

Centro Universitário de Patos - UNIFIP
 Curso de Medicina
 v. 5, n. 2, abr/jun 2020, p. 88-99.
 ISSN: 2448-1394



Journal of Medicine
 and Health Promotion

USO DE MÉTODOS COMPUTACIONAIS PARA ANÁLISE FARMACOLÓGICA E TOXICOLÓGICA DO VELUTIN

USE OF COMPUTATIONAL METHODS FOR PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF VELUTIN

Daniel Rotella Cocco
 Instituto Federal do Paraná – IFPR – Pitanga – Paraná - Brasil
daniel.cocco@ifpr.edu.br

Maicon Rogério de Souza
 Instituto Federal do Paraná – IFPR – Pitanga – Paraná - Brasil
maicon.souza@ifpr.edu.br

Samira Pauluk Alarcon
 Instituto Federal do Paraná – IFPR – Pitanga – Paraná - Brasil
samirapaulukalarcon@gmail.com

Vitória Rezende Kurita
 Instituto Federal do Paraná – IFPR – Pitanga – Paraná - Brasil
vitoriarezendekurita@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Realizar o estudo *in silico* do potencial farmacológico e toxicológico do flavonóide Velutin utilizando ferramentas computacionais gratuitas.

Métodos: Inicialmente foi realizado um levantamento na base de dados do Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais (NUBBE) da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Nesse estudo verificou-se que o flavonóide Velutin não possui relatos de atividades biológicas associadas a ele. Na sequência foi utilizada a ferramenta *Pass Online* para identificar a probabilidade de atividade biológica desse composto. Posteriormente foi avaliada a biodisponibilidade oral teórica do composto a partir da Regra dos Cinco de Lipinski utilizando a ferramenta *Molinspiration Cheminformatics*. Por fim, foram avaliados os parâmetros toxicológicos do composto utilizando a ferramenta *AdmetSAR*.

Resultados: A partir da análise realizada com a ferramenta *Pass Online* foram identificadas 443 possíveis atividades biológicas com probabilidade de atividade maior que 0,3 (30%) para o Velutin. Entre as atividades observadas destacam-se as ações antiviral, anti-inflamatória, antioxidante, antineoplásica, antialérgica, vasodilatadora, antiulcerogênica, entre outras. Foi verificado ainda que o composto analisado atende a Regra dos Cinco de Lipinski indicando ter boa biodisponibilidade oral. O Velutin também apresentou bons resultados após análise com a ferramenta *AdmetSAR*. O composto foi enquadrado na categoria III quanto a sua toxicidade oral aguda, não apresentou toxicidade pelo teste AMES e foi considerado não carcinogênico e não cancerígeno.

Conclusões: O emprego de ferramentas computacionais gratuitas permitiu identificar diversas atividades biológicas ainda não associadas ao Velutin e promissores parâmetros farmacológicos e toxicológicos justificando a continuidade dos estudos com esse composto.

Palavras-Chave: Estudo *In Silico*. Fármacos. Métodos Computacionais. Velutin.

ABSTRACT

Objective: Perform an *in silico* study of the pharmacological and toxicological potential of the Velutin flavonoid using freeshare computational tools.

Methods: Initially, a survey was carried out in the database of the Nucleus of Bioassays, Biosynthesis and Ecophysiology of Natural Products (from the Brazilian Portuguese Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais - NUBBE) of the Universidade Estadual Paulista (UNESP). In this study it was found that the Velutin flavonoid has no reports of biological activities associated with it. Then, the *Pass Online* tool was used to identify the probability of biological activity of this compound. Subsequently, the theoretical oral bioavailability of the compound was evaluated by the Lipinski's Rule of Five using the *Molinspiration Cheminformatics* tool. Finally, the toxicological parameters of the compound were evaluated using the *AdmetSAR tool*.

Results: From the analysis performed with the *Pass Online* tool, Velutin showed 443 possible biological activities with an activity probability greater than 0,3 (30%). Amongst the likely activities stands out antiviral, anti-inflammatory, antioxidant, antineoplastic, antiallergic, antiulcerative, among others. It was also verified that the analyzed compound complies with the Rule of Five by Lipinski, indicating good oral bioavailability. Velutin also showed good results after analysis with the *AdmetSAR tool*. The compound was classified in category III as for its acute oral toxicity, did not present toxicity by the AMES test and was considered non-carcinogenic and non-cancerous.

Conclusions: The use of freeshare computational tools allowed the identification of several biological activities not yet associated with Velutin and promising pharmacological and toxicological parameters justifying the continuity of studies with this compound.

Keywords: In Silico Study. Drugs. Computational Methods. Velutin.

1. Introdução

A indústria farmacêutica é uma área com alto grau de competitividade e que envolve grandes investimentos financeiros no desenvolvimento de novos fármacos. O mercado Farmacêutico é um dos mais lucrativos do mundo e, somente no Brasil, movimentou R\$ 5,8 bilhões de unidades e R\$ 126 bilhões entre junho de 2016 e junho 2017 e é esperado que a indústria farmacêutica ocupe o quinto maior setor da economia mundial em 2021¹. Apesar de ter potencial para gerar retorno financeiro, o processo de desenvolvimento de fármacos também envolve riscos proporcionais aos lucros que gera, além de ser um processo caro e lento.

O desenvolvimento de novos medicamentos e/ou novas formulações, além de ser uma atividade extremamente importante do ponto de vista da saúde pública apresenta ainda mais valor ao se abordar a qualidade do produto que será disponibilizado para o tratamento das diversas doenças². O tempo médio para o desenvolvimento de um fármaco, desde sua descoberta até seu registro, nos Estados Unidos, é de cerca de 14

anos³. Um estudo realizado em 2012 pelas farmacêuticas estimou que o investimento médio em pesquisa e desenvolvimento para se lançar cada novo medicamento era de US\$ 1,5 bilhão na década de 2000⁴. O surgimento de novas doenças, em alguns casos, exige que o tempo de desenvolvimento seja mais rápido e menos custoso para que se converta em benefícios que atendam aos interesses da indústria e da população.

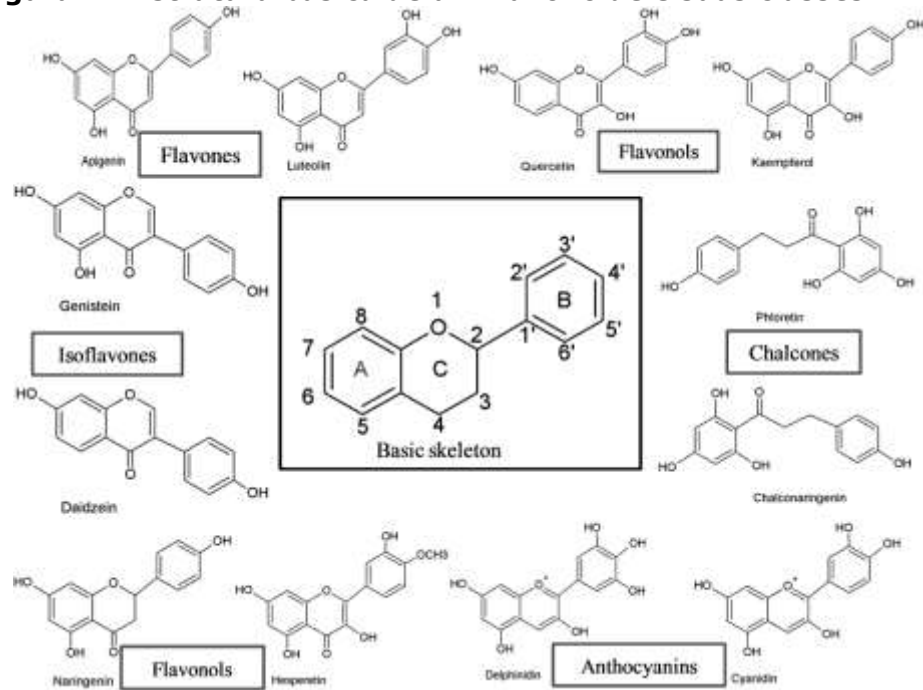
A evolução tecnológica e a melhor compreensão de conceitos químicos e biológicos, por exemplo, contribuem para a possibilidade de planejamento mais eficiente de novos fármacos. Nesse contexto surge a química medicinal que é uma área multidisciplinar que envolve conhecimentos de áreas como Bioquímica, Química Orgânica, Biologia, Informática, entre outras⁵. Essa área visa o desenvolvimento, otimização e busca de substâncias bioativas de interesse terapêutico através da conciliação de áreas como a bioinformática, biologia, farmácia, medicina e a química⁶.

A produção industrial, nas mais diversas áreas, evoluiu em razão dos avanços tecnológicos ocorridos. A indústria farmacêutica também teve seu modo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos afetado por esses avanços⁷. Métodos computacionais são ferramentas amplamente utilizadas em pesquisas que buscam o desenvolvimento de novos fármacos. O emprego dessas técnicas auxilia no mapeamento de novos candidatos e reduz o tempo de pesquisa e os custos⁸. Entre os métodos computacionais está a abordagem *in silico*. O uso dessa abordagem apresenta vantagens como a não utilização de animais, custos inferiores, menor tempo de análise, reprodutibilidade, rapidez e exatidão⁹. Os estudos *in silico* permitem o estudo de propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas de candidatos a fármacos a partir de métodos computacionais e algoritmos eficazes¹⁰. Dessa forma, é possível prever possíveis atividades biológicas de uma molécula, simular a absorção via oral do fármaco e seus efeitos toxicológicos.

O Sistema Único de Saúde registrou um crescimento de 161% na busca por tratamentos baseados em plantas medicinais e fitoterápicos entre os anos de 2013 e 2015¹¹. Os flavonóides apresentam um grande número de atividades biológicas já verificadas e por isso estão entre os fitoterápicos mais pesquisados nessa área¹².

Flavonoides são uma importante classe de produtos naturais caracterizadas pela presença de variáveis grupos fenólicos em sua estrutura. São encontrados em hortaliças, frutas, grãos, raízes e flores, por exemplo¹³. Nos vegetais é usado para o crescimento e como agente de defesa contra pragas¹⁴. Esta importante classe de compostos é dividida em subgrupos dependendo do carbono no anel C no qual o anel B é ligado diretamente e do grau de insaturação e oxidação no anel C como mostra a figura 1 abaixo¹³ :

Figura 1 - Estrutura básica de um flavonóide e suas classes



Fonte: Extraído de Panche, Diwan e Chandra¹³

O açazeiro (*Euterpe oleracea* Mart.) é uma espécie de palmeira nativa da região Amazônica que pertence à família *Arecaceae*. O fruto dessa palmeira, o açaí, tem sido objeto de estudo de diversos pesquisadores devido ao fato de sua polpa apresentar propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. O Velutin é uma flavona que é encontrada na polpa do açaí e que apresenta interessantes propriedades biológicas. A escassez de informações sobre esse composto indicam ser necessário um estudo farmacocinético a seu respeito¹⁵.

O presente trabalho apresentará a seguir a metodologia empregada, resultados e discussão e conclusões da avaliação *in silico* das atividades farmacológicas e toxicológicas e da biodisponibilidade oral teórica do flavonoide Velutin (2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-one). Para realização das análises foram utilizadas a base de dados do NUBBE e as seguintes ferramentas computacionais gratuitas: Pass Online, Molinspiration e AdmetSAR.

2. Métodos

Os testes *in silico* do flavonoide Velutin foram realizados no Laboratório de Química Geral do Instituto Federal do Paraná – Campus Pitanga pelos integrantes do Grupo de Pesquisa Interdisciplinar Aplicada a Agroindústria (GIPPA). Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizadas ferramentas computacionais gratuitas e

um notebook com Sistema Operacional Linux, processador Intel Celeron N4000 Dual Core, 4,00 Gb de RAM e placa de vídeo Integrada Intel® UHD Graphics 600.

Inicialmente foi realizada uma pesquisa na base de dados do Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais (NUBBE) da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Essa base de dados foi criada com o objetivo de auxiliar pesquisadores das áreas de produtos naturais e química medicinal que se deparavam com a falta de dados sistematizados disponíveis e é considerada um recurso importante para novos estudos de design de medicamentos¹⁶. Estão disponíveis informações biológicas, botânicas e química de compostos com origem no ecossistema brasileiro.

Na segunda etapa foi realizado o levantamento das propriedades farmacológicas do Velutin. A previsão das propriedades farmacológicas foi realizada utilizando a ferramenta *Pass Online: Prediction of biological activity*¹⁷. Essa ferramenta faz a previsão de propriedades biológicas de compostos orgânicos em interação com seres humanos. A partir da estrutura das moléculas essa ferramenta fornece um espectro de possíveis atividades biológicas para as substâncias analisadas e seu potencial de atividade. A partir do potencial de atividade da molécula, a substância pode ser classificada com os índices P_a e P_i , respectivamente, probabilidade de ser ativo e probabilidade de ser inativo¹⁸.

Após a análise dos potenciais atividades biológicas do Velutin foi avaliada sua biodisponibilidade oral teórica a partir da Regra dos Cinco de Lipinski¹⁹. Essa regra surgiu de um estudo em que foi observada a dependência entre a biodisponibilidade oral e algumas propriedades físico-químicas dos compostos candidatos a fármacos. O uso dessa regra permite descartar compostos que apresentem propriedades físico-químicas que poderão ocasionar baixa biodisponibilidade oral. Os parâmetros necessários para essa avaliação foram obtidos utilizando a ferramenta *Molinspiration Cheminformatics*®. A *Molinspiration* é uma empresa privada focada no desenvolvimento e aplicação de técnicas modernas de quiminformática, especialmente em conexão com a web. A *Molinspiration* foi fundada em 1986 como um spin-off da Universidade de Bratislava²⁰. Os parâmetros que serão analisados são os seguintes: coeficiente de partição octanol-água (miLogP) $\leq 5,00$, área de superfície polar (TPSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$, massa molar (MM) $\leq 500 \text{ g/mol}$, número de doadores de ligação de hidrogênio (nDLH) ≤ 5 e número de aceptores de ligação de hidrogênio (nALH) ≤ 10 . A não violação desses parâmetros é um indicativo de que o composto analisado poderá apresentar boa biodisponibilidade oral²¹.

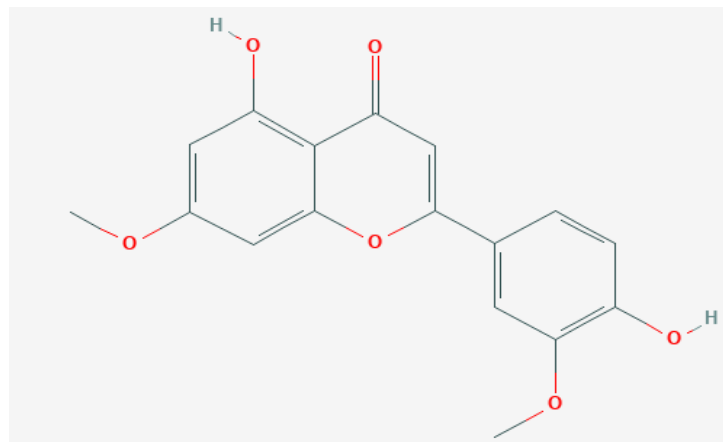
Foi utilizada a ferramenta *AdmetSAR* para realizar a predição das propriedades farmacocinéticas do Velutin. A ferramenta *AdmetSAR* é mantida por pesquisadores da Universidade de Ciência e Tecnologia da China Oriental²². Essa ferramenta permite analisar propriedades como absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade.

Nessa etapa será dada ênfase na análise dos seguintes parâmetros: toxicidade AMES, agentes cancerígenos, toxicidade oral aguda e carcinogenicidade.

3. Resultados e Discussão

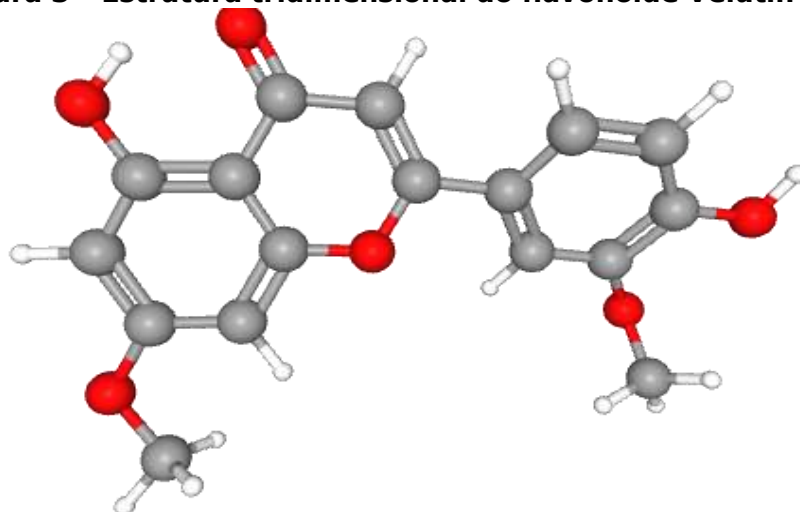
A estrutura do flavonoide Velutin é apresentada nas Figuras 2 e 3 a seguir. O Velutin é um composto orgânico que possui nome sistemático 5-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-methoxychromen-4-one pertencente a classe das flavonas. Os dados a respeito desse flavonóide estão disponíveis na base de dados PUBCHEM²³. O Velutin possui fórmula molecular $C_{17}H_{14}O_6$, massa molar de $314,29 \text{ g.mol}^{-1}$, tendo CAS 25739-41-7 e *Smiles* "COC1=CC(=C2C(=C1)OC(=CC2=O)C3=CC(=C(C=C3)O)OC)O".

Figura 2 - Estrutura bidimensional do flavonóide Velutin



Fonte: [Puchem](#)²³

Figura 3 - Estrutura tridimensional do flavonóide Velutin



Fonte: [Puchem](#)²³

A análise inicial realizada a partir dos dados disponíveis na base de dados do NUBBE revelou que o Velutin não apresenta nenhuma propriedade biológica associada a ele. A análise farmacológica realizada com a ferramenta *Pass Online* identificou que esse composto apresenta uma grande quantidade de potenciais atividades biológicas. O *software Pass Online* utiliza os índices P_a e P_i para representar a probabilidade de cada atividade identificada ser ativa ou inativa. A escala de probabilidade P_a e P_i varia de 0 a 1 e quanto mais próximo de 1, maior a probabilidade do composto ser ativo ou inativo e executar ou não o efeito desejado²⁴. Foram identificadas 443 possíveis atividades biológicas com probabilidade de atividade maior que 0,3. Pode ser destacado que foram observadas atividades biológicas comuns aos flavonóides, tais como: antiviral, anti-inflamatória, antioxidante, antineoplásica, antialérgica, vasodilatadora, antiulcerogênica, entre outras^{25, 26}.

Os dados obtidos a partir da ferramenta *Molinspiration* são comparados com os padrões da Regra dos Cinco de Lipinski e apresentados a seguir na Tabela 1.

Tabela 1 - Análise *in silico* do Velutin com a ferramenta *Molinspiration*

Parâmetro	Valor obtido	Padrões
MiLogP	2,82	$\leq 5,00$
TPSA	89,14	$\leq 140 \text{ \AA}^2$
MW	314,29	$\leq 500 \text{ g.mol}^{-1}$
nDLH	2	≤ 5
nALH	6	≤ 10
nrotb	3	≤ 10

miLogP – coeficiente de partição octanol/água; TPSA – área superficial polar topológica; MW – Massa Molecular; nDLH – número de grupos doadores de ligação de hidrogênio; nALH – número de grupos aceptores de ligação de hidrogênio; nrotb – número de bandas rotáveis.

Fonte: Autoria própria (2020)

Considerou-se também o parâmetro de Veber, onde: nrotb (número de ligações rotativas) ≤ 10 . A flexibilidade da molécula é uma importante característica a ser avaliada para determinar a biodisponibilidade de um composto e ela pode ser associada ao número de bandas rotáveis (nROTb), que corresponde ao número de ligações simples, fora de um anel, ligado a um átomo não terminal²⁷.

Os dados apresentados na Tabela 1 indicam que o Velutin não viola nenhum dos parâmetros da Regra dos Cinco de Lipinski, ou seja, esse composto apresenta, boa biodisponibilidade oral teórica.

A avaliação de toxicidade do Velutin foi realizada utilizando a ferramenta AdmetSAR. Através dessa análise foi obtido o valor de 0,78 para o teste de toxicidade

AMES indicando que o composto não possui toxicidade quanto a ADMET. Com relação a agentes cancerígenos (carcinogênicos) foi obtido o valor 0,91 indicando que o composto não apresenta efeito carcinogênico.

A classificação da toxicidade oral aguda se dá a partir das quatro categorias da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos que organiza os compostos em função de sua dose letal mediana (DL 50)²⁷, conforme a Tabela 2 a seguir.

Tabela 2 – Classificação da toxicidade oral aguda e suas categorias

Classificação da Toxicidade Oral Aguda	Dose Letal Mediana
I	DL 50 ≤ 50 mg/kg
II	50 mg/kg < DL 50 ≤ 500 mg/kg
III	500 mg/kg < DL 50 ≤ 5000 mg/kg
IV	DL 50 > 5000 mg/kg

Fonte: Autoria própria (2020)

Com relação à toxicidade oral aguda (*acute oral toxicity*) foi previsto um valor de 0,40 fazendo com que o composto seja classificado na categoria III. Essa categoria engloba compostos com valores de dose letal mediana (DL50) entre 500 mg/kg e 5000 mg/kg, ou seja, para que o composto seja tóxico ao organismo é necessário ingerir uma dose elevada²⁸.

A análise relacionada a carcinogenicidade indicou um resultado “não-requerido” com valor 0,56. A carcinogenicidade de uma substância é definida em função da sua dose tumorigênica (TD50). Compostos são considerados não-carcinogênicos quando a TD50 > 10 mg.kg⁻¹ por dia²⁹.

Os dados da análise toxicológica do Velutin são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Toxicidade *in silico* do Velutin

Velutin	Toxicidade	Valor
ADMET (Toxicidade AMES)	Não tóxico	0,89
Agentes Cancerígenos	Não cancerígeno	0,93
Toxicidade Oral Aguda	Categoria III	0,56
Carcinogenicidade	Não requerida	0,61

Fonte: Autoria própria (2020)

A partir da molécula original do Velutin foi realizada a otimização de seus resultados através da ferramenta AdmetSAR. Foram geradas 30 novas estruturas que mantiveram as características de não tóxicas no teste AMES, não cancerígenas, não

carcinogênicos e classificados na categoria III de toxicidade oral aguda.

4. Conclusão

A base de dados do NUBBE não registra nenhuma atividade associada ao flavonóide Velutin, contudo, durante o estudo foram identificadas 443 atividades biológicas com probabilidade de atividade (P_a) maiores que 0,3 (30%) segundo a ferramenta Pass Online. O composto não apresentou toxicidade segundo o teste AMES, sua toxicidade oral aguda foi classificada na categoria III e foi classificado como não cancerígeno e não carcinogênico.

Os resultados obtidos permitem concluir que o Velutin apresenta um considerável número de potenciais atividades biológicas e bons parâmetros farmacológicos e toxicológicos demonstrando que o composto pode ser uma alternativa viável para o desenvolvimento de novos fármacos. Será necessário dar continuidade nas pesquisas com o Velutin para verificar com maior detalhamento suas atividades farmacológicas, biodisponibilidade e toxicidade.

Referências

- 1 - Sindusfarma [Internet]. QUINTLES IMS. Real World Evidence – Dinâmicas e Perspectivas do Mercado Farmacêutico e Consumer Health. World Review Conference, 2017. Acesso em: 11 abr. 2020. Disponível em: <http://sindusfarma.org.br/>.
- 2 - Vieira FP, Redigueri CF, Redigueri CF. A regulação de medicamentos no Brasil. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- 3 - Devalapally H, Chakilam A, Amiji M, 2007. Role of Nanotechnology in Pharmaceutical Product Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(10), pp.2547-2565.
- 4 - Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A., 2012. "The R&D Cost of a New Medicine," Monographs, Office of Health Economics, number 000135, January.
- 5 - Amaral A, Andrade C, Kummerle A, Guido R. A evolução da Química Medicinal no Brasil: avanços nos 40 anos da Sociedade Brasileira de Química. *Química Nova* [Internet]. 2017 [acesso em 11 abr. 2020];40(6):694-700. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422017000600694&script=sci_arttext
- 6 - Mascarenhas M G R, Lima A C, Rodrigues P R, Kitagawa R R, Faraoni S. A, Oliveira B. T. Evaluation of general toxicity in food constituents using in silico tools. *Revista Virtual de Química* [Internet]. 2019 [acesso em: 11 abr. 2020];11(2):543-553. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v11n2a15.pdf>

- 7 - Ferreira Leonardo G., Santos Ricardo N. dos, Oliva Glaucius, Andricopoulo Adriano D. Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules* [Internet]. 2015 07 [Acesso em: 11 abr. 2020];20:13384-13421. DOI <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/20/7/13384/htm>
- 8 - M. G. Mascarenhas R, A. de Lima C, P. Rodrigues R, R. Kitagawa R, S. Faraoni A, B. Oliveira T. Evaluation of general toxicity in food constituents using in silico tools. *Revista Virtual de Química* [Internet]. 2019 [Acesso em 11 abr. 2020];11(2):543-553. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v11n2a15.pdf>
- 9 - Srinivas N, Sandeep K, Anusha Y, Devendra B. In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An In Silico Approach. *International Invention Journal of Biochemistry and Bioinformatics* [Internet]. 2014 [Acesso em 11 abr. 2020];2(2):20-29. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/262182857_In_Vitro_Cytotoxic_Evaluation_and_Detoxification_of_Monocrotaline_Mct_Alkaloid_An_In_Silico_Approach
10. Toropova M. Drug Metabolism as an Object of Computational Analysis by the Monte Carlo Method. *Current Drug Metabolism*. 2018;18(12):1123-1131.
- 11 - Maciel Victor. Uso de fitoterápicos e plantas medicinais cresce no SUS [Internet], 22 jun. 2016; Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/24205-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais-cresce-no-sus>>. Acesso em 11 abr. 2020.
- 12 - Silva Scheila Gomes da, Bieski Isanete Geraldini Costa. A importância medicinal dos flavonóides na saúde humana, com ênfase na espécie *arrabidaea chica* (bonpl.) B. Verl. *Revista Saúde Viva Multidisciplinar da Ajes* [Internet]. 2018 08 [Acesso em: 11 abr. 2020];1:17-27. Disponível em: <http://www.revista.ajes.edu.br/revistas-noroeste/index.php/revisajes/article/view/2>
- 13 - Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutri Sci*. 2016; 5(e47): 1-15
- 14 - Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther*. 2002. 96 (2-3): 67-202
- 15 - Xie C, Kang J, Li Z, Schauss A, Badger T, Nagarajan S et al. The açai flavonoid velutin is a potent anti-inflammatory agent: blockade of LPS-mediated TNF- α and IL-6 production through inhibiting NF- κ B activation and MAPK pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012;23(9):1184-1191.
- 16 - 8. Pilon A, Valli M, Dametto A, Pinto M, Freire R, Castro-Gamboa I et al. NuBBEDB: an updated database to uncover chemical and biological information from Brazilian biodiversity. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1-12.

- 17 - PASS Online - [Internet]. Pharmaexpert.ru. 2011 [acesso em: 11 abr. 2020]. Disponível em: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php>
- 18 - Alves Millena de Souza, Medeiros Maria Alice Araújo de, Pereira Camilla Torres, Simão Karla de Lima Alves, Simão Bruna de Lima Alves, Filho Abrahão Alves de Oliveira. Avaliação da atividade antineoplásica e antiviral do monoterpene Ascaridol presente em plantas da caatinga: estudo in silico. Revista Brasileira de Gestão Ambiental [Internet]. 2019 07 [Acesso em 11 abr. 2020];13(3):23-26. Disponível em: <https://editoraverde.org/gvaa.com.br/revista/index.php/RBGA/article>
- 19 - Lipinski C. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. Drug Discovery Today: Technologies [Internet]. 2004 [Acesso em 11 abr. 2020];1(4):337-341. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1740674904000551>
- 20 - Molinspiration Cheminformatics [Internet]. Molinspiration.com. 1986 [acesso em: 11 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.molinspiration.com/>
- 21 - Gabriel B, Strada M, Romero R, Romero A. Propriedades farmacocinéticas e potencial de inibição de tirosina quinase de cafeatos fenólicos. Research, Society and Development. 2019;9(1):1-18.
- 22 - AdmetSAR [Internet]. Lmmd.ecust.edu.cn. 2012 [Acesso em: 11 Abr. 2020]. Disponível em: <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>
- 23 - Pubchem [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [Acesso em: 11 Abr. 2020]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5464381>
- 24 - Cruz J, Palmeira J, Almeida M, Oliveira H, Guênes G, Alves M et al. Propriedades terapêuticas do n,n-dimetiltriptamina: um estudo in silico. Journal of Medicine and Health Promotion [Internet]. 2019 [Acesso em: 11 abr. 2020];4(3):1188-1200. Disponível em: <http://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-e2128772365ee1a48d7c7300e3e8dceb.pdf>
- 25 - Santos Daniel Sousa dos, Rodrigues Mayara Mikelle Farias. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. Estação científica: UNIFAP [Internet]. 2017 09 [Acesso em: 11 abr. 2020];7(3):29-35. DOI <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/3639>. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/3639>
- 26 - Lima Aurineide Ribeiro, Marinho Emanuelle Machado, Silva Jacilene, Marinho Márcia Machado, Marinho Emmanuel Silva. Estudo in silico do flavonoide antitrombótico ternatin, presente nos capítulos florais de egletes viscosa less "macela-da-terra". Revista Expressão Católica Saúde [Internet]. 017 06 [Acesso em: 11 abr. 2020];2(1):23-32. DOI <http://dx.doi.org/10.25191/recs.v2i1.2095>. Disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/recsaude/article/view/2095>

27- Oliveiral Vinicius Filgueiras de, Oliveira Heloísa Mara Batista Fernandes de, Medeiros Cássio Ilan Soares, Filho Abrahão Alves de Oliveira, Rego Thais Gaudêncio do. Análise farmacológica e toxicológica in silico do flavonoide 5- hidroxí-4', 7-dimetoxiflavona. *Journal of Medicine and Health Promotion* [Internet]. 2018 03 [Acesso em: 11 abr. 2020];3:913-921. Disponível em: <http://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-58ef02fe07ddb8bed51caca2387c43eb.pdf>

28 - Cruz José Henrique de Araújo, Oliveira Heloisa Mara Batista Fernandes de, Almeida Manuella Santos Carneiro, Guênes Gymenna Maria Tenório, Diniz Margareth de Fátima Formiga Melo, Pessoa Hilzethe de Luna Freire, Filho Abrahão Alves de Oliveira. Análise das propriedades do cis-calameneno relacionada à odontologia: estudo in silico. *Revista Uningá* [Internet]. 2019 07 [Acesso em: 11 abr. 2020];56(55):87-97. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2813>

29 - Palmeira Júlia Tavares, Cruz José Henrique de Araújo, Oliveira Heloisa Mara Batista Fernandes de, Guênes Gymenna Maria Tenório, Medeiros Cássio Ilan Soares, Filho Abrahão Alves de Oliveira. Análise farmacológica e toxicológica in silico do ácido undecilênico aplicada a odontologia. *Journal of Medicine and Health Promotion* [Internet]. 2019 09 [Acesso em 11 abr. 2020];4:1219-1230. Disponível em: <http://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-15324078c966ee7ca9f11ffad14903a4.pdf>