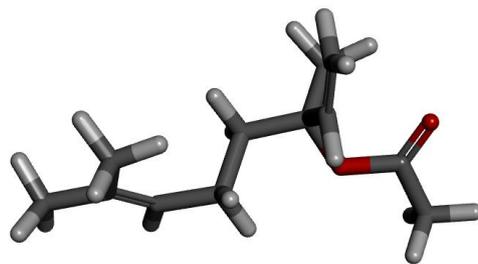
Este software contém mais de 210 mil dados experimentais para 96 mil compostos e 27 modelos computacionais, que fornecem informações químicas e biológicas, além disso fornecem previsões sobre a possível atividade e riscos dos compostos no organismo humano (CHENG et al., 2012).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Substância-teste

O acetato de linalil foi encontrado no site *Pubchem*, com código de acesso 8294 e código *smile*: CC(=CCCC(C)(C=C)OC(=O)C)C (Figura 1). Após obtenção e revisão destas informações, partiu-se para a avaliação das propriedades farmacológicas deste composto a partir de diferentes estudos *in silico*.

Figura 1. Visualização do acetato de linalil pelo Discovery Studio.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

3.2 Avaliação *In Silico* dos Potenciais Alvos Farmacológicos do Acetato de Linalil

A partir da plataforma *Pass online* foi possível analisar o potencial biológico do acetato de linalil quando em contato com o organismo humano, revelando uma probabilidade destes compostos possuir semelhança a fármacos com 17 atividades farmacológicas (Tabela 1).

Tabela 1- Atividade Farmacológica oral *in silico* do Acetato de linalil, de acordo com o software *Pass Online*.

Atividade	Pa	Pi
Antieczemático	0,799	0,011
Anti-Inflamatório	0,751	0,010
Antihipercolesterol	0,721	0,007
Antiulcerativo	0,680	0,003
Antiviral (Rinovírus)	0,672	0,012
Analéptico	0,670	0,012
Antipsoriático	0,637	0,008
Antineoplásico	0,653	0,034
Hepatoprotetor	0,604	0,012
Imunossupressor	0,594	0,030
Antitrombótico	0,565	0,019
Anticonvulsivante	0,559	0,025
Antifúngico	0,538	0,025
antimetastico	0,505	0,019
Antiprotozoário (Leishmania)	0,494	0,025
Antialérgico	0,501	0,040
Anticarcinogênico	0,476	0,022
Antiviral (Citomegalovírus)	0,454	0,003
Vasodilatador	0,454	0,027
Antibacteriano	0,408	0,028
Antioxidante	0,389	0,013
Antihelmintico	0,376	0,020
Antiviral (Herper)	0,316	0,078
Antimicrobiano	0,251	0,119
Antiprotozoário	0,244	0,074
Antihipertensivo	0,255	0,129

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Os valores apresentados na Tabela 1 estão em uma escala de 0 a 1, sendo assim, quanto mais próximo de 1 for o valor de Pa (Probabilidade de ser ativo) e Pi (Probabilidade de ser inativo) maior a probabilidade de ser ativo ou inativo e proporcionar ou não o efeito biológico (PALMEIRA et al., 2019). Assim, destaca-se a alta probabilidade do acetato de linalil apresentar atividade antieczemática, anti-inflamatória, anti-hipercolesterolêmica, antiulcerativa e antiviral (Rinovirus).

A utilização de produtos naturais no combate as infecções bacterianas vem apresentando grande eficiência (PONTES et al., 2018). O acetato de linalil é encontrado no óleo essencial de *Lavandula angustifolia*, eficaz contra diferentes bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus Saprophyticus* e *Bacillus cereus*), Gram-negativas (*Escherichia Coli* e *Salmonella typhimurium*) e fungos (*Aspergillus Niger* e *Candida albicans*) (SILVA et al., 2019).

Além de suas propriedades antibacterianas e antifúngicas, a atividade antiprotozoária do Acetato de linalil também tem sido explorada. Ao buscar por substâncias com atividade frente espécies de *Leishmania* spp., Garcia (2017), observou a partir de estudos *in vitro* que vários monoterpenos, dentre eles o acetato de linalil, demonstraram resultados promissores frente as promastigotas de *Leishmania amazonensis*.

Além destes esforços, os estudos envolvendo plantas medicinais na busca por compostos bioativos vêm aumentando com o passar dos anos devido a crescente descoberta de novos compostos com atividades terapêutica, com menor toxicidade e melhor biocompatibilidade. Assim, é de suma importância a elaboração de pesquisas que atuem na triagem biológica destas espécies vegetais, cooperando assim para o desenvolvimento de inovações técnico-científicas das mais diversas áreas do conhecimento (CAVALCANTE et al., 2018).

Vale lembrar que a utilização de plantas medicinais deve ser acompanhada por profissionais capazes de fornecer orientações pertinentes para os usuários, pois muitas vezes esta atividade é feita de forma empírica e sob baixo suporte profissional, gerando complicações para o paciente (SANTANA et al., 2018). No ano de 2006 foi criado no Brasil a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF), que contempla a fitoterapia com o objetivo de promover acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos (HARAGUCHI et al., 2020).

3.3 Predição dos alvos farmacodinâmicos *In Silico*

De acordo com a plataforma *molinspiration*, um determinado composto apresentará uma boa bioatividade quando após suas análises os valores encontrados forem maiores que 0,0 (positivos). Um valor entre -5,00 e 0,0 indica uma bioatividade moderada e um valor menor que -5,00 é indício de inatividade (CAIANA; MEDEIROS FILHO; FREITAS, 2020). Dessa forma, o acetato de linalil apresentou um bom potencial de agir como inibidor enzimático (0,36) e modulador de canal iônico (0,11) (Tabela 2).

Tabela 2. Predição de alvos farmacodinâmicos a partir do software *molinspiration*.

Alvos Farmacodinâmicos	Valores
Ligante GPCR	-0,49
Modulador de Canal Iônico	0,11

Inibidor de Quinase	-1,01
Ligante de Receptor Nuclar	-0,06
Inibidor de Protease	-0,57
Inibidor Enzimático	0,36

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Essa característica de inibição enzimática é de suma relevância e fornece indícios que acetato de linalil pode ser um fármaco promissor no combate a microrganismo, visto que para o tratamento de algumas doenças é necessário inibir enzimas que são necessárias para a sobrevivência do microrganismo (MEDEIROS et al., 2020).

3.4 Avaliação da Biodisponibilidade Oral *In Silico*

Os produtos naturais possuem menores riscos em relação às drogas sintéticas, porém podem possuir toxicidade e outros efeitos adversos. Assim, é de suma importância estudos toxicológicos para determinação de parâmetros de segurança (PALMEIRA et al., 2020).

Diante disso, o acetato de linalil foi submetido aos ensaios toxicológicos *in silico*, conforme apresentado na tabela 3.

Tabela 3. Biodisponibilidade oral *in silico* do Acetato de Linalil, de acordo com o software *Molinspiration*.

Composto	Propriedades moleculares								
	miLogP	TPSA	nAtoms	PM	nON	nOHNH	nV	nRotb	vol
Acetato de Linalil	3,92	26,30	14	196,90	2	0	0	6	212,10

TPSA: área de superfície polar topológica; **nV:** número de violações; **nROTB:** número de rotações; **Vol:** volume; **PM:** peso molecular; **nON:** número de aceitadores de ligação de hidrogênio; **nOHNH:** número de doadores de ligação de hidrogênio; **natoms:** número de átomos presentes na molécula.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Em relação a análise da biodisponibilidade através do software *Molinspiration*, foi possível notar que o acetato de linalil atendeu às regras instituídas por Lipinski, conhecidas como “Regra dos cinco”, apontando um potencial de boa biodisponibilidade após uma administração oral, representando um forte candidato a futuro fármaco.

A via oral é a mais indicada para a absorção de fármacos, pois é de fácil administração, pouco invasiva e pouco dolorosa, além de permitir que o indivíduo realize a autoadministração e sua produção demanda baixo custo (PINTO, 2013). A absorção de fármacos tem um papel fundamental na determinação de sua biodisponibilidade, pois isso contribui com o tempo de chegada do fármaco até o sítio de ação farmacológica *in vivo* (REIS, 2013).

Um bom descritor que correlaciona o transporte passivo de moléculas através das membranas celulares é a Área de Superfície Polar Topológica (do inglês: *Topological Polar Surface Area* - TPSA). Este indicador pode ser usado para prever a absorção intestinal de

substâncias químicas e a sua passagem pela barreira hematoencefálica (ROMERO; ROMERO, 2014). Conforme apresentado na Tabela 3, o acetato de linalil possui uma TPSA inferior a 140 \AA^2 , o que dá indícios de uma boa absorção no intestino humano, bem como uma boa permeabilidade para passar pela barreira hematoencefálica (MEDEIROS et al., 2017.)

O percentual de absorção teórico (%ABS) do acetato de linalil foi de 99,93%, dessa forma, espera-se este composto apresente uma ótima absorção oral (MEDEIROS, 2019)

No tocante aos valores de número de doadores de ligação de hidrogênio (nOHNH) e aceitadores de ligação de hidrogênio (nON), o acetato de linalil apresentou-se dentro dos parâmetros esperados para um composto com boas características farmacocinéticas, com o $nOHNH = 0$ ($nOHNH \leq 5$) e $nON = 2$ ($nON \leq 10$). Além disso, outro parâmetro importante é o número de rotações (nRotb), o qual está relacionado à flexibilidade da molécula em relação à sua boa biodisponibilidade, uma vez que quanto maior a flexibilidade do composto, maior será a sua facilidade em interação com enzimas, que auxiliam na absorção. A flexibilidade evidencia o número de ligações simples, fora de um anel, ligado a um átomo não terminal. Assim, quanto mais ligações simples tiver a molécula maior será sua probabilidade de interação com enzimas que facilitam sua transposição através da barreira, ou seja, maior a biodisponibilidade teórica do fármaco (CONEJO, 2016). O nRotb obtido para o acetato de linalil foi de 6, estando dentro do limite aceitável como um bom valor ($nRotb \leq 10$) (COCCO et al., 2020).

3.5 Teste toxicológico *in silico*

Para se obter um novo medicamento que seja seguro e eficaz para os seres humanos são necessários 15 a 25 anos, com um gasto estimado de 1,4 bilhões de dólares, e um dos fatores que contribuem para essa demora é a falha de 50% no desenvolvimento de um fármaco com um bom perfil farmacocinético e toxicológico (PEREIRA, 2017). Assim, é interessante a aplicação de métodos computacionais que verifiquem os parâmetros toxicológicos dos compostos previamente antes de usar modelos animais. Seguindo este raciocínio, o acetato de linalil foi submetido aos estudos de toxicidade teóricas a partir do *software AdmetSAR* (Tabela 4).

Tabela 4. Toxicidade *in silico* do Acetato de linalil, de acordo com o *software AdmetSAR*.

Acetato de linalil	Toxicidade	Valor
ADMET (Toxicidade Ames)	Não tóxico	0,95
Agentes Cancerígenos	Sim	0,58
Toxicidade Oral Aguda	IV	0,64
Carcinogenicidade	Carcinogênico	0,48

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Em relação à toxicidade utilizando o *software admetSAR*, o acetato de linalil apresentou-se como não tóxico (0,95), para toxicidade oral aguda foi classificado como categoria IV (0,64), que incluem compostos com valores de DL_{50} superiores a 5000 mg/kg sendo necessárias altas doses para que os compostos tragam toxicidade ao organismo. No entanto, possui indícios de agentes cancerígenos (0,58) e potencial carcinogênico (0,48).

O potencial carcinogênico apresentado pelo acetato de linalil, pode ser contornado através de modificações moleculares, que alteram suas propriedades físicas e químicas para promover os resultados desejados (SANTOS et al., 2018). A exemplo, se tem fármaco ácido salicílico que era um excelente anti-inflamatório, analgésico e antipirético, mas seu uso prolongado causa irritações na boca, esôfago e estomago, dessa maneira foram feitas alterações estruturais para diminuir seus efeitos adversos e assim obteve o ácido acetilsalicílico, com menos efeitos colaterais (COSTA et al., 2017).

4 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que o acetato de linalil apresenta promissoras atividades farmacológicas, biodisponibilidade e bons alvos farmacodinâmicos. No entanto apresentou possíveis indícios de carcinogenicidade, que, com auxílio de técnicas da química medicinal, podem ser contornados para diminuir esse potencial carcinogênico. Além disso, ressalta-se a importância de estudos *in silico* com a utilização de *softwares* gratuitos que são uma boa alternativa para o desenvolvimento de novos fármacos a base de produtos naturais. Assim, novas pesquisas devem ser feitas para aprimorar molecularmente e investigar mais a fundo o potencial farmacológico do acetato de linalil.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Regiamara Ribeiro. Mecanismos de ação dos monoterpenos aromáticos: timol e carvacrol. São João del-Rei: Universidade Federal de São João del-Rei, 2015.

CAVALCANTE, Joyce Natiele Miranda et al.. Avaliação da toxicidade *in silico* do monoterpeno aucubin. Anais III CONBRACIS... Campina Grande: Realize Editora, 2018. Disponível em: <<http://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/40823>>. Acesso em: 01/04/2021 11:45

CAIANA, Rodrigo Ribeiro Alves; MEDEIROS FILHO, Francisco Carlos; FREITAS, Juliano Carlo Rufino. Estudo farmacológico e toxicológico de um candidato à fármaco derivado da d-glicose. Produção científica e alternativas para o Meio Ambiente – Diálogos... Campina Grande: Realize Editora, 2020. p. 747-761. Disponível em: <<http://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/65008>>. Acesso em: 31/05/2021 02:49

COCCO, Daniel Rotella et al. Uso de Métodos Computacionais para análise farmacológica e toxicológica do velutin. Journal of Medicine and Health Promotion, v. 5, n.2, p. 88-99, 2020.

COSTA, Victor Antônio Murgo; GOMES, Willian Pereira. Determinação do Peso Médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS). Rev. Conexão Eletrônica, Três Lagoas, MS, v. 14, n. 1, 2017.

CHENG, Feixiong et al. admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. 2012.

FILIMONOV, D. A. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds, v. 50, n. 3, p. 444-457, 2014.

FIRMO, Wellyson da Cunha Araújo et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. Cadernos de pesquisa, v.18, n. Especial, p. 90-95, 2012.

GARCIA, Luiza Habib Vieira. Atividade antileishmanial e citotóxica de compostos presentes em óleos essenciais. In: 23º Congresso de Iniciação Científica da Unb e 14º do DF. 2017.

GIRALDI, Mariana; HANAZAKI, Natalia. Uso e conhecimento tradicional de plantas medicinais no Sertão do Ribeirão, Florianópolis, SC, Brasil. Acta botanica brasílica, v. 24, n. 2, p. 395-406, 2010.

HAGVALL, Lina; BERGLUND, Victoria; BRÅRED CHRISTENSSON, Johanna. Air-oxidized linalyl acetate—an emerging fragrance allergen?. Contact Dermatitis, v. 72, n. 4, p. 216-223, 2015.

HARAGUCHI, Linete Maria Menzenga et al. Impacto da Capacitação de Profissionais da Rede Pública de Saúde de São Paulo na Prática da Fitoterapia. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 44, n. 1, 2020.

HSIEH, Yu Shan et al. Linalyl acetate prevents hypertension-related ischemic injury. PloS one, v. 13, n. 5, p. e0198082, 2018.

LIPINSKI, C. A. Lead and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. Drug discovery today: Technologies. v. 1, n.1, p. 337-341, 2004

MACEDO, Karlla Gonçalves; DE MELO FILHO, Cleber Camilo; ANDRADE, Carolina Horta. Avaliação in silico da toxicidade de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 10, n. 1, p. 1-1, 2013.

MATOS, I. S.; RIEDER, A. Distribuição geográfica das coletas, estudos e publicações acadêmicas sobre nove plantas medicinais utilizadas para o controle de diabetes em Mato Grosso. Raega - o espaço geográfico em análise, v. 40, p. 63-78, 2017.

MEDEIROS, Herbert Igor Rodrigues et al. Planejamento racional de um candidato a fármaco: estudos in silico, síntese e elucidação estrutural. Research, Society and Development, v. 9, n. 11, p. e77391110605-e77391110605, 2020.

MEDEIROS, Herbert Igor Rodrigues de. Desenvolvimento racional de um candidato a fármaco: estudos in silico, síntese, caracterização e avaliação biológica de um composto contendo o grupamento farmacofórico aceptor de Michael. 2019. 75 fl. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2019.

MEDEIROS, Cássio Ilan Soares. Atividades Antifúngica e Toxicológica In Silico dos Enantiômeros (R)-(+)- e (S)-(-)-citronelal. 2016. 109f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

PALMEIRA, Júlia Tavares et al. Análise farmacológica e toxicológica in silico do Ácido Undecilênico aplicada a odontologia. Journal of Medicine and Health Promotion, v.4, n.3, p. 1219-1230, 2019.

PEREIRA, R. J.; CARDOSO, M. G. Vegetable secondary metabolites and antioxidants benefits. Journal of Biotechnology and Biodiversity, v.3, n.4, p.146-152, 2012.

doity.com.br/conais2021

PEREIRA, Julio Abrantes. Atividade antifúngica do geraniol sobre leveduras multirresistentes do gênero candida e perfil farmacológico e toxicológico em estudos in silico. 2017. 97 f. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos)- Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.

PONTES, Maria Alana Neres et al. Efeito inibitório de monoterpenos frente a *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v.22, n.1, p.51-56, 2018.

Pinto, Sandra Sofia Amaral. Nanopartículas lipídicas na promoção da absorção oral de fármacos. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -Universidade Fernando Pessoa. Porto. Portugal. 2013

REIS, Juliana Mazza. Ensaio de permeabilidade em membrana artificial paralela (PAMPA): investigação das variáveis do ensaio para o estudo da permeabilidade de fármacos. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

REMPEL, C.; MACIEL, M. J.; BERGMANN, P. C.; MORÁS, A. P. B. Efeito antimicrobiano de plantas medicinais: uma revisão de estudos científicos. *Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais*, v. 10, n. 4, p. 58-82, 2019.

ROMERO, Rafaelle Bonzanini; ROMERO, Adriano Lopes. Inibição de Ciclooxygenases 1 (COX-1) e 2 (COX-2) por Monoterpenos: um Estudo in Silico. *Journal of Health Sciences*, v. 16, n. 4, 2014.

ROMERO, Adriano Lopes; SOUZA, João Pedro de A.; ROMERO, Rafaelle B. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E INTERAÇÃO DE HÍBRIDOS DE IBUPROFENO E PRODUTOS NATURAIS COM PROSTAGLANDINA G/H SINTASE 2. In: *Colloquium Exactarum*. ISSN: 2178-8332. 2014. p. 21-30.

SANTANA, Martin Dharlle Oliveira et al. O Poder das Plantas Mediciniais: uma Análise Histórica e Contemporânea sobre a Fitoterapia na visão de Idosas. **Multidebates**, v. 2, n. 2, p. 10-27, 2018.

SANTOS, Randerson da Conceição et al. Modificação molecular incremental: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos in silico de fármacos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs). *Boletim Informativo Geum*, v. 9, n. 2, p. 31, 2018.

SILVA, Rodolfo et al. Estudo do potencial do óleo essencial de *Lavandula angustifolia* L. como antimicrobiano. *InterfacEHS-Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade*, v.14, n.1, p. 63-72, 2019.

VICTOR, Ismênia Marayre Gouveia. Hidantoínas e tio-hidantoínas n-substituídas: síntese, caracterização e estudo in silico para verificação de propriedades farmacocinéticas. 2014. 55 fl. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2014.