

# ANÁLISE DA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA E TOXICOLÓGICA DO MONOTERPENO BORNEOL COM FINALIDADE ODONTOLÓGICA: UM ESTUDO *in silico*

ANALYSIS OF PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL ACTIVITY OF MONOTERPENE BORNEOL WITH DENTAL PURPOSE: A STUDY *in silico*

MARIA DE FÁTIMA VIEIRA **ALVES**<sup>1</sup>, JOSÉ HENRIQUE DE ARAÚJO **CRUZ**<sup>1\*</sup>, INGRIDY CRISTINY DE SOUZA **MOREIRA**<sup>1</sup>, GYMENNA MARIA TENÓRIO **GUÊNES**<sup>2</sup>, ELIZANDRA SILVA DA **PENHA**<sup>3</sup>, ABRAHÃO ALVES DE **OLIVEIRA FILHO**<sup>4</sup>, HELOISA MARA BATISTA FERNANDES DE **OLIVEIRA**<sup>5</sup>, RALINE MENDONÇA DOS **ANJOS**<sup>6</sup>, MARCOS ANDREI DA SILVA ALVES **SATYRO**<sup>5</sup>, MARIA ANGÉLICA SATYRO GOMES **ALVES**<sup>7</sup>

1. Cirurgiã(o)-Dentista pelo curso de graduação em Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); 2. Professora Doutora, Disciplina de Dentística do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); 3. Professora Doutora, Disciplina de Odontopediatria do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); 4. Professor Doutor, Disciplina de Bioquímica do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); 5. Farmacêutico (a) pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB); 6. Professora Doutora, Disciplina Interações Medicamentosas do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG); 7. Professora Doutora, Disciplina de Farmacologia do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

\* Rua Paulo Diogenes, 57, Centro, Rafael Fernandes, Rio Grande do Norte, Brasil, CEP: 59990-000.  
[henrique\\_araujo1992@hotmail.com](mailto:henrique_araujo1992@hotmail.com)

Recebido em 14/06/2017. Aceito para publicação em 11/07/2019

## RESUMO

Os monoterpenos apresentam um importante papel atribuído ao efeito terapêutico dos compostos de origem vegetal. Devido a isso tem aumentado uso das ferramentas computacionais como um meio para auxiliar na avaliação ainda nos estágios iniciais no planejamento de um novo fármaco, analisando previamente aos ensaios *in vitro* e *in vivo* suas propriedades farmacológicas, biodisponibilidade e toxicidade. Neste estudo, objetivou-se avaliar o monoterpeno Borneol o seu efeito farmacológico, toxicológico e de biodisponibilidade sob modelo de estudo *in silico*. Os softwares gratuitos PASS Online®, o Admetsar e Molinspiration foram utilizados no estudo para atividades *in silico* do monoterpeno borneol, com finalidade de avaliar a atividade farmacológica, toxicológica e biodisponibilidade por meio de previsões. Os resultados obtidos mostraram que a molécula do Borneol possui 10 possíveis atividades farmacológicas relacionadas à Odontologia, tais como efeito anti-inflamatório, antifúngico, antibacteriano e antiviral (herpes); apresentando baixo risco de toxicidade teórica oral e de ser carcinogênico; além de respeitar as cinco regras de lipinski, logo, tendo boa biodisponibilidade oral. O estudo *in silico* do monoterpeno Borneol demonstrou que este composto apresentou vários possíveis efeitos biológicos no corpo humano, bem como boa biodisponibilidade oral e um perfil de baixo risco teórico de apresentar citotoxicidade oral.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fitoterapia, farmacologia, métodos alternativos, odontologia.

## ABSTRACT

Monoterpenes play an important role attributed to the therapeutic effect of compounds of plant origin. Due to this it

has increased use of the computational tools as a means to assist in the evaluation in the early stages in the planning of a new drug, analyzing in advance the *in vitro* and *in vivo* tests its pharmacological properties, bioavailability and toxicity. In this study, we aimed to evaluate the monoterpeno Borneol its pharmacological, toxicological and bioavailability effect under an *in silico* study model. The free software PASS Online®, Admetsar and Molinspiration were used in the study for *in silico* activities of monoterpeno borneol, in order to evaluate the pharmacological, toxicological and bioavailability activities by means of predictions. The results showed that the Borneol molecule has 10 possible pharmacological activities related to Dentistry, such as anti-inflammatory, antifungal, antibacterial and antiviral (herpes); presenting low risk of theoretical oral toxicity and being carcinogenic; besides respecting the five rules of lipinski, thus having good oral bioavailability. The *in silico* study of monoterpeno Borneol demonstrated that this compound had several possible biological effects on the human body as well as good oral bioavailability and a low theoretical risk profile of presenting oral cytotoxicity.

**KEYWORDS:** Phytotherapy; pharmacology; alternative methods; dentistry.

## 1. INTRODUÇÃO

Produtos naturais oriundos de plantas medicinais vêm sendo explorados, devido suas propriedades biológicas e farmacológicas, por pesquisadores ao longo dos anos. As plantas são consideradas importantes fontes de moléculas biologicamente ativas, que podem contribuir para o desenvolvimento de novos

compostos com diferentes aplicações biológicas e/ou farmacológicas<sup>1</sup>.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) 80% da população mundial dependem de medicamentos derivados de plantas. Isso denota o quanto as plantas apresentam papel importante no desenvolvimento da medicina<sup>2</sup>.

Na Odontologia, as pesquisas com produtos naturais têm aumentado, nos últimos anos, devido à busca por novas substâncias com maior atividade farmacológica, com menor toxicidade, maior biocompatibilidade, além de apresentarem valor mais acessível à população<sup>3</sup>.

Um dos fatores atribuídos ao efeito terapêutico desempenhado pelas plantas medicinais é relacionado à presença de compostos conhecidos quimicamente como terpenos, moléculas bastante estudadas, que são encontrados em cerca de 90% dos óleos essenciais de diversos órgãos das plantas tais como raízes, caules, folhas flores e sementes, bem como na casca e entrecasca de caules<sup>4</sup>.

Os terpenos são moléculas de tamanho relativamente pequeno, os quais apresentam em sua constituição segmentos de unidades isoprênicas com átomos de carbono geralmente múltiplos de cinco ligados entre si<sup>5,6,7</sup>.

No entanto, a descoberta de novos fármacos, como os oriundos de plantas medicinais, é um problema mais complexo do que era no passado. O problema na verdade é a complexidade das moléculas oriundas de plantas medicinais. Neste contexto, os estudos *in silico*, que utilizam sistemas computacionais que estocam, manipulam e mostram estruturas químicas e as informações associadas a elas se tornaram uma ferramenta importante e de uso crescente na pesquisa<sup>8</sup>.

Calcula-se que para obter uma nova droga segura e eficaz ao consumo humano, seja necessário entre 15-25 anos, com um gasto de 800 a 1,4 bilhões de dólares<sup>9</sup>. Neste contexto, a computação se mostra promissora por permitir a detecção precoce de moléculas com problemas e por orientar a pesquisa na direção de moléculas com maior potencial<sup>10,11,12</sup>.

Desta forma, com base nas informações sobre o potencial terapêutico dos terpenos oriundos de plantas medicinais e a importância do uso de estudos *in silico*, esse trabalho procura avaliar as possíveis atividades do monoterpene borneol.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### Ensaios *in silico*

#### Substância-teste

Todas as informações químicas da substância-teste foram obtidas do site Pubchem<sup>®</sup> (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

#### Testes farmacológicos *in silico*

Para a análise das propriedades farmacológicas do

monoterpene foi utilizado o software PASS online<sup>®</sup>. A previsão do espectro de atividade para substâncias - PASS online<sup>®</sup> é um software 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"), podendo ser acessado pelo endereço: (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>)<sup>13</sup>.

#### Avaliação da biodisponibilidade oral *in silico*

Já 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 (massa molar) menor ou igual a 500 g.mol<sup>-1</sup>; Área de superfície polar (TPSA) menor ou igual a 140 Å 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 molécula<sup>14</sup>.

Para esta predição, foi empregado o programa *Molinspiration Cheminformatics*: (<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>).

#### 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) usando o endereço: (<http://lmmd.ecust.edu.cn:8000/>).

## 3. RESULTADOS

### Propriedades farmacológicas

Na análise farmacológica, o monoterpene borneol apresentou vários efeitos biológicos de importância terapêutica para Odontologia, sendo que para todas os valores de Pa (Probabilidade de ser ativo) foram maiores que o do Pi (Probabilidade de ser inativo) apresentando, como por exemplo, a atividade anti-inflamatória (Pa: 0,528 e Pi: 0,049), antibacteriana (Pa: 0,359 e Pi: 0,041) e antifúngica (Pa: 0,499 e Pi: 0,031). Além destas, o monoterpene Borneol revelou a probabilidade de apresentar várias outras propriedades biológicas de importância para odontologia, tais como: bactericida e bacteriostático, antineoplásico, analgesia e antineoplásico (Tabela 1).

**Tabela 1.** Análise das propriedades farmacológicas *in silico* do monoterpeno borneol.

| Atividade                  | Pa    | Pi    |
|----------------------------|-------|-------|
| Anestésica                 | 0,313 | 0,036 |
| Anestésica geral           | 0,506 | 0,020 |
| Antibacteriana             | 0,359 | 0,041 |
| Antifúngica                | 0,499 | 0,031 |
| Anti-inflamatória          | 0,528 | 0,049 |
| Antinflamatória esteroidal | 0,067 | 0,002 |
| Antioxidante               | 0,399 | 0,012 |
| Antineoplásica (Carcinoma) | 0,103 | 0,079 |
| Antisséptica               | 0,567 | 0,009 |
| Antiviral (Herpes)         | 0,496 | 0,010 |

Pa: probabilidade de ser ativo. Pi: probabilidade de ser inativo. **Fonte:** os Autores.

### Biodisponibilidade oral teórica

O Molinspiration fornece um conjunto de contribuições baseadas na estrutura molecular do monoterpeno Borneol. 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 borneol são apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Análise da biodisponibilidade *in silico* do monoterpeno Borneol

| Composto | miLog P | nALH | nDLH | nviolações | TPSA  | nrothb |
|----------|---------|------|------|------------|-------|--------|
| Borneol  | 2,35    | 1    | 1    | 0          | 20.23 | 0      |

miLogP – coeficiente de partição octanol/água; nALH – número de grupos aceptores de ligação de hidrogênio; nDLH – número de grupos doadores de ligação de hidrogênio; nviolações – número de violações; TPSA – área superficial polar topológica; nrothb – número de bandas rotáveis.

**Fonte:** os Autores.

De acordo com os resultados apresentados na tabela 2, o composto apresenta propriedade hidrofóbica e tamanho adequado para que consiga permear o corpo, ou seja, tem a capacidade de penetrar a membrana

biológica e acessar o sítio de ação já que apresentou o miLog P igual a 2,35 obedecendo a regra em que  $\text{miLog P} < 5$ . Na análise de sítios doadores e aceptores de ligação de hidrogênio, assim como o valor de TPSA e número de ligações rotáveis mostraram que atendem a regra dos cinco para boa biodisponibilidade oral da substância estudada. Estas propriedades estão diretamente relacionadas com a farmacocinética molecular, implicando que o Borneol pode ser um forte candidato a se tornar um medicamento.

### Análise Toxicológica

O parâmetro toxicológico teórica avaliados pelo software admetSAR a cerca do Potencial Mutagênico AMES (AMES), Toxicidade Oral Aguda, Potencial Carcinógeno e Carcinogenicidade, após as análises, revelou que o teste de toxicidade do monoterpeno borneol quanto Potencial Mutagênico AMES apresentou valor de 0,91 (91%); quanto ao Potencial carcinógeno podendo inferir que a molécula do monoterpeno não apresenta efeitos carcinogênicos tendo como valor de 0,85 (85%).

Para toxicidade oral aguda, a análise evidenciou ser classificado como categoria III, 0,81 (81%) ou seja, é necessária uma dose elevada para ser tóxico ao organismo, o que inclui compostos com valores de  $\text{DL}_{50}$  superiores a 500 mg/kg mas inferiores a 5000 mg/kg.

Ao analisar a carcinogenicidade (Three-class), o valor foi de 0,81 (81%), não apresentando risco. 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 carcinogênico” com valor de 0,81 (81%), 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 Borneol pelo software de admetSAR acima estão representados na Tabela 3.

**Tabela 3.** Testes de toxicidade realizados na ferramenta AdmetSAR e suas respectivas probabilidades. monoterpeno Borneol.

| Composto Borneol                | Toxicidade        | Valor (%)  |
|---------------------------------|-------------------|------------|
| Potencial Mutagênico AMES       | Não é tóxico      | 0,91 (91%) |
| Potencial Carcinógeno           | Não Carcinogênico | 0,85 (86%) |
| Toxicidade Oral Aguda           | Categoria III     | 0,81 (81%) |
| Carcinogenicidade de Classe III | Não carcinogênico | 0,81 (81%) |

**Fonte:** os Autores.

## 4. DISCUSSÃO

O crescimento mundial da fitoterapia entre os programas preventivos e curativos tem estimulado a avaliação dos extratos de plantas para o uso na odontologia como controle do biofilme dental e outras afecções bucais. Sendo assim, a odontologia é beneficiada pela riqueza em recursos naturais oferecidos pela flora brasileira, pois os produtos naturais estão cada vez mais presentes nos consultórios médicos e odontológicos, apesar de a fitoterapia ser pouco difundida fora do meio acadêmico<sup>15,16,17,18</sup>.

Nesse sentido as pesquisas com produtos naturais no meio odontológico 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 odontológicos que contêm substâncias naturais, e estes podem ser introduzidos desde que estudos laboratoriais e clínicos específicos comprovem sua eficácia<sup>19,20</sup>.

O borneol é um monoterpene alcoólico isolado de óleos essenciais de plantas, incluindo espécies do gênero *Lavandula* e *Valerian* que são largamente utilizados como aromatizante em cosméticos e pela indústria farmacêutica<sup>21</sup>. Preparações farmacêuticas contendo o (-)-borneol, tem sido utilizados como um agente terapêutico na China por mais de 1500 anos<sup>22,23</sup>. Na medicina popular, o mesmo tem sido empregado para diversos fins, tais como tratamento da dor abdominal (estômago), tratamento de feridas, queimaduras, alívio de dores reumáticas e hemorroidas<sup>23,24</sup>.

Evidências científicas tem demonstrado que o (-)-borneol tem sido associado à atividade analgésica, anti-inflamatória, antioxidante, antiantibacteriana, antifibrótica e cicatrizante<sup>23,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34</sup>. Ao encontro com o que foi dito, neste estudo, seguindo o modelo *in silico* de pesquisa, é possível perceber que muitas dessas atividades farmacológicas que foram listadas acima por outros pesquisadores, estão presentes em nos resultados após análises pelo software PASS online®, que avalia a capacidade da molécula de possuir algum efeito farmacológico a partir de previsões, sugerindo que de fato a molécula do borneol tenha bons efeitos sistêmicos e para 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, reprodutíveis 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<sup>13,35</sup>.

De acordo com Chand (2011)<sup>36</sup>, 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 físico-química de uma molécula com suas possíveis funções biológicas. Desta forma, a partir das previsões *in silico*, é possível selecionar compostos de interesse para testes *in vitro* e *in vivo*, uma vez que essas são abordagens complementares e interdependentes.

Conforme afirmam Moda (2007)<sup>37</sup> e Marchant (2012)<sup>38</sup>, os modelos *in silico* são usados como método para a predição de riscos farmacológicos e toxicológicos da estrutura molecular, sendo de extrema relevância o estudo das propriedades referentes aos processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, para triagem dos compostos candidatos a fármaco ainda nos estágios iniciais, dos processos de descoberta.

De acordo com Nigsch *et al.* (2011)<sup>39</sup>, o 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 droga.

Pass Online® 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<sup>40,41</sup>.

Neste estudo, o monoterpene Borneol, dentre muitos aspectos farmacológicos que possui, apresenta atividades que, caso exploradas, possa efetuar bom desempenho como agente, sobretudo, antibacteriana para o combate a microrganismos da cavidade bucal. De maneira clara, o potencial farmacológico do monoterpene Borneol expressa interesse para área de odontologia, uma vez que, sobretudo, suas funções antiinflamatória, antifúngica, antisséptica e antiviral 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 consequentemente disponibilidade pelas demais células do corpo<sup>42</sup>.

Lipinski *et al.* (2001)<sup>14</sup> afirma que para a análise da biodisponibilidade oral teórica do produto sua “Regra dos Cinco”, que estabelece que pelo menos quatro de cinco requisitos devam ser apresentados para que o composto possua uma boa biodisponibilidade, logo, pontos importantes devem estar presentes na molécula

após sua avaliação pelo software do *Molinspiration*.

Em nossa pesquisa, após o monoterpene borneol 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 Lipinsk. 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.

Ensaio toxicológicos são responsáveis por garantir a segurança na aplicação de um determinado fármaco, tendo como destaque para prever esta característica a toxicologia computacional que fornece informações sobre uma substância não avaliada em ensaios *in vivo* ou *in vitro*, através de um banco de dados que compara a estrutura química da molécula estudada com outras moléculas presentes neste sistema, avaliando múltiplas características simultaneamente e fornecendo uma predição mais abrangente, possibilitando prever os efeitos adversos de uma substância, evitando assim gastos desnecessários durante a pesquisa<sup>43,44,45,46</sup>.

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<sup>47,48</sup>.

Smet (2004)<sup>49</sup> afirma que, 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 adversos. Apesar disso, no presente estudo, o monoterpene borneol após analisado pelo software gratuito admetSAR, demonstrou não ser tóxico ao organismo nem apresentar toxicidade oral aguda, tampouco efeito carcinogênico/Cancerígeno.

## 5. CONCLUSÃO

O estudo *in silico* do monoterpene Borneol demonstrou que este composto apresentou vários possíveis efeitos biológicos no corpo humano, bem como boa biodisponibilidade oral e um perfil de baixo risco teórico de apresentar citotoxicidade oral, sendo segura pra uso terapêutico, sendo necessários mais estudos. Porém deve-se ressaltar que o estudo *in silico* permite uma avaliação prévia do perfil biológico dessa substância antes mesmo de serem sintetizados. Diante disso o monoterpene Borneol torna-se um possível candidato ao desenvolvimento de uma agente ativo já que apresentou um perfil promissor para se tornar um fármaco, sendo necessários mais estudos para esclarecer seus mecanismos de ação.

## REFERÊNCIAS

- [1] Almeida RR. Mecanismos de ação dos monoterpenos aromáticos: timol e carvacrol. 22f. [Trabalho de Conclusão de Curso] Curso superior de Bacharelado em Química. Universidade Federal de São João Del-Rei, São João Del Rei. 2015.
- [2] Neves DP. Estudo farmacológico do timol e carvacrol sobre a contratilidade da aorta isolada de rato. 94 f. [Dissertação] Mestrado em Ciências Fisiológicas. Ciências Fisiológicas, Universidade Estadual do Ceará. 2009.
- [3] Botelho MA, Nogueira NA, Bastos GM, et al. Antimicrobial activity of the essential oil from Lippiasidoides, carvacrol and thymol against oral pathogens. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(2):349-356.
- [4] Almeida RA, Agra MF, Maior FNS, et al. Essential oils and their constituents: Anticonvulsant activity: a review. *Molecules.* 2011;16:2726-2742.
- [5] Matich AJ, Bunn BJ, Comeskey DJ, et al. Chirality and biosynthesis of lilac compounds in *Actinidia arguta* flowers. *Phytochemistry.* 2007; 68:1746-1751.
- [6] Cerqueira SVS, Gondin ANS, Romam-Campos D, et al. R-(+)-pulegone impairs Ca<sup>2+</sup> homeostasis and causes negative inotropism in mammalian myocardium. *European Journal of Pharmacology.* 2011; 672:135-142.
- [7] Siqueira RJB, Magalhães PJC, Leal-Cardoso JH, et al. Cardiovascular effects of the essential oil of *Croton zosterifolius* leaves and its main constituents, anethole and estragole, in normotensive conscious rats. *Life Sciences.* 2006; 78:2365-2372.
- [8] Richon AB, Santos MRV, Moreira FV, et al. Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. *Brazilian Journal of Pharmacognosy.* 2011; 21(4):764-771.
- [9] Geldenhuys WJ, Gaasch KE, Watson M, et al. Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery. *Drug Discovery Today.* 2006; 1(3-4):127-132.
- [10] Troullier P, Olhary P, Orbinski J, et al. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public health policy failure. *The Lancet.* 2002; 359:2188-2194.
- [11] Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, et al. A vision for the future of genomics research. *Nature.* 2003; 422(6934):835-47.
- [12] Hansch C, Leo A, Meikapati SB, et al. QSAR and ADME. *Bioorg. Med. Chem.* 2004; 12:3391-3400.
- [13] Srinivas N, Sandeep KS, Anusha Y, et al. In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An In Silico Approach. *International Journal of Biochemistry and Bioinformatics.* 2014; 2(3):20-29.
- [14] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2012; 46(1-3):3-26.
- [15] Buffon MCM, Lima MLC, Galarda I, et al. Avaliação da eficácia dos extratos de *Malva sylvestris*, *Calendula officinalis*, *Plantago major* e *Curcuma zedoaria* no controle do crescimento das bactérias da placa dentária. Estudo “in vitro”. *Revista Visão Acadêmica.* 2001; 2(1):31-8.
- [16] Soyama P. Plantas medicinais são pouco exploradas pelos dentistas. *Cienc Cult.* 2007; 59(1):12-3.

- [17] Mors WB, Rizzin CT, Pereira NA. Fitoterapia com base científica. *Ciência Hoje*. 2002; 31(182):78-9.
- [18] Oliveira, FQ, Gobira B, Guimarães C, *et al.* Espécies vegetais indicadas na odontologia. *Braz J Pharmacogn*. 2007; 17(3):466-76.
- [19] 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.
- [20] Oliveira MFS. Fitoterapia e Biodiversidade no Brasil: saúde, cultura e sustentabilidade. *Revista Ideias Ambientales*. [online]. 2005; 2 [capturado 10 ago.2008]. Disponível em: URL: [http://www.manizales.unal.edu.co/modules/unrev\\_ideasAmb/documentos/IAedicion2Art05.pdf](http://www.manizales.unal.edu.co/modules/unrev_ideasAmb/documentos/IAedicion2Art05.pdf).
- [21] Husnu K., Baser C. Biological and Pharmacological Activities of Carvacrol and Carvacrol Bearing Essential Oils. *Curr. Pharm. Des*. 2008; 14:3106–3120.
- [22] Hattori A. Camphor in the Edo era - camphor and borneol for medicines. *Yakushigaku Zasshi*, 2000; 35:49–54.
- [23] Horváthová E, Slamenová D, Marsálková L, *et al.* Effects of borneol on the level of DNA damage induced in primary rathe patocytes and testicular cells by hydrogen peroxide. *Food. Chem. Toxicol*. 2009; 47:1318–1323.
- [24] Wang G, Wang L, Xiong ZY, *et al.* Compound salvia pellet, a traditional Chinese medicine, for the treatment of chronic stable angina pectoris compared with nitrates: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit*. 2006; 12:1-7.
- [25] Candan F, Unlu M, Tepe B, *et al.* Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of *Achillea millefolium* subsp. *Millefolium* Afan. (Asteraceae). *J Ethnopharmacol*. 2003; 87:215–220.
- [26] Juhas S, Cikos S, Czikova S, *et al.* Effects of borneol and thymoquinone on TNBS-induced colitis in mice. *Folia Biol (Praha)*. 2008; 54:1–7.
- [27] Kordali S, Kotan R, Mavi A, *et al.* Determination of the chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of *Artemisia dracunculus* and of the antifungal and antibacterial activities of Turkish *Artemisia absinthium*, *Artemisia dracunculus*, *Artemisia santonicum* and *Artemisia spicigera* essential oils. *J Agric Food Chem*. 2005; 53:9452–9458.
- [28] Slamenová D, Horvathová E, Wsolova L, *et al.* Investigation of anti-oxidative, cytotoxic, DNA-damaging and DNA-protective effects of plant volatiles eugenol and borneol in human-derived HepG2, Caco-2 and VH10 cell lines. *Mutation Research*. 2009; 677:46–52.
- [29] Dai JP, Chen J, Bei YE, *et al.* Influence of borneol on primary mice oral fibroblasts: a penetration enhancer maybe used in oral submucous fibrosis. *J Oral Pathol Med*. 2009; 38(3):276-281.
- [30] Li YH, Sunet XP, Zhang YQ, *et al.* The Antithrombotic Effect of Borneol Related to Its Anticoagulant Property. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2008; 36(4):719-727.
- [31] Almeida JRGS, Souza GR, Silva JG, *et al.* Borneol, a Bicyclic Monoterpene Alcohol, Reduces Nociceptive Behavior and inflammatory Response in Mice. *Scientific World Journal*. 2013:1-5.
- [32] Mai LM, Lin CY, Chen CY, *et al.* Synergistic effect of bismuth subgallate and borneol, the major components of *Sulbogens*, on the healing of skin wound. *Biomaterials*. 2003; 24(18):3005-3012.
- [33] Pothula S, Bazan HE, Chandrasekher G. Regulation of Cdc42 expression and its signaling is critical for corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54:5343-5352.
- [34] Chen JQ, Yonehara N, Imai YXUW, *et al.* Effects of morphine on cutaneous blood flow and substance P release evoked by electrical stimulation on rat sciatic nerve. *ActaPharmacol Sin*. 1991; 12:355-357.
- [35] Angelo V, Max D, Markus AL. The Challenge of Predicting Drug Toxicity in silico. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2006; (99):195-208.
- [36] Cheng F, Li W, Zhou Y, *et al.* admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J. Chem. Inf. Model*. 2012; 52(11):3099-3105.
- [37] Moda TL. Modelagem in silico de propriedades farmacocinéticas para avaliação de candidatos a novos fármacos. 217f. [Tese] Doutorado em Ciência. Instituto de física de São Carlo da Universidade de São Paulo, São Carlos. 2011.
- [38] Marchant CA. Computational toxicology: a tool for all industries. *WIREs Comp. Mol. Sci*. 2012; 2(3):424-434.
- [39] Nigsch F, Lounkine E, Mccarren P, *et al.* Computational methods for early predictive safety assessment from biological and chemical data. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2011; 7(12):1497-1511.
- [40] Chand B. Structure-Bioactivity-Relationships and Crystallographic Analysis of Secondary Interactions in Pregnane-Based Steroids. *Journal Chemical Crystallography*. 2011; 41(12):1901-1926.
- [41] Khurana NI, Mohan PS, Gajbhiye A, *et al.* PASS assisted prediction and pharmacological evaluation of novel nicotinic analogs for nootropic activity in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2011; 662(1-3):22-30.
- [42] 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. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2000; 43(1):3714-3717.
- [43] Afonso IF. Modelagem molecular e avaliação da relação estrutura-atividade acoplados a estudos farmacocinéticos e toxicológicos in silico de derivados heterocíclicos com atividade antimicrobiana. 2008. 136 f. [Dissertação] Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2008.
- [44] Chang TH, Hsieh FL, Ko TP, *et al.* Structure of a Heterotetrameric Geranyl Pyrophosphate Synthase from Mint (*Mentha piperita*) Reveals Intersubunit Regulation. *The Plant Cell Online*. 2010; 22(2):454–467.
- [45] Moura NS, Vasconcelos ACM, Bernabé BM, *et al.* Ensaios toxicológicos: Um estudo sobre a utilização de testes in vivo e in vitro. *Enciclopédia biosfera. Centro Científico Conhecer*, 2012; 8(15):1945.
- [46] SOUZA JPA. Estudo de ancoragem molecular de derivados de ácido cinâmico frente à enzimas do ciclo replicativo do HIV-1(Bachelor's thesis, Universidade Tecnológica Federal do Paraná). [Trabalho de Conclusão de Curso]. Campo Mourão: Universidade Tecnológica Federal do Paraná. 2015; 91p.
- [47] Ursu O, Oprea TI. Model-Free Drug-Likeness from Fragments. *Journal Chemical Information and Modeling*, 2010; 50(8):1387-1394.
- [48] Ursu O, Rayan A, Goldblum A, *et al.* Understanding drug-likeness. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2011; 1(5):760-781.
- [49] Smet PAGM. Health risks of herbal remedies: an update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 76(1):1–17.