

Faculdades Integradas de Patos
Curso de Medicina
v. 4, n. 3, jul/set 2019, p. 1219-1230.
ISSN: 2448-1394



ANÁLISE FARMACOLÓGICA E TOXICOLÓGICA *IN SILICO* DO ÁCIDO UNDECILÊNICO APLICADA A ODONTOLOGIA

IN SILICO PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF UNDECILENIC ACID APPLIED TO DENTISTRY

Júlia Tavares Palmeira
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil
julia.palmeira@hotmail.com

José Henrique de Araújo Cruz
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil
henrique_araujo1992@hotmail.com

Heloisa Mara Batista Fernandes de Oliveira
Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Santa Cruz – Rio Grande do Norte
- Brasil
heloisambf@gmail.com

Gymenna Maria Tenório Guênes
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil
gymennat@yahoo.com.br

Cássio Ilan Soares Medeiros
Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa – Paraíba - Brasil
cassioism@hotmail.com

Abrahão Alves de Oliveira Filho
Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil
abrahao.farm@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos farmacológicos e toxicológicos do ácido undecilênico com finalidade odontológica, utilizando uma metodologia *in silico*. **Métodos:** Inicialmente utilizou-se o software Pubchem® para o desenho da molécula, em seguida a análise da probabilidade da atividade da molécula foi realizada com o software Pass Online®. Na análise dos parâmetros farmacológicos, foi avaliado a biodisponibilidade oral teórica do ácido undecilênico, pela "Regra dos Cinco" de Lipinski com o software Molinspiration Cheminformatics. Finalmente, os parâmetros toxicológicos bem como o estudo teórico sobre o efeito carcinogênico, o teste de AMES e a toxicidade oral aguda foi efetuada no programa admetSAR. **Resultados:** No Pass Online a molécula do ácido undecilênico possui 14 possíveis atividades farmacológicas relacionadas à Odontologia, dentre elas potencial antimutagênico, antifúngico, anti-inflamatória e antibacteriana; 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, revelou não ser tóxico nem carcinogênico ao organismo. **Conclusões:** O uso de softwares é uma alternativa viável para o desenvolvimento de novos fármacos a

base de produtos naturais, capazes de combater micro-organismos da cavidade bucal, sobretudo, efeito antimutagênico.

Palavras-Chave: Biodisponibilidade Oral; Toxicidade; Bioatividade *Ricinus communis*; Odontologia.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the pharmacological and toxicological effects of undecylenic acid for dental purposes, using an *in silico* methodology. **Methods:** Initially the Pubchem® software was used for the design of the molecule, then the analysis of the probability of the molecule activity was performed with the Pass Online® software. In the analysis of pharmacological parameters, the theoretical oral bioavailability of undecylenic acid was evaluated by Lipinski's "Rule of Five" with Molinspiration Cheminformatics software. Finally, the toxicological parameters as well as the theoretical study on carcinogenic effect, the AMES test and acute oral toxicity were performed in the admetSAR program. **Results:** In Pass Online the undecylenic acid molecule has 14 possible pharmacological activities related to dentistry, among them antimutagenic, antifungal, anti-inflammatory and antibacterial potential; In Molinspiration the molecule was found to be in accordance with the five rules proposed by Lipinski, thus presenting good theoretical oral bioavailability and, by the admetSAR toxicity test, revealed to be neither toxic nor carcinogenic to the organism. **Conclusions:** The use of software is a viable alternative for the development of new drugs based on natural products, capable of fighting oral cavity microorganisms, especially antimutagenic effect.

Keywords: Oral Bioavailability; Toxicity; Bioactivity; *Ricinus communis*; Dentistry.

1. Introdução

Desde os primórdios até os dias atuais, os recursos naturais são utilizados como propriedades medicinais, mesmo com o grande avanço das indústrias farmacêuticas. E nesse contexto surgiu a fitoterapia, que é uma área da ciência que recorre a plantas ou fragmentos destas, sendo uma prática cada vez comum no contexto que se diz respeito, a métodos de tratamentos alternativos¹.

Valério (2009)² ainda reforça que até que um fitoterápico chegue nas mãos do consumidor, muitas etapas devem ser responsabilmente cumpridas. As três principais se dividem em estudo *in silico*, *in vitro* e *in vivo*. Dentro de todas as vertentes que estão contidas em cada uma, todas seguidas em sequência, garantem exponencial sucesso e confiabilidade de um fármaco.

A abordagem com estudos *in silico* tem se tornado cada dia mais um excelente artifício para proporcionar a descoberta de fármacos de uma forma mais eficaz e rápida. Desta forma a indústria farmacêutica utilizou de ferramentas capazes de fazer um "screening" das propriedades físico-químicas das moléculas, conseguindo assim, em conjunto com os estudos de relação estrutura-atividade, selecionar o mais precocemente possível aquelas com maior probabilidade de sucesso³.

Conforme defendido por Livingstone (2009)⁴ que na química clínica, a maioria das propriedades farmacológicas depende da interação entre o fármaco com determinado

receptor e por esse motivo os descritores moleculares possibilitam a quantificação dessa ligação.

Segundo Schneider (2002)⁵ o óleo de rícino derivado da planta *Ricinus communis*, mais conhecida popularmente como Mamona, está em alta recentemente. Mesmo sendo comprovada sua toxicidade contida na semente, a planta como um todo apresenta excelentes propriedades que até hoje são estudadas.

A busca por novos produtos com maior atividade terapêutica, menor toxicidade e melhor biocompatibilidade tem estimulado a realização de pesquisas com produtos naturais no meio odontológico para o tratamento de doenças comuns da cavidade oral, como é o caso da doença periodontal⁶.

A partir disso, estudou-se o ácido undecilênico, um derivado do óleo da mamona, pelo método *in silico* para constatar, por meio de predições, se suas propriedades terapêuticas se adequam com eficácia ao meio da cavidade oral.

2. Métodos

ENSAIOS *IN SILICO*

Substância-teste

Inicialmente, todas as informações químicas do composto foram obtidas 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/>)⁷.

Avaliação da biodisponibilidade oral in silico

Para a análise da biodisponibilidade oral teórica do produto foi utilizada a “Regra dos Cinco” de Lipinski, que estabelece que pelo menos quatro de cinco requisitos devam ser apresentados para que o composto possua uma boa biodisponibilidade. Assim, para que compostos sejam absorvidos, devem possuir miLogP menor ou igual a 5,00; MM menor ou igual a 500 g.mol^{-1} ; Área de superfície polar (TPSA) menor ou igual a 140 \AA^2 ou a soma do número de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio menor que 12; Máximo de 10 grupos aceptores de ligação de hidrogênio (nALH), que é expresso pela soma de átomos de N e O; Máximo de 5 grupos doadores de ligação de hidrogênio (nDLH), expresso pela soma de OH e NH na molécula⁸.

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://lmmd.ecust.edu.cn:8000/>).

3. Resultados

TESTES FARMACOLÓGICOS in silico

Na análise do potencial biológico de uma molécula orgânica quando em contato com o organismo humano, o ácido undecilênico revelou uma probabilidade de semelhança a fármacos com 14 atividades com finalidade Odontológica, sobretudo antifúngica (Pa: 0,525 e Pi: 0,027), antiinflamatório (Pa: 0,525 e Pi: 0,027), antimetastático (Pa: 0,513 e Pi: 0,017) e antimutagênico (Pa: 0,824 e Pi: 0,003), 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 ácido undecilênico.

Atividade	Pa	Pi
Anestésico	0,286	0,043
Anestésico local	0,159	0,061
Antialérgico	0,293	0,097
Antibacteriano	0,356	0,042
Antibiótico	0,171	0,038
Anticarcinogênico	0,429	0,027
Antifúngico	0,525	0,027
Antiinflamatório	0,505	0,055
Antimetastático	0,513	0,017
Antimutagênico	0,824	0,003
Antioxidante	0,313	0,021
Antiséptico	0,411	0,020
Antitóxico	0,512	0,012
Antiviral (Herpes)	0,417	0,028

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

AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE ORAL *in silico*

O molinspiration fornece um conjunto de contribuições baseadas na estrutura molecular do ácido undecilênico. 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 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 ácido undecilênico são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 – Biodisponibilidade oral *in silico* do ácido undecilênico.

Composto	Propriedades Moleculares								
	miLogP	TPSA	natoms	MW	nON	nOMNH	nV	nrotb	vol
Ácido Undecilênico	4.01	37.30	13	184.28	2	1	0	9	201.78

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

Após análise pelo software, pode-se observar que o ácido undecilênico 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, nON e nOMNH estão dentro dos padrões.

ANÁLISE TOXICOLÓGICA ORAL *in silico*

O teste de toxicidade do ácido undecilênico pela previsão do software admetSAR, revelou não 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 não apresentou efeitos carcinogênicos de modo sistêmico, com valor de 0.71 (71%).

Para Toxicidade Oral aguda (Acute Oral Toxicity), a análise evidenciou ser classificado como categoria III, 0,78 (78%), o que inclui compostos com valores de DL₅₀ superiores a 500 mg/kg mas inferiores a 5000 mg/kg. Isto significa que, sendo classificado como categoria III, é necessário uma dose elevada para que traga resultados tóxicos ao organismo.

A toxicidade oral aguda foi classificada com base nas quatro categorias da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos que divide os compostos de acordo com seu valor de DL₅₀ (conhecida como a dose letal mediana). A categoria I contém os compostos com valores de DL₅₀ inferior ou igual a 50 mg/kg, a categoria II contém compostos com DL₅₀ valores superiores a 50 mg/kg e inferior a 500 mg/kg, a categoria III inclui compostos com DL₅₀ valores superiores a 500 mg/kg e inferior a 5000 mg/kg e a categoria IV consiste de compostos com DL₅₀ valores superiores a 5000 mg/kg⁹.

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 0.68 (68%), 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 – Toxicidade Oral *in silico* do ácido undecilênico.

Ácido Undecilênico	Toxicidade	Valor (%)
ADMET (Toxicidade AMES)	Não tóxico	0.83 (83%)
Agentes Cancerígenos	Não cancerígeno	0.71 (71%)
Toxicidade Oral Aguda	Categoria III	0,78 (78%)
Carcinogenicidade (Three-Class)	Não carcinogênico	0.68 (68%)

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

4. Discussão

O *Ricinus communis*, conhecido popularmente como mamoeira é uma planta arbustífera típica de climas tropicais. O seu fruto (mamona) apresenta diversas

aplicabilidades, destacando a produção de óleo, que é constituído, aproximadamente, de 90% de triglicerídeo (ácido ricinoléico), conhecido como óleo de rícino com estrutura de 18 átomos de carbono e diferente dos outros ácidos graxos por apresentar um grupamento hidroxila no carbono-12 de sua cadeia, bem como uma dupla ligação *cis* entre os carbonos 9 e 10. Ainda, pode ser considerado como um poliol natural por conter três radicais hidroxilas passíveis de serem utilizados na síntese de poliuretanas^{10,11}.

As pesquisas com produtos naturais têm aumentado nos últimos anos devido à busca por novos produtos com maior atividade terapêutica, com menor toxicidade e melhor biocompatibilidade, além de apresentarem custos mais acessíveis à população. A aceitação popular da fitoterapia leva a boas perspectivas no mercado de produtos medicinais que contém substâncias naturais, e estes podem ser introduzidos desde que estudos laboratoriais e clínicos específicos comprovem sua eficácia⁶.

Neste contexto, destaca-se o uso de modelos *in silico*, que têm evoluído com avanços notáveis nas áreas de correlação, predição, simplificação, automatização, entre outros aspectos relevantes. Claramente, os modelos farmacológicos de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET) *in silico*, em comparação com os ensaios experimentais tradicionais, possuem uma aplicabilidade maior para atender a enorme demanda gerada na triagem em larga escala de novas moléculas¹².

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 predições *in silico*, é possível selecionar compostos de interesse para testes *in vitro* e *in vivo*, uma vez que essas são abordagens complementares e interdependentes¹³.

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 droga¹⁴.

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^{13,15}.

No atual estudo, o ácido undecilênico, dentre muitos aspectos farmacológicos que possui, apresenta atividades que, caso exploradas, possa efetuar bom desempenho como agente, sobretudo, antifúngica, antiinflamatório, antimetastático, antimutagênico e

antibacteriano para a cavidade bucal. De maneira clara, o potencial farmacológico do ácido undecilênico expressa interesse para área de odontologia, uma vez que, sobretudo, suas funções tem grande finalidade no combate a agentes causadores de enfermidades bucais bem como de infecção bacteriana.

Corroborando com o presente estudo, mais especificamente no campo da Odontologia, Ferreira et al., (1999; 2002)^{16,17} realizaram uma pesquisa para verificar a eficácia de um detergente à base do óleo de mamona contra microrganismo, logo, demonstraram que sua atividade antimicrobiana era similar ao do hipoclorito de sódio a 0,5%, assim como Pisani (2008)¹⁸ verificou menor influência na alteração das propriedades físicas e mecânicas de reembasadores resilientes, quando comparado com o hipoclorito de sódio.

Além disso, o detergente, bem como a poliuretana derivada do óleo de mamona apresentou biocompatibilidade, que é definida como a capacidade de um produto desencadear uma resposta apropriada do hospedeiro à sua aplicação, propriedade que garante utilização segura na área de saúde¹⁹.

Quanto ao mecanismo de ação do detergente de óleo de mamona, o polioliol parece não ter a capacidade de agir na complexa parede das bactérias gram-negativas, que é constituída pelos componentes: camada delgada de peptidoglicano; lipoproteína, proteína, fosfolipídio e lipopolissacarídeo (LPS), o que explica a não ação do detergente contra cepas de *P. aeruginosa*. Por outro lado, a parede celular das bactérias gram-positivas é composta de uma camada espessa de peptidoglicanos, que pode ter sido hidrolisada na presença do detergente, conforme relatado com as cepas de *S. aureus* no estudo realizado por Watanabe et al. (2013)²⁰. De acordo com Oliveira (2005)²¹, os ésteres derivados do óleo de mamona tem capacidade de romper estas ligações glicosídicas dos peptidoglicanos presentes principalmente na parede das bactérias gram-positivas.

Para a avaliação da biodisponibilidade oral pela Regra dos Cinco de Lipinski em que um composto deve apresentar os seguintes resultados: 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 Å² 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 molécula⁸. Os compostos que violarem mais de um desses parâmetros poderão apresentar problemas de biodisponibilidade⁹.

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)²². Através de alguns estudos, Veber et al. (2002)²² 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 a comparação pode-se observar que o ácido undecilênico 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, 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.

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 adversos²³. Sendo assim, há a necessidade de realizar estudos toxicológicos para determinação de parâmetros de segurança que não são observados durante o uso popular dos derivados de plantas medicinais, constituindo assim, uma análise bastante relevante, uma vez que se caracterizam os efeitos deletérios das drogas produzidos a partir de sua administração, ajudando a decidir se uma nova substância deve ser adotada ou não para uso clínico²⁴.

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^{25,26}.

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 medicamentos²⁷.

No presente estudo, além do ácido undecilênico possuir diversas atividades farmacológicas e de biodisponibilidade positivas para que estudos posteriores possam ser realizados, a atividade toxicológica mostrou-se favorável, já que não revelou ser tóxico (toxicidade AMES), não é 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 5000 mg/kg, e por fim não ser cancerígeno (Carcinogenicidade [three-class]).

5. Conclusão

Tendo em vista os resultados obtidos, pode-se concluir que o ácido undecilênico proveniente do óleo da mamona, apresenta promissoras atividades farmacológica, biodisponibilidade e toxicológica *in silico* e o uso de softwares é uma alternativa viável para o desenvolvimento de novos fármacos a base de produtos naturais, capazes de combater micro-organismos da cavidade bucal, sobretudo, efeito antimutagênico.

Referências

1. Xie XQ. Molecular modeling and *in silico* drug design. In: Lemke TL, Williams DA, Foye's principles of medicinal chemistry. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Valerio LG. *In silico* toxicology for the pharmaceutical sciences. Toxicology and Applied Pharmacology. 2009;241:356-370.
3. Brito MA. Avaliação de propriedades toxicológicas de fármacos *in silico* no curso experimental de química medicinal. 2010;7(4).
4. Livingstone DJ. The characterization of chemical structures using molecular properties. Sci; 2009;40:195-209.
5. Schneider RCS, Pons EL, Wickert LR, Alves DM, Caramão EB, Martinelli M. Controle de qualidade do óleo de rícino extraído de sementes cultivadas no vale do rio pardo RS. In: XVII SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 2002, Cuiabá, Livro de Resumos. 2002.
6. Agra MF, Freitas PF, Barbosa-Filho JM. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. Rev. bras. Farmacogn, São Paulo, 2007;17(1):114-140.
7. Srinivas N, Sandeep KS, Anusha Y, Devendra BN. In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An *In Silico* Approach. International Invention Journal of Biochemistry Bioinformatics. 2014;2(3):20-29.
8. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews. 2001;46(1-3):3-26.
9. Oliveira VF, Oliveira HMBF, Medeiros CIS, Oliveira-Filho AA, Rego TG. Análise farmacológica e toxicológica *in silico* do flavonoide 5- hidroxi-4', 7-dimetoxiflavona. Journal of Medicine and Health Promotion. 2018;3(1):913-921.
10. Costa HM. Efeito do óleo de mamona em composições de borracha natural contendo sílica. Polímeros. 2004;1(14):46-50.

11. Pascon EL. Biocompatibilidade dos materiais endodônticos: biocompatibilidade da resina poliuretana derivada da mamona. [Tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 1999.
12. Bajorath J. Positioning ADMET *in silico* Tools in Drug Discovery. *Drug Discov. Today Dis. mech.*, Oxford. 2004;9:14-15.
13. Chand B. Structure-Bioactivity-Relationships and Crystallographic Analysis of Secondary Interactions in Pregnane-Based Steroids. *Journal Chemical Crystallography*, 2011;41(12):1901-1926.
14. Nigsch F, Lounkine E, Mccarren P, Cornett B, Glick M, Azzaoui K. Computational methods for early predictive safety assessment from biological and chemical data. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2011;7(12):1497-1511.
15. Khurana NI, Mohan PS, Gajbhiye A, Goel RK. 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.
16. Ferreira CM, Bonifácio KC, Froner IC, Ito IY. Evaluation of the antimicrobial activity of three irrigating solutions in teeth with pulpal necrosis. *Braz Dent J*. 1999;10(1):15-21.
17. Ferreira CM, Rosa OPS, Torres SA, Ferreira FB, Bernardinelli N. Activity of endodontic antibacterial agents against selected anaerobic bacteria. *Braz Dent J*. 2002;13(2):118-122.
18. Pisani MX. Influência de uma solução experimental para higiene de próteses totais nas propriedades físicas e mecânicas de resinas acrílicas, dentes artificiais e rembasadores resilientes. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2008.
19. Remes A, Williams DF. Immune response in biocompatibility. *Biomaterials*. 1992;13(14):731-43.
20. Watanabe E, Razaboni AM, Beraldo CC, Giordani AT, Andrade D. Determinação *in vitro* da atividade antibacteriana de detergente de mamona contra bactérias hospitalares. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2013;34(1):59-62.
21. Oliveira MGR. Estudo da decomposição de sacarose por hidrólise utilizando uma mistura de ésteres derivados do óleo de mamona. [Dissertação]. São Carlos: Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo; 2005.
22. Veber DF, et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002;45(12):2615-2623.
23. Smet PAGM. Health risks of herbal remedies: an update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2004;76(1):1-17.

24. Saraiva SRGL, Guimarães AL, Oliveira AP, Saraiva HCC, Oliveira-Júnior RG, Barros VRP et al. Antioxidant activity and acute toxicity of *Neoglaziovia variegata* (Bromeliaceae). *Afr J Biotechnol.* 2012;11(1):13998-14006.
25. Ursu O, Oprea TI. Model-Free Drug-Likeness from Fragments. *Journal Chemical Information and Modeling,* 2010;50(8):1387-1394.
26. Ursu O, Rayan A, Goldblum A, Oprea TI. Understanding drug-likeness. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science,* 2011;1(5):760-781.
27. Hadda TB, Ahmad M, Sultana S, Shaheen U, Bader A, Srivastava S. POM analyses for antimicrobial evaluation of thienopyrimidinones derivatives: a rapid method for drug design. *Medicinal Chemistry Research,* 2014;23(1):16-24.