



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia
Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO

**Derivado semissintético do limoneno: toxicidade e propriedades
antinoceptiva, anti-inflamatórias e centrais**

Antonia Amanda Cardoso de Almeida

Teresina, Piauí

Abril/2017

Antonia Amanda Cardoso de Almeida

Derivado semissintético do limoneno: toxicidade e propriedades antinoceptiva, anti-inflamatórias e centrais

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO, ponto focal da Universidade Federal do Piauí, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Doutora em Biotecnologia.

Orientador:

Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

Teresina, Piauí

Abril/2017

Antonia Amanda Cardoso de Almeida

Derivado semissintético do limoneno: toxicidade e propriedades antinoceptiva, anti-inflamatórias e centrais

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO, ponto focal da Universidade Federal do Piauí, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Doutora em Biotecnologia.

Tese de Doutorado aprovada em ____/____/ de 2017.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira
(UFPI)

Prof. Dr. Jackson Guedes da Silva Almeida
(UNIVASF)

Profa. Dra. Fernanda Regina de Castro Almeida
(UFPI)

Profa. Dra. Ana Paula dos S. Correia L. da Silva
(UFPI)

Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa
(UFPI)

Dedicatória

Dedico essa conquista:

A **DEUS** por me proporcionar inúmeros momentos de aprendizagem.

Aos **meus pais** por me ensinarem a viver sempre com dignidade e caráter.

À **minha irmã** por não me deixar fraquejar nos momentos de dificuldade.

Aos meus **amigos e familiares** pelo companheirismo e compreensão.

Ao meu noivo, **Rusbene Bruno**, por todo amor e paciência.

Em especial dedico essa vitória com a mais profunda gratidão e respeito a meu eterno orientador **Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas** (*In Memoriam*), uma pessoa que fez a diferença desde o momento em que entrou em minha vida, por sempre ter feito o possível para ajudar e por muitas vezes acreditar em mim quando nem mesmo eu acreditava, por ter sido o impulso para que eu chegasse até aqui. *Seus ensinamentos são prova de que sempre estará vivo em todos que tiveram a oportunidade de conviver e aprender com ele.*

Agradecimentos

Agradeço a Deus e a Virgem Maria por sempre me conceder forças, coragem para que eu possa trabalhar e conquistar meus objetivos.

Aos meus pais Maria Luiza Breve Cardoso e José Alves Magalhães de Almeida, por todo esforço, paciência, dedicação e incentivos despendidos a minha educação e formação.

A minha irmã Fernanda Maria, pela amizade, compreensão e apoio durante a jornada.

Aos meus avós, tios, tias, primos, madrinhas e padrinhos que de sua maneira sempre estiveram efetivos em minha vida, dando exemplos e contribuindo para minha formação humana e entendendo minha ausência em muitos momentos.

Ao meu noivo, Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho, por me ajudar em todos os momentos, compreendendo e apoiando em minhas decisões. Por ter sido minha força e refúgio quando me sentia desacreditada e perdida nos meus objetivos. Com você aprendi que o amor pode ser a cura.

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Michel, pela compreensão, paciência e por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa.

Aos amigos pelo companheirismo, felicidade e ajuda ao longo da jornada: Ana Paula, Kátia, Keylla, Marcus, Junior, Maria, Mirna, Katrícia, Cássio, Oskar, Pauline, George, Guilherme e aos demais colegas do Laboratório de Pesquisa em Neuroquímica Experimental (LAPNEX). Todos os momentos compartilhados com essa FAMÍLIA serão eternizados.

Aos meus *amigos* de graduação, os Zeroito, por todo incentivo e momentos de descontração.

Aos meus colegas de pós-graduação, pelo apoio e incentivo durante a jornada, em especial Mayara e Rusbene, pela convivência e ajuda nas dificuldades. Nós conseguimos!

A todos os professores que passaram por minha vida acadêmica, este trabalho também é fruto da contribuição que deram para minha formação.

Aos professores, Dr. Damião Pergentino, Dra. Chistiane Feitosa, Dra. Marcia Rizzo, Dra. Ana Amélia Cavalcante, Dr. Jand Vens Rolim, Dr. José Roberto pelas contribuições em meu trabalho.

À *Universidade Federal do Piauí* pela oportunidade de crescimento intelectual e profissional.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia** da Universidade Federal do Piauí, pela oportunidade de realização dessa tese de doutorado, por todo o apoio científico.

Ao CNPq e CAPES pelo incentivo financeiro dispensado durante a pesquisa.

Aos *membros da banca* por se disponibilizarem gentilmente para avaliação deste trabalho.

Ninguém e nada cresce sozinho, sempre é preciso um olhar de apoio, uma palavra de incentivo, um gesto de compreensão e uma atitude de amor. Agradeço a todos aqueles que contribuíram diretamente ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Agradecimento Especial

Quero agradecer mais uma vez a Deus, por me proporcionar conhecer e desfrutar do convívio de pessoas maravilhosas. Dentre as pessoas maravilhosas da minha vida, venho agradecer de forma especial ao **Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas** (*In Memoriam*) pela parceria de cinco anos, tempo esse que foi de constante aprendizado e amadurecimento. Como ainda não sou capaz de expressar com minhas próprias palavras o sentimento de ter perdido a presença física de alguém que marcou minha história, como exemplo de determinação, superação, liderança e acima de tudo de amizade, uso as palavras de um poeta que descreve um pouco deste sentimento.

A UM AUSENTE

Tenho razão de sentir saudade,
tenho razão de te acusar.
Houve um pacto implícito que rompestes
e sem te despedires foste embora.
Detonaste o pacto.
Detonaste a vida geral, a comum aquiescência
de viver e explorar os rumos de obscuridade
sem prazo sem consulta sem provocação
até o limite das folhas caídas na hora de cair.

Antecipaste a hora.
Teu ponteiro enlouqueceu, enlouquecendo nossas horas.
Que poderias ter feito de mais grave
do que o ato sem continuação, o ato em si,
o ato que não ousamos nem sabemos ousar
porque depois dele não há nada?

Tenho razão para sentir saudade de ti,
de nossa convivência em falas camaradas,
simples apertar de mãos, nem isso, voz
modulando sílabas conhecidas e banais
que eram sempre certeza e segurança.

Sim, tenho saudades.
Sim, acuso-te porque fizeste
o não previsto nas leis da amizade e da natureza
nem nos deixaste sequer o direito de indagar
porque o fizeste, porque te foste.

Carlos Drummond de Andrade

"Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para o seu próprio prazer pessoal e para o proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer."

Albert Einstein

“É justo que custe muito o que muito vale”.

Santa Teresa D'Avila

ALMEIDA, A.A.C. **Derivado semissintético do limoneno: toxicidade e propriedades antinoceptiva, anti-inflamatórias e centrais.** 2016. (149) p. Tese (Pós-graduação em Biotecnologia, Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO), Orientador: Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira. Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina-Piauí.

RESUMO

O epóxilimoneno, terpenóide derivado do limoneno, é considerado uma molécula promissora para investigação do potencial terapêutico, por apresentar algumas atividades descritas na literatura, como antioxidante, ansiolítico e anti-helmíntico. O estudo tem como objetivo a investigação do potencial toxicológico e das atividades antidepressiva, antiepiléptica, anti-inflamatória, antinociceptiva do epóxilimoneno em experimentos não clínicos, bem como a sugestão de mecanismos de ação e elaboração de formulação farmacêutica. Inicialmente foi realizada a investigação do perfil toxicológico *in vitro* do epóxilimoneno utilizando o ensaio de toxicidade frente à *Artemia salina*, avaliação da atividade hemolítica e avaliação da atividade citotóxica em células mononucleares do sangue periférico. Posteriormente, o epóxilimoneno foi avaliado em repetidas doses (120 doses) de 25, 50 e 75 mg/kg/dia, em camundongos. A toxicidade foi determinada pelos parâmetros comportamentais, bioquímicos, hematológicos, morfológicos e histológicos. A avaliação dos possíveis efeitos antiepilépticos e antidepressivos, bem como o provável mecanismo de ação do epóxilimoneno foram realizados por meio dos testes de nado forçado, suspensão pela cauda e crises epilépticas induzidas por pentilenotetrazol e picrotoxina. A atividade anti-inflamatória foi avaliada utilizando vários agentes flogísticos que induzem o edema de pata, modelo de peritonite, permeabilidade induzida pelo composto 48/80, atividade da mieloperoxidase, mensuração de citocinas. Avaliação da atividade antinociceptiva foi realizada por meio do teste de contorção induzida por ácido acético, teste da placa quente e teste da formalina. O epóxilimoneno mostrou atividade tóxica intermediária contra náuplios de *A. salina*, baixo potencial hemolítico e ausência de toxicidade em células mononucleares de sangue periférico. Os estudos de toxicidade de 120 dias revelaram baixo potencial tóxico do epóxilimoneno quando administrado via oral, apresentando alterações morfológicas no fígado, sugerindo danos parciais e reversíveis. O terpenóide reduziu crises epilépticas induzidas por picrotoxina e pentilenotetrazol e a mortalidade resultante. Em todas as doses e nos testes aplicados, o epóxilimoneno demonstrou atividade antidepressiva, de maneira dose dependente, especialmente em 75 mg/kg em comparação com a os padrões, paroxetina e imipramina. O estudo apontou que a ação antidepressiva do epóxilimoneno está possivelmente associada a modulação da neurotransmissão serotoninérgica e adrenérgica. O epóxilimoneno demonstrou atividade anti-inflamatória em camundongos, por possíveis efeitos na redução de mediadores inflamatórios, migração de neutrófilos e a concentração de citocinas. Também foi possível sugerir que a atividade antinociceptiva apresentada é devido ao envolvimento de receptores opióides. Diante da observação de importantes propriedades farmacológicas e sugestão de mecanismos de ação para o epóxilimoneno foi submetido ao Núcleo de Inovação e Transferência de Tecnologia (NINTEC) da UFPI o pedido de patente de sua aplicação como princípio ativo em formulações sólidas, para o tratamento e/ou prevenção de doenças relacionadas ao sistema nervoso central.

Palavras-Chave: Antidepressivo. Antiepiléptico. Anti-inflamatório. Antinociceptivo. Epóxilimoneno. Terpenóide.

ALMEIDA, A.A.C. **Semi synthetic derivative from limonene: toxicity and central, analgesic and anti-inflammatory properties.** 2016. (143) Thesis (Postgraduate degree in Biotechnology, Northeast Network in Biotechnology – RENORBIO). Professor adviser: Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira. Federal University of Piauí (UFPI), Teresina- Piauí.

ABSTRACT

The limonene epoxide, a terpenoid derivative from limonene, is considered a promising molecule to therapeutic potential investigation, due to some properties described at the literature such as antioxidant, anxiolytic and antihelminthics. The aim of this study was an investigation of the toxicological potential of limonene epoxide, also its antidepressant, antiepileptic, anti-inflammatory, antioxidant, anxiolytic and antihelminthics properties considering non-clinical studies. Besides that, the suggestion of an action mechanism and elaboration of a pharmaceutical formulation. Initially, it was performed an investigation of the *in vitro* toxicological profile of limonene epoxide using *Artemia salina* assessment, evaluation of the hemolytic activity and cytotoxic evaluation in mononucleated cells of the peripheral blood. After that, limonene epoxide was evaluated in repeated doses (120 doses) of 25, 50 and 75mg/Kg/day, in mice. Toxicity was determined through behavioral, biochemical, hematological, morphological and histological parameters. Evaluation of possible antiepileptic and antidepressant effects, as well as the likely mechanism of action of limonene epoxide were performed through the tests: forced swim test, tail suspension test and epileptic crisis induced by pentilenoctrazole and picrotoxin. The anti-inflammatory activity was evaluated using various phlogistic agents that induce paw edema, peritonitis model, permeability induced by compound 48/80, myeloperoxidase activity and cytokines measurement. Antinociceptive activity was evaluated through contortion test induced by acetic acid, hot plate test and formalin test. Limonene epoxide showed intermediate toxic activity against nauplii of *A. salina*, low hemolytic potential and absence of toxicity to mononucleated cell from peripheral blood. Toxicity studies of 12 days showed low toxic potential of limonene epoxide when given via oral route, showing morphological alterations in liver, suggesting reversible and partial damage. The terpenoid also reduced epileptic crisis induced by picrotoxin and pentilenoctrazole and the resulting mortality. Considering all doses and the applied tests, limonene epoxide showed antidepressant activity, in a dose-dependent way, especially in 75mg/Kg/day in comparison with the standards: paroxetine and imipramine. The study showed that the antidepressant action of limonene epoxide is possibly associated to the serotonergic and adrenergic neurotransmission modulation. Limonene epoxide showed anti-inflammatory activity in mice, probably through inflammatory mediators reduction, neutrophils migrations and ocytocine concentrations. In addition to that, it was also possible to suggest that the antinociceptive activity showed is due to the involvement of opioid receptors. Facing the observation of important pharmacological properties and suggestion of mechanism of action, limonene epoxide was submitted to the Innovation and Transfer Nucleus of Technology (NINTEC) from UFPI, the solicitation of patent of its application as an active principle in solid formulations, to the treatment and/or prevention of related diseases to the central nervous system.

Keywords: Antidepressant. Antiepileptic. Anti-inflammatory. Antinociceptive. Limonene epoxide. Terpenoid.

LISTA DE FIGURAS

Referencial Teórico

Figura 1.	Biossíntese de fenilpropanóides a partir da rota do ácido chiquímico.....	25
Figura 2.	Rota biossintética da formação de terpenos.....	27
Figura 3.	Exemplos de monoterpenóides com atividade farmacológica	28
Figura 4.	Estrutura molecular do 1-metil-4-(prop-1-en-2-il)-7-oxabicyclo [4.1.0]heptano.....	30
Figura 5.	Sintomas emocionais e biológicos que caracterizam a depressão.....	32
Figura 6.	Representação do cérebro humano com demonstração de crise parcial e generalizada e seus respectivos eletroencefalogramas.....	34
Figura 7.	Estrutura química dos fármacos mais utilizados no tratamento de epilepsia.....	37

Capítulo 1: Análise da toxicidade não clínica do epóxilimoneno

Figura 1.	Isolamento de PBMC por meio da tecnologia de Ficoll Paque® Plus.	58
Figura 2.	Esquema geral do estudo da toxicidade subcrônica em camundongos tratados com epóxilimoneno durante 120 dias.....	59
Figura 3.	Viabilidade do microcrustáceo <i>Artemia salina</i> L. (CL ₅₀) após 24 horas de exposição ao epóxilimoneno.....	63
Figura 4.	Efeito do epóxilimoneno em eritrócitos de camundongos <i>Swiss Mus musculus</i>	64
Figura 5.	Avaliação histopatológica do fígado de camundongos Swiss (fêmeas e machos) obtidos após tratamento subcrônico de 120 dias com o Epóxilimoneno via oral por gavagem.....	74

Capítulo 2: Análise da capacidade antidepressiva e antiepiléptica do epóxilimoneno

Figura 1.	Esquema experimental dos testes comportamentais para avaliação do efeito antidepressivo do epóxilimoneno.....	88
Figura 2.	Esquema experimental dos testes comportamentais para investigação do mecanismo de ação do epóxilimoneno.....	89
Figura 3.	Esquema experimental dos testes comportamentais para avaliação da atividade antiepiléptica.....	89
Figura 4.	Esquema experimental dos testes comportamentais para investigação do mecanismo de ação do epóxilimoneno.....	90
Figura 5.	Efeito da administração de epóxilimoneno no tempo de imobilidade de camundongos no teste do nado forçado.....	94
Figura 6.	Efeito da administração de epóxilimoneno no tempo de imobilidade de camundongos no teste de suspensão pela cauda.....	95

Capítulo 3: Considerações fisio-farmacológica sobre as potencialidades anti-inflamatória e antinociceptiva do epóxilimoneno

Figura 1.	Efeito do epóxilimoneno (75 mg/kg) sobre o edema da pata induzido pelo composto 48/80 (A), histamina (B), prostaglandina E2 (C) e serotonina (D).....	116
Figura 2.	Efeito do epóxilimoneno (75 mg/kg) sobre atividade da mieloperoxidase a partir do tecido da pata (A), a migração celular de células inflamatórias peritoneal (B e C) e os níveis de interleucina-1 β e fator de necrose tumoral- α na peritonite (D e E) induzida por carragenina.....	118
Figura 3.	Efeito do epóxilimoneno (75 mg/kg) sobre o número de contorções abdominais induzidas por ácido acético (A), o tempo de lambertura da pata induzido pela formalina [(B) fase 1, (C) a fase 2)], e em Latência de reação após estímulo térmico (D).....	120

LISTA DE TABELAS

Referencial Teórico

- Tabela 1.** Abordagem farmacológica para o tratamento da depressão e seus efeitos adversos..... **33**
- Tabela 2.** Classificação de crises epiléticas..... **35**

Capítulo 1: Análise da toxicidade não clínica do epóxilimoneno

- Tabela 1.** Screening hipocrático de camundongos *Swiss Mus musculus* tratados com epóxilimoneno durante 120 dias..... **66**
- Tabela 2.** Efeito da administração oral do epóxilimoneno sobre os hábitos fisiológicos de camundongos *Swiss* submetidos ao tratamento com epóxilimoneno por via oral durante 120 dias..... **67**
- Tabela 3.** Peso relativo de órgãos e peso dos camundongos *Swiss* submetidos ao tratamento com epóxilimoneno por via oral durante 120 dias..... **67**
- Tabela 4.** Parâmetros bioquímicos séricos de camundongos *Swiss* (fêmeas e machos) obtidos após tratamento subcrônico de 120 dias com o Epóxilimoneno via oral por gavagem..... **69**
- Tabela 5.** Parâmetros hematológicos de camundongos *Swiss* (fêmeas e machos) obtidos após tratamento subcrônico de 120 dias com o Epóxilimoneno via oral por gavagem..... **71**

Capítulo 2: Análise da capacidade antidepressiva e antiepiléptica do epóxilimoneno

- Tabela 1.** Efeito do epóxilimoneno via oral (25, 50 e 75 mg/kg) sobre crises epiléticas induzidas por Picrotoxina em camundongos..... **92**
- Tabela 2.** Efeito do epóxilimoneno via oral (25, 50 e 75 mg/kg) sobre crises epiléticas induzidas por Pentilenotetrazol (8 mg/kg) em camundongos..... **93**

Capítulo 3: Considerações fisio-farmacológica sobre as potencialidades anti-inflamatória e antinociceptiva do epóxilimoneno

- Tabela 1.** Efeito do epóxilimoneno no edema de pata induzido por carragenina..... **115**

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVOS.....	20
2.1 Objetivo Geral.....	20
2.2Objetivos Específicos.....	20
3 REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	22
3.1 Plantas medicinais e seus derivados como fontes de recursos terapêuticos.....	23
3.2 Terpenos como fonte potencial de compostos bioativos	24
3.3 Epóxilimoneno: produto da oxidação do limoneno.....	29
3.4 Depressão.....	31
3.5 Epilepsia.....	34
3.6 Inflamação.....	38
Referências.....	40
CAPÍTULO I: AVALIAÇÃO DO PERFIL TOXICOLÓGICO DO EPÓXILIMONENO: UM ESTUDO NÃO CLINICO.....	51
Resumo	
1 Introdução.....	54
2 Material e Métodos.....	55
3 Resultados e Discussão.....	62
4 Conclusão.....	75
Referências.....	75
CAPÍTULO II: AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DO EPÓXILIMONENO EM CAMUNDONGOS.....	84
Resumo	
1 Introdução.....	86

2 Material e Métodos.....	87
3 Resultados.....	92
4 Discussão.....	96
5 Conclusão.....	100
Referências.....	101
CAPÍTULO III: CONSIDERAÇÕES FISIO-FARMACOLÓGICA SOBRE AS E POTENCIALIDADES ANTI-INFLAMATÓRIA ANTINOCICEPTIVA DO EPÓXILIMONENO.....	106
Resumo	
1 Introdução.....	108
2 Material e Métodos.....	110
3 Resultados.....	114
4 Discussão.....	122
5 Conclusão.....	126
Referências.....	127
CAPÍTULO IV: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO EPÓXILIMONENO COMO PRINCÍPIO ATIVO PARA TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS RELACIONADAS AO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E SEU RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO.....	133
Resumo.....	134
Reivindicações.....	135
PRODUÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA.....	137
ANEXOS.....	142

1 INTRODUÇÃO

Cerca de 80 a 85% da população mundial depende da medicina tradicional para suas necessidades básicas de saúde e quase 85% da medicina tradicional envolve o uso de plantas medicinais, seus extratos vegetais e seus princípios ativos (WHO, 2011). Entre 1981 e 2010, das 1.073 novas entidades químicas (*New Chemical Entities* - NCEs) aprovadas como medicamento pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, apenas 36% foram classificadas como verdadeiramente sintéticas, sendo que 64% são moléculas naturais, derivadas ou sintetizadas com base em compostos naturais.

Apesar do interesse na modelagem molecular, na química combinatória e outras técnicas de síntese química, os produtos naturais e, particularmente, as plantas, permanecem, portanto, como uma importante fonte de novos agentes terapêuticos contra infecções (fúngicas ou bacterianas), radicais livres, mosquitos vetores de doenças, câncer, dislipidemias e imunomodulação (BALUNAS; KINGNORN, 2005; NEWMAN; CRAGG, 2012; FARIAS et al., 2013; PEREIRA et al., 2015; SIMÕES et al., 2015; FERREIRA et al., 2016).

O conhecimento das propriedades das plantas vem desde os primórdios da humanidade, sendo utilizadas para diversos fins, como alimentação, produção de cosméticos e na prevenção e tratamento de doenças (SOUTO-MAIOR et al., 2011).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), planta medicinal é todo vegetal que contém, em um ou vários de seus órgãos, substâncias que podem ser empregadas para fins terapêuticos ou precursores de substâncias utilizadas para tais propósitos (OMS, 2002). O fitoterápico, por sua vez, é o medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais e é caracterizado pelo conhecimento de sua eficácia e dos riscos do seu uso assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade (BRASIL, 2004).

Dos compostos obtidos a partir de plantas medicinais destacam-se os óleos essenciais, que são misturas de um número variável de substâncias

orgânicas. Dentre os inúmeros constituintes destes óleos, encontram-se os terpenos. Os terpenos são formados pela condensação de unidades de isopreno (C₅), podendo se apresentar na forma de monoterpenos, sequiterpenos, triterpenos e seus derivados oxigenados (terpenóides) (FRANZ, 2010). Dentre os derivados oxigenados, destacam-se os epóxidos, que são éteres cíclicos de três elementos formando um anel epóxido. Esses éteres possuem propriedades específicas devido à alta reatividade, à baixa estabilidade do anel e à facilidade de reagir com ácidos e bases, por isso são largamente empregados como intermediários em sínteses orgânicas (BASEIO, 2005). Um exemplo dessa classe de moléculas é o epóxilimoneno, o qual é utilizado na fabricação de resinas, pigmentos, tintas, adesivos, cosméticos e de solventes biodegradáveis bastante utilizados pela população em geral (ARRUDA, 2007).

A identificação dos componentes ativos presentes nas plantas e seus derivados, bem como seus mecanismos de ação, vêm sendo um dos maiores desafios para a química farmacêutica, bioquímica, toxicologia e a farmacologia (BRAZ-FILHO, 2010). Assim, a busca por novas moléculas com propriedades farmacológicas para o tratamento de doenças é uma área de interesse crescente de diversos grupos de pesquisa. Nesse sentido, é importante também conhecer os possíveis efeitos adversos das novas moléculas com potencialidade terapêutica.

Nesse contexto, o trabalho de tese intitulado **“Derivado semissintético do limoneno: toxicidade e propriedades antinoceptiva, anti-inflamatórias e centrais”** foi organizado em capítulos em formato de artigos científicos a serem submetidos a revistas nacionais e internacionais com ampla divulgação na comunidade científica e do pedido de registro de patente submetido junto ao Instituto Nacional de Propriedade Intelectual por meio do Núcleo Inovação Tecnológica.

Foram realizados testes em modelos experimentais já validados como suspensão pela cauda, nado forçado, crises eplépticas induzidas por pentilenotetrazol e picrotoxina, edema de pata induzido por agentes flogísticos e contorções induzidas por ácido acético. Além disso, houve um pedido de

depósito de registro de pedido de patente no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), uma vez que há uma necessidade crescente da transferência de tecnologia entre universidade e indústria com o objetivo de favorecer a construção de pontes que constitui as ligações entre os dois setores.