

ANÁLISE DAS PROPRIEDADES DO CIS-CALAMENENO RELACIONADA À ODONTOLOGIA: ESTUDO *IN SILICO*

ANALYSIS OF THE PROPERTIES OF CIS-CALAMENEUM RELATED TO DENTISTRY: STUDY *IN SILICO*

JÚLIA TAVARES **PALMEIRA**. Acadêmica do Curso de Graduação em Odontologia. Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, UFCG 58708-110 Patos-PB.

JOSÉ HENRIQUE DE ARAÚJO **CRUZ**. Acadêmico do Curso de Graduação em Odontologia. Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, UFCG 58708-110 Patos-PB.

HELOISA MARA BATISTA FERNANDES DE **OLIVEIRA**. Farmacêutica em Hospital Universitário Ana Bezerra (HUAB), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, UFRN, Santa Cruz, RN.

MANUELLA SANTOS CARNEIRO **ALMEIDA**. Professora Doutora do Curso de Graduação em Odontologia. Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, UFCG, Patos-PB.

GYMENNA MARIA TENÓRIO **GUÊNES**. Professora Doutora do Curso de Graduação em Odontologia. Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, UFCG, Patos-PB.

MARGARETH DE FÁTIMA FORMIGA MELO **DINIZ**. Professora Titular da Universidade Federal da Paraíba, UFPB, João Pessoa-PB.

HILZETHE DE LUNA FREIRE **PESSOA**. Professora Associada da Universidade Federal da Paraíba, UFPB, João Pessoa-PB.

ABRAHÃO ALVES DE **OLIVEIRA FILHO**. Professor Doutor do Curso de Graduação em Odontologia. Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, UFCG, Patos-PB.

Rua Paulo Diogenes, número 57, bairro Centro, Rafael Fernandes-RN, CEP 59990-000. E-mail: henrique_araujo1992@hotmail.com

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos farmacológicos e toxicológicos do Cis-Calameneno com finalidade odontológica, utilizando uma metodologia *in silico*. Inicialmente utilizou-se o software Pubchem® Para a obtenção dos dados químicos 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 Cis-Calameneno, pela “Regra dos Cinco” de Lipinski com o software Molinspiration Cheminformatics. Por fim, 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. No

Pass Online a molécula do Cis-Calameneno revelou possuir 13 possíveis atividades farmacológicas relacionadas à Odontologia, dentre elas potencial anti-infeccioso, antimetastático, anti-inflamatório e antisséptico dentre outras; no Molinspiration a molécula demonstrou estar de acordo com as cinco regras propostas por Lipinski, logo, apresentando boa biodisponibilidade oral teórica e, pelo teste de toxicidade do admetSAR, não apresentou efeitos carcinogênicos de modo sistêmico, porém revelou um percentual relevante em nível de toxicidade no quesito (Toxicidade AMES), portanto, são necessários mais estudos para verificar o potencial tóxico, uma vez que o composto possui bons efeitos farmacológicos para odontologia.

PALAVRAS-CHAVE: Biodisponibilidade Oral. Toxicidade. Vitex Gardnerianna Schauer. Metabólitos Secundários. Odontologia.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the pharmacological and toxicological effects of Cis-Calamenene for dental purposes, using an *in silico* methodology. Initially the Pubchem® software was used 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 Cis-Calamenene was evaluated by Lipinski's Rule of Five with 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. In the Pass Online the Cis-Calamenene molecule has 13 possible pharmacological activities related to Dentistry, among them anti-infective, anti-metastatic, anti-inflammatory and antiseptic potential; in Molinspiration the molecule showed to be in agreement with the five rules proposed by Lipinski, thus presenting good theoretical oral bioavailability and, by the toxicity test of admetSAR, showed no carcinogenic effects in a systemic way, but revealed a relevant percentage in the level of toxicity in the (AMES toxicity).

KEYWORDS: Oral Bioavailability. Toxicity. Vitex Gardnerianna Schauer. Secondary Metabolites. Dentistry.

INTRODUÇÃO

As plantas são utilizadas há muito tempo como fonte de medicamentos para o tratamento das enfermidades que acometem o homem, de modo a aumentar suas chances de sobrevivência (CARVALHO et al., 2010). Aproximadamente 80% da população mundial depende da fitoterapia no que se refere à atenção primária em saúde (BRASILEIRO et al., 2008; MOREIRA et al., 2002; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1979; TOMAZZONI et al., 2006; VEIGA JUNIOR, 2008).

Atualmente, para auxiliar a avaliação toxicológica de candidatos a fármacos, a indústria farmacêutica e centros de pesquisa no mundo inteiro realizam *screening* (avaliação) de seus compostos *in silico*, ou seja, com a ajuda do computador. Uma vez que o planejamento de um novo fármaco seguido dos testes necessários a sua liberação comercial consome

investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) da ordem de milhões de dólares e décadas de trabalho de uma equipe multidisciplinar, para otimizar tempo e custos, novas ferramentas vem sendo introduzidas nesse processo de avaliação de um candidato a fármaco (TETKO et al., 2006).

O uso de inovações científicas e tecnológicas, combinando conhecimentos multidisciplinares de informática, biotecnologia, química e biologia, traduz-se em um planejamento mais seguro e efetivo de um novo fármaco, o que é incentivado e apoiado pela agência regulatória de fármacos e alimentos norte-americana (Food and Drug Administration, FDA)(VALERIO, 2009).

O reconhecimento do exercício da Fitoterapia pelo cirurgião-dentista foi regulamentado em 2008 pelo Conselho Federal de Odontologia (CFO, 2008), em consonância com a Organização Mundial de Saúde, as políticas públicas nacionais e o incremento às práticas integrativas e complementares nas áreas da saúde, que incorporam os conhecimentos técnicos, científicos e culturais necessários ao pleno desempenho do exercício profissional.

Vitex gardneriana Schauer (Verbenaceae) é uma árvore de pequeno porte encontrada no sertão nordestino brasileiro, frequentemente às margens ou ao leito dos rios. Conhecida popularmente por “Jaramataia”, tem sido utilizada no tratamento de doenças inflamatórias, entretanto, a literatura descreve escassos estudos sobre esta espécie (BARRETO et al., 2005).

Como consequência disso, avaliou-se o Cis-Calameneno, um composto químico de maior prevalência contida no óleo essencial da *Vitex Gardneriana* Schauer (Jaramataia), pelo método *in silico* para constatar, por meio de predições, suas propriedades terapêuticas (RIBEIRO, 2016).

METODOLOGIA

ENSAIOS *IN SILICO*

Substância-teste

Inicialmente, todas as informações químicas do composto no site gratuito Pubchem® (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Testes farmacológicos in silico

Para a análise das propriedades farmacológicas do ácido undecilênico 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"), podendo ser acessado pelo endereço: (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>)(SRINIVAS et al., 2014).

Avaliação da biodisponibilidade oral in silico

Para a análise da biodisponibilidade oral teórica do composto 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 molécula (LIPINSKI, 2001).

Para esta predição, foi empregado o programa *Molinspiration Cheminformatics*, um software gratuito encontrado no endereço: (<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://lmm.d.ecust.edu.cn:8000/>).

RESULTADOS

TESTES FARMACOLÓGICOS IN SILICO

Na análise do potencial biológico de uma molécula orgânica quando em contato com o organismo humano, o Cis-Calameneno revelou uma probabilidade de que as moléculas fossem semelhantes a fármacos com 13 atividades com finalidade Odontológica, sobretudo Antiinflamatória (Pa: 0,710 e Pi: 0,014), antiséptica (Pa: 0,372 e Pi: 0,025), antiviral (herpes) (Pa: 0,324 e Pi: 0,076), antibacteriana (Pa: 0,239 e Pi: 0,039) e antifúngica (Pa: 0,344 e Pi: 0,065) em que Pa e Pi variam em uma escala de 0 a 1, quanto mais próximo de 1 for o valor de Pa ou Pi indica a probabilidade de ser ativo ou inativo e executar ou não seu efeito, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1 – Atividades farmacológica oral *in silico* do Cis-Calameneno.

Atividade	Pa	Pi
Antibacteriano	0.239	0.039
Antibiótico	0.134	0.057
Anticarcinogênico	0.183	0.141
Antifúngico	0.344	0.065
Antihemorrágico	0.137	0.069
Antiinfecioso	0,391	0,049
Antiinflamatório	0.710	0.014
Antimetastático	0.368	0.056
Antimutagênico	0.153	0.101
Antiséptico	0.372	0.025
Antitóxico	0.220	0.117
Antiulcerativo	0.232	0.163
Antiviral (Herpes)	0.324	0.076

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

Fonte: o autor.

AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE ORAL *IN SILICO*

O Molinspiration fornece um conjunto de contribuições baseadas na estrutura molecular do Cis-Calameneno. 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 Lipinski, que de cinco pontos importantes para que haja biodisponibilidade do fármaco pelo organismo é necessário haver pelo menos quatro deles na molécula analisada. Os resultados de predição para o composto Cis-Calameneno são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Biodisponibilidade oral *in silico* do Cis-Calameneno.

Composto	Propriedades Moleculares								
	miLogP	TPSA	Natoms	MW	nON	nOMNH	nV	nrotb	vol
Cis-Calameneno	4.31	0.00	15	202.34	0	0	0	1	223.53

TPSA: área de superfície polar total; nV: número de violações; nROTb: número de rotações; Vol: volume; MW: peso molecular; nON: energia potencial de interação não covalente.

Fonte: o autor.

Após análise pelo software, pode-se observar que o Cis-Calameneno seguiu as “Regras dos Cinco” de Lipinski, ou seja, a molécula apresenta, satisfatoriamente, boa biodisponibilidade oral teórica, principalmente com os critérios metodológicos, os valores de miLogP, TPSA, MW (MM), nON e nOHNH estão dentro dos padrões.

ANÁLISE TOXICOLÓGICA ORAL *IN SILICO*

O teste de toxicidade do Cis-Calameneno pela previsão do software admetSAR, revelou possuir toxicidade quanto a ADMET (Toxicidade AMES), com valor de 0.83 (83%); quanto à Agentes Cancerígenos (Carcinogens), o teste mostrou que a molécula do Cis-Calameneno não apresentou efeitos carcinogênicos de modo sistêmico, com valor de 0.77 (77%).

Para Toxicidade Oral aguda (Acute Oral Toxicity), a análise evidenciou ser classificado como categoria III, 0,45 (45%), 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 necessária 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/kg¹⁵.

Ao averiguar a Carcinogenicidade (Carcinogenicity [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 0.38 (38%), logo, doses baixas podem ser prejudiciais à saúde, como não ter feito, mas doses acima de 50mg/kg de peso corporal/dia não representa efeito carcinogênico.

Os dados da análise do ácido undecilênico pelo software de admetSAR acima discutidos estão representados na Tabela 3.

Tabela 3- Dados da análise do ácido undecilênico.

Ácido Undecilênico	Toxicidade	Valor (%)
ADMET (Toxicidade AMES)	Tóxico	0.83 (83%)
Agentes Cancerígenos	Não cancerígeno	0.77 (77%)
Toxicidade Oral Aguda	Categoria III	0,45 (45%)
Carcinogenicidade (Three-Class)	Não carcinogênico	0.38 (38%)

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

Fonte: o autor.

DISCUSSÃO

Durante a evolução, o homem foi aprendendo a selecionar plantas para a sua alimentação e para o alívio de seus males e doenças. O resultado desse processo é que muitos povos passaram a utilizar as plantas com finalidades terapêuticas (CARREIRA; PEREIRA, 2011). Porém, o uso das plantas através da medicina popular não é suficiente para que ocorra a validação destas como seguras e eficazes, neste sentido, os estudos farmacodinâmicos e toxicológicos são necessários para que ocorra a pesquisa entre dose/ risco/ benefício do seu uso (ALMEIDA et al., 2009).

A Organização Mundial da Saúde, no final da década de 70, criou o Programa de Medicinas Tradicionais com o objetivo de promover e desenvolver os vários aspectos dos sistemas médicos tradicionais, estendendo o acesso e benefícios dos mesmos à população mundial no que se refere ao tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças (WHO, 1978). Apesar da “medicina tradicional” ou “medicina complementar e alternativa” incluir diversas práticas de saúde, abordagens, conhecimentos e crenças, as práticas terapêuticas que utilizam remédios à base de plantas são as mais utilizadas (WHO, 2002).

Vitex gardneriana Schauer, mais conhecida como Jaramataia, é uma das poucas Verbenaceae encontradas no sertão nordestino, frequentemente às margens ou leito dos rios, como na ribanceira do rio Piranhas e rio Espinharas, na Paraíba; às margens do rio Moxotó, em Pernambuco, e em Taperuaba, no Ceará. Apresenta folhas simples, opostas, decussadas, obovado-lanceoladas com limbo coriáceo e face dorsal pubescente. Suas inflorescências são axilar-

terminais, densamente pubérulas, cálice sinsépalo, subcampanulado, piloso, 5-lanciniado, sua corola apresenta coloração roxa clara com tubo torcido para cima e comprimido lateralmente na porção superior, com o lacínios superior mais desenvolvido. Possui drupa comestível, carnosa, ovóide a elipsóide, com apículo diminutivo, verde oliva, passando, quando seco, a quase negro, apresenta cálice sinsépalo, permanente no fruto, com paredes espessas e rígidas, com 1 semente por lóculo, de coloração castanha clara, com superfície fosca, em pequenas câmaras (LIMA, 1989).

Uma análise química do óleo essencial das folhas de *V. gardneriana* revelou a predominância de sesquiterpenos, dos quais os compostos cis-calameneno (28,15%), isoledeno (13,07%), α -copaeno (9,28%) e e-cariofileno (6,45%) foram identificados como majoritários. Outros constituintes: α -pineno, β -pineno, α -cubebeno, α -humuleno, germacreno, α -calacoreno, óxido de cariofileno e cubenol. (NASCIMENTO et al., 2016).

Sabe-se que milhares de plantas são utilizadas popularmente como remédios naturais no Brasil. Em parte, o extenso uso de plantas deve-se ao fato de o país ser berço de grande biodiversidade vegetal, com uma infinidade de plantas sendo usadas como matéria-prima para a fabricação de fitoterápicos e outros medicamentos (BRASIL, 2006; DUTRA et al., 2016). Além disso, o Brasil é detentor de rica diversidade cultural e étnica que resultou em um acúmulo considerável de conhecimentos e tecnologias tradicionais, passados de geração a geração, entre os quais se destaca o vasto acervo de conhecimentos sobre manejo e uso de plantas medicinais (BRASIL, 2006; DUTRA et al., 2016). Assim, além de conhecer o uso popular de plantas medicinais, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) visa fomentar a pesquisa, o desenvolvimento tecnológico e a inovação com base na biodiversidade brasileira e de acordo com as necessidades epidemiológicas da população (BRASIL, 2009).

Neste contexto, destaca-se o uso de modelos *in silico*, que tem 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 moléculas (BAJORATH, 2004).

Modelos *in silico* (Expressão usada com o significado de “executado em computador”) estão sendo empregados nos estágios iniciais de P&D (Pesquisa e desenvolvimento) na seleção e otimização de moléculas com maior potencial de desenvolvimento. Estes modelos devem ser integrados aos ensaios *in vitro* e *in vivo* com o propósito de diminuir a quantidade de moléculas avaliadas, maximizando as chances de sucesso na identificação de NCEs (*New Chemical Entities*) qualificadas (BAJORATH, 2004; BUTINA et al., 2002; WEINER, 2006)

Pass Online[®] oferece previsões com base na probabilidade de novos efeitos e mecanismos de ação com espectro de atividade requerido entre os compostos a partir de bases de dados internas, antigas e comerciais. *Pass online* prevê o espectro de atividade biológica para as impressões *PASS* oferece previsões com base na probabilidade de novos efeitos e mecanismos de ação com espectro de atividade requerido entre os compostos a partir de bases de dados internas, antigas e comerciais. *Pass online* prevê o espectro de atividade biológica para as impressões (SRINIVAS et al., 2014).

No atual estudo, o Cis-Calameneno, presente no óleo essencial *V. gardneriana*, dentre muitos aspectos farmacológicos que possui, apresenta atividades que, caso exploradas, possa efetuar bom desempenho como agente, sobretudo, antiinflamatório, para a cavidade bucal. Pode-se supor, o potencial farmacológico desse composto poderá expressar interesse para área odontológica, uma vez que, sobretudo, suas funções tem grande finalidade para diversas cirurgias que necessitem de um agente como efeito antiinflamatório evitando assim sinais de dor e edema.

Corroborando com os resultados do atual estudo, mais especificamente no campo da Odontologia, Ribeiro (2016) realizou um estudo que avaliou a o potencial biotecnológico do óleo essencial de *V. gardneriana* quanto sua ação sobre em as formas planctônicas e biofilmes de espécies de *Candida* relacionadas a infecções. Os resultados mostram que o óleo essencial foi capaz de reduzir significativamente o crescimento planctônico de *C. albicans* (71% a 9%) e de *C. tropicalis* (33% a 3%). Em relação aos biofilmes formados na presença do óleo essencial, todas as concentrações reduziram a biomassa de *C. albicans*, enquanto a biomassa de *C. tropicalis* foi inibida nas concentrações de 2,5% a 0,312%. O óleo essencial reduziu o número de células viáveis dos biofilmes pré-formados de ambas as espécies em todas as concentrações testadas. Este é o primeiro relato da propriedade do óleo essencial de *V. gardneriana* de inibir as formas planctônicas e biofilmes de *C. albicans* e *C. tropicalis*. Deste modo, o estudo demonstrou que a ação do óleo afetou especialmente um dos principais fatores de virulência de *Candida*, podendo direcionar o desenvolvimento de novas drogas anti-*Candida*.

Ainda corroborando com a atual pesquisa, sobretudo, em se tratando de agentes antimicrobianos, Vale (2015) realizou a avaliação de inibição do desenvolvimento do biofilme formado por *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145. Os óleos essenciais de *C. piauhiensis* e *V. gardneriana*, comprovaram ser capazes de inibir o desenvolvimento microbiano em ambas as formas de vida bacteriana e também apresentaram poder antioxidante. Neste contexto pode-se afirmar que metabólitos secundários fixos e voláteis de *C. piauhiensis* e *V. gardneriana*, possuem potencialidades para se tornarem promissores produtos biotecnológicos.

Para a avaliação da biodisponibilidade oral pela Regra dos Cinco de Lipinski em que um composto deve apresentar os seguintes resultados: $m\text{LogP}$ menor ou igual a 5,00; MM menor ou igual a 500 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Área de superfície polar (TPSA) menor ou igual a 140 Å^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 molécula. Os compostos que violarem mais de um desses parâmetros poderão apresentar problemas de biodisponibilidade (LIPINSKI, 2001).

Além destes parâmetros físico-químicos, outros foram analisados e considerados como importantes para prever a biodisponibilidade oral de um fármaco, entre eles: o número de ligações com livre rotação (RTB, do inglês rotatable bonds), área de superfície polar, número de anéis aromáticos e logD calculado (coeficiente de partição no sistema octanol/água incluindo a contribuição da ionização para partição) (VEBER et al., 2002). Através de

alguns estudos, Veber et al. (2002) estabeleceram 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.

Após análise pelo software, pode-se observar que o Cis-Calameneno em estudo não vai contra nenhuma das Regras dos Cinco de Lipinski, ou seja, o produto apresenta uma boa biodisponibilidade oral teórica. Moléculas de substâncias que respeitem no mínimo quatro tópicos da “regra dos cinco” demonstra boa distribuição pelo organismo e, a partir disso, poderá ter 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.

O termo “toxicidade *in silico*” refere-se a experimentos computacionais, cálculos matemáticos ou análise científica de dados de substâncias químicas através de ferramentas computacionais que os analise e faça a predição da uma possível atividade toxicológica. A agência de proteção ambiental dos Estados Unidos da América (Environmental Protection Agency, EPA) define toxicidade *in silico* como “a integração da computação e tecnologia da informação com biologia molecular para melhorar a priorização de requerimentos e predizer o potencial de risco de compostos químicos” (KAVLOCK et al., 2008).

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 medicamentos (HADDA et al., 2014).

No presente estudo o Cis-Calameneno revelou-se moderadamente tóxico (toxicidade AMES); mostrou-se não ser cancerígeno (agentes cancerígenos); revelou não ser tóxico (toxicidade oral aguda) desde que respeite os valores de categoria III, que inclui compostos com DL₅₀ valores superiores a 500 mg/kg e inferior a 5.000 mg/kg, e por fim não ser cancerígeno (carcinogenicidade [three/class]). Logo, estudos *in vitro* e *in vivo* são necessários para provar as predições do presente estudo *in silico* do Cis-Calameneno.

CONCLUSÃO

Tendo em vista os resultados obtidos, pode-se concluir que o Cis-Calameneno proveniente do óleo essencial da *Vitex Gardneriana* Schauer (Jaramataia), apresenta promissoras atividades farmacológica e de biodisponibilidade, porém revelou ser tóxico no estudo *in silico*. O uso de softwares é uma alternativa viável para o desenvolvimento de novos fármacos a base de produtos naturais.

REFERÊNCIAS

BAJORATH, J. Positioning ADMET in silico Tools in Drug Discovery. **Drug Discov. Today Dis. mech.**, Oxford. v.9, p.14-15, 2004.

BARRETO, L.C.L. et al. Ecdisteróide e iridóide glicosilado de *Vitex gardneriana* Schauer (Verbenaceae). **Rev. bras. farmacogn.** [online]. 2005, vol.15, n.1, pp.51-54.

BARRETO, C.L.S., HAROUDO, L.S.X. **Estudo farmacognóstico e determinação da atividade biológica de *Vitex gardneriana* Schauer (Verbenaceae)**. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2004.

BRASILEIRO, B.G. et al. Plantas medicinais utilizadas pela população atendida no "Programa de Saúde da Família", Governador Valadares, MG, Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 629-636, 2008.

BUTINA, D.; MATTHEW, D.S.; FRANKCOMBE, K. Predicting ADME Properties in silico: Methods and Models. **Drug Discov. Today**. v.7, p.83-88, 2002.

CARVALHO, M.C.G. et al. Evidências para o uso de Indigo naturalis no tratamento da psoríase tipo placa: uma revisão sistemática. **Natureza on line**, v. 8, n. 3, p. 127-131, 2010.

CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA (CFO). Resolução n. 82, de 19 de setembro de 2008. **Reconhece e regulamenta o uso pelo cirurgião-dentista de práticas integrativas e complementares à saúde bucal**. Disponível em: http://www.cro-rj.org.br/integrativas/resolucao_82_2008.pdf. Acesso em: 10 jun. 2013.

HADDA, T. B. et al. POM analyses for antimicrobial evaluation of thienopyrimidinones derivatives: a rapid method for drug design. **Medicinal Chemistry Research**, v.23, n.1, p.16-24, 2014.

LIMA, D.A. **Plantas das Caatingas**. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências. 1989.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.46, n.1-3, p.3-26, 2001.

MOREIRA, R.C.T. et al. Abordagem Etnobotânica acerca do Uso de Plantas Medicinais na Vila Cachoeira, Ilhéus, Bahia, Brasil. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 21, n. 3, p. 205-211, 2002.

NASCIMENTO, M.F. et al. Composição Química do Óleo Essencial das Folhas de *Vitex Gardneriana*. **Sociedade Brasileira de Química**. Goiânia. 2016.

OLIVEIRA, V.F. et al. Análise farmacológica e toxicológica in silico do flavonoide 5-hidroxi-4', 7-dimetoxiflavona. **Journal of Medicine and Health Promotion**. v. 3, n.1, p.913-921, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Cuidados Primários em Saúde**. Relatório da Conferência Internacional sobre Cuidados Primários da Saúde,

Alma Ata, URSS, 6 a 12 de setembro de 1978. Brasília: Ministério da Saúde, p.64, 1979.

RIBEIRO, L.H.F. **Potencial biotecnológico do óleo essencial de Vitex gardneriana na prevenção e controle de biofilmes de espécies de Candida de importância clínica.** Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia de Recursos Naturais. Fortaleza, 2016.

SRINIVAS, N. et al. In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An In Silico Approach. **International Invention Journal of Biochemistry Bioinformatics**, v.2, n.3, p.20-29, 2014.

TETKO, I.V. et al. Can We Estimate the Accuracy of ADMET Predictions? **Drug Disc. Today**, v.11, p.700-707, 2006.

TOMAZZONI, M.I.; NEGRELLE, R.R.B.; CENTA, M.L. Fitoterapia popular: A busca instrumental enquanto prática terapêutica. **Texto Contexto Enferm**, v. 15, n. 1, p. 115-121, 2006.

VALERIO, L.G. In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 241, p.356–370, 2009.

VEBER, D. F. et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, p.45, n.12, p.2615-2623. 2002.

VEIGA JUNIOR, V.F. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 308-313, 2008.

WEINER, D. Modeling, Simulation, and the critical path. **Drug Discovery Dev.** V.12, n. 54. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/UNICEF. Primary health care: report of the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, URSS. Geneva, Switzerland: **World Health Organization**. p.61, 1978.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005. Geneva, Switzerland: **World Health Organization**. p.74, 2002.