



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
MESTRADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maísa Barros Coêlho

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DO ÓXIDO DE ROSA EM MODELOS *IN SILICO*, *IN VITRO* E *IN VIVO*.

Teresina – PI

2025

Maísa Barros Coêlho

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DO ÓXIDO DE ROSA EM MODELOS *IN SILICO*, *IN VITRO* E *IN VIVO*.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGCF da Universidade Federal do Piauí – UFPI como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes

Teresina - PI

2025

**AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DO ÓXIDO DE ROSA EM MODELOS *IN SILICO*, *IN VITRO*
E *IN VIVO*.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGCF
da Universidade Federal do Piauí
– UFPI como requisito para obtenção do título de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes

Aprovada em 11 de setembro de 2025

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **LUCIANO DA SILVA LOPES**
Data: 03/10/2025 16:53:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof Dr Luciano da Silva Lopes (Orientador) Programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPI

Documento assinado digitalmente
 **MAURICIO PIRES DE MOURA DO AMARAL**
Data: 03/10/2025 15:36:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof Dr Maurício Pires de Moura do Amaral (Examinador Interno) Programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPI

Documento assinado digitalmente
 **LIVIA ALVES FILGUEIRAS**
Data: 03/10/2025 16:49:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof Dra Livia Alves Filgueiras (Examinador Externo) Programa de Pós-
Graduação em Biotecnologia – RENORBIO

Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco Divisão de
Representação da Informação

C672a Coêlho, Maísa Barros.
Avaliação da toxicidade do óxido de rosa em modelos *in silico*, *in vitro* e *in vivo* / Maísa Barros Coêlho. -- 2025.
61 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2025.
“Orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes”

1. Farmacologia. 2. Óxido de rosa - Toxicidade. 3. Produtos naturais. 4. Monoterpenos. I. Lopes, Luciano da Silva. II. Título.

CDD 615.1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**REITOR****Profª Dra. Nadir do Nascimento Nogueira****VICE-REITOR****Prof. Dr. Edmilson Miranda de Moura****PRÓ-REITOR DE ENSINO E PÓS-GRADUAÇÃO****Profa Dr Carlos Sait Pereira de Andrade****DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE****Prof. Dr. Arquimedes Cavalcante Cardoso****COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS****Prof. Dr. André Luís Menezes de Carvalho****VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS****Profª Dra. Marcilia Pinheiro da Costa**

AGRADECIMENTOS

À **Deus** por ser o meu sustento, minha força, minha torre forte, por me amar, incondicionalmente, pela sua infinita Graça e por ter me concedido a bênção desta defesa.

Aos meus pais, **Francisca Teresa Barros Coelho** e **Manoel Nascimento Coelho**, por todo amor, incentivo, força, dedicação e por acreditarem em mim.

Ao meu namorado **Kaio Ramos Lopes**, por me auxiliar nos momentos mais difíceis, por todo amor, incentivo, dedicação e por acreditar em mim.

Ao meu irmão **Manoel Nascimento Coelho Filho** por, sempre, está preocupado comigo, pelo seu incentivo, dedicação e amor.

À minha amiga **Carla Lorena Ramos**, por sempre torcer por mim e me apoiar.

Ao meu orientador **Prof Dr Luciano da Silva Lopes** pela confiança, por ter acreditado em mim, por todo apoio, compreensão, pelo seu incentivo, auxílio e força. Serei, eternamente, grata. O seu amor pela sua profissão é cativante.

Ao PPGCF por todo apoio e auxílio ao longo do mestrado.

Ao Núcleo de Tecnologia Farmacêutica, e aos seus funcionários pelo suporte técnico.

À Universidade Federal do Piauí pela oportunidade de crescimento e amadurecimento tanto nos âmbitos intelectual e pessoal, como no profissional.

Por fim, aprendi que a Graça de Deus me basta.

“Posso todas as coisas em Cristo que me fortalece.”

Filipenses 4:13

"Minha graça é suficiente para você, pois o meu poder se aperfeiçoa na fraqueza."

2 Coríntios 12:9

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DO ÓXIDO DE ROSA EM MODELOS *IN SILICO*, *IN VITRO* E *IN VIVO*. Maísa Barros Coêlho. Orientador: Luciano da Silva Lopes. Dissertação de Mestrado. Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências da Saúde. UFPI, 2025.

RESUMO

O óxido de rosa é um monoterpeneo que possui atividade anti-inflamatória e antioxidante. No entanto, não existem testes de toxicidade a cerca desse composto. Com isso, o estudo teve objetivo avaliar a toxicidade do Óxido de Rosa em modelos *in silico*, *in vivo* e *in vitro*. Para avaliação *in silico*, foram utilizadas as plataformas ADMETLab 3.0 e a SwissADME, nas quais o smile da substância foi adicionado e a partir disso, dados físico-químicos e de toxicidade foram coletados. Para avaliação *in vivo* da toxicidade em larvas de *Zophobas morio*, a análise foi feita com diluição da substância para obtenção das doses estabelecidas que foram administradas na hemocele do tenébrio. Na avaliação *in vitro*, no teste de hemólise foram utilizados eritrócitos de *Canis lupus familiaris*, com análise em triplicata e quantificada a presença de hemoglobina. Ademais, foi realizado bioensaio de letalidade de *Artemia salina*, para avaliar a toxicidade do óxido de rosa, conforme metodologia de Batista *et al.* No que diz respeito aos resultados, conclui-se que o Óxido de Rosa de acordo com o estudo *in silico*, não apresenta mutagenicidade, nem carcinogenicidade, classificando-se na categoria II no que diz respeito à Toxicidade Oral Aguda, apresentando média toxicidade e um bom perfil de segurança. No que se refere ao estudo *in vivo* realizado com larvas de *Zophobas morio*, infere-se que o Óxido de Rosa apresentou baixa toxicidade no teor de melanização, bem como na taxa de sobrevivência. Outrossim, o composto analisado não apresentou atividade hemolítica considerável no teste *in vitro*. No que diz respeito ao teste de *Artemia Salina*, o óxido de rosa não apresentou efeitos letais significativos, indicando ausência de toxicidade aguda. Assim sendo, conclui-se que o Óxido de Rosa puro é um possível candidato a fármaco promissor no futuro, pois possui baixa toxicidade e um bom perfil de segurança.

Palavras-chaves: Produtos Naturais; Monoterpenos; Testes de Toxicidade.

ASSESSMENT OF ROSE OXIDE TOXICITY IN SILICO, IN VITRO AND IN VIVO

MODELS. Máisa Barros Coêlho. Advisor: Luciano da Silva Lopes. Master's Dissertation. Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences. Center of Health Sciences. UFPI, 2025.

ABSTRACT

Rose oxide is a monoterpene with anti-inflammatory and antioxidant activity. However, there are no toxicity tests for this compound. Therefore, the study aimed to evaluate the toxicity of rose oxide in in silico, in vivo, and in vitro models. For the in silico evaluation, the ADMETLab 3.0 and SwissADME platforms were used, to which the substance's smile was added. From this, physicochemical and toxicity data were collected. For the in vivo toxicity evaluation in *Zophobas morio* larvae, the analysis was performed by diluting the substance to obtain the established doses that were administered into the mealworm hemocoel. In the in vitro hemolysis test, *Canis lupus familiaris* erythrocytes were used, analyzed in triplicate, and the presence of hemoglobin was quantified. Furthermore, a lethality bioassay was performed on *Artemia salina* to evaluate the toxicity of rose oxide, according to the methodology of Batista et al. The results concluded that rose oxide, according to the in silico study, is neither mutagenic nor carcinogenic, classifying it as Category II for Acute Oral Toxicity, exhibiting moderate toxicity and a good safety profile. Regarding the in vivo study conducted with *Zophobas morio* larvae, it was inferred that rose oxide presented low toxicity in terms of melanization level and survival rate. Furthermore, the compound analyzed did not exhibit significant hemolytic activity in the in vitro test. Regarding the *Artemia Salina* test, rose oxide did not exhibit significant lethal effects, indicating the absence of acute toxicity. Therefore, it is concluded that pure rose oxide is a potential promising drug candidate in the future, as it has low toxicity and a good safety profile.

Keywords: Natural Products; Monoterpenes; Toxicity Tests.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Formação das classes de metabólitos secundários (alcalóides, terpenos e fenilpropanoides) originários do metabolito primário das plantas.

Figura 2: Estruturas químicas de monoterpenos representativos.

Figura 3: Estrutura molecular do óxido de rosas. A) Estrutura molecular 2D. B) Estrutura molecular 3D.

Figura 4: *Rosa damascena* utilizada na produção do Óleo essencial Óxido de Rosas.

Figura 5: Composição do Óleo essencial de Óxido de Rosas determinada por Cromatografia Gasosa-espectrometria de massas.

Figura 6: Mecanismo de Ação e Toxicidade dos Digitálicos.

Figura 7: Gráfico radar obtido através do ADMETlab 3.0 que evidencia propriedades físico-químicas do Óxido de Rosa e os limites de cada propriedade.

Figura 8: Ciclo de vida da Larva de *Zophobas morio*.

Figura 9: Avaliação da toxicidade *in vivo* do Óxido de Rosas através do teor de melanina em larvas de *Zophobas morio*

Figura 10- Percentual de sobrevivência de larvas de *Zophobas morio* expostas a diferentes doses de Óxido de rosas através de teste de toxicidade *in vivo*.

Figura 11: Microcrustáceo *Artemia salina* após o teste com ocular de 40X no microscópio óptico.

Figura 12: Atividade hemolítica do Óxido de Rosa Puro.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Intoxicações exógenas no Brasil nos anos de 2014-2024	24
Tabela 2: Interpretação das faixas de valores apresentadas pelo ADMETLab 3.0 para propriedades de Toxicidade	30
Tabela 3: Propriedades físico-químicas do Óxido de Rosa.	37
Tabela 4: Propriedades físico-químicas do Óxido de Rosa por meio de diferentes softwares.	38
Tabela 5: Análise da Toxicidade <i>in silico</i> do Óxido de Rosa através do programa computacional ADMETlab 3.0.	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADME- ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLIZAÇÃO, EXCREÇÃO

**ADMET- ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLIZAÇÃO, EXCREÇÃO E
TOXICIDADE**

**ADME-Tox- ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLIZAÇÃO, EXCREÇÃO E
TOXICIDADE**

LCC- LÍQUIDO DA CASCA DA CASTANHA DO CAJU

OE- OLEO ESSENCIAL

OR- ÓXIDO DE ROSA

ROS- ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

SNC- SISTEMA NERVOSO CENTRAL

TOA- TOXICIDADE ORAL AGUDA

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	11
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	CLASSE DE PRODUTOS NATURAIS: MONOTERPENOS	13
2.2	ÓXIDO DE ROSA	18
2.3	TOXICIDADE DOS PRODUTOS NATURAIS	21
2.4	EPIDEMIOLOGIA DE INTOXICAÇÕES COM PRODUTOS NATURAIS	23
2.5	IMPORTÂNCIA DO USO DE FERRAMENTAS <i>IN SILICO</i>	25
3.	OBJETIVOS	27
3.1	OBJETIVO GERAL	27
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4.	METODOLOGIA.....	28
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
6.	CONCLUSÃO.....	52
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Desde os tempos mais remotos, produtos naturais de origem animal e vegetal são primordiais para a saúde humana. O escrito mais antigo do uso de plantas medicinais é a obra *Pen Ts'ao*, escrita por Shen Nung, que remonta a 2800 a.C. Dentre os povos mais remotos, destacam-se os indígenas que conquistaram no decurso do tempo, conhecimentos sobre os produtos naturais, constituindo descobertas importantes de diversas substâncias tóxicas e medicamentosas. As descobertas deste povo trouxeram contribuições importantes para o desenvolvimento da pesquisa em produtos naturais (Brasil, 2012; Parasuraman *et al.*, 2014).

Neste âmbito, ressalta-se que grande parte dos medicamentos disponíveis no mercado, muitas vezes não são eficazes e expressam considerável toxicidade, sendo necessária, em algumas circunstâncias, a realização de modulações para potencializar os respectivos efeitos terapêuticos, cessando os efeitos adversos. No que diz respeito às plantas, infere-se que as mesmas produzem uma grande pluralidade de metabólitos secundários que possuem como objetivo garantir proteção das mesmas, gerando consideráveis efeitos tóxicos (Feitosa, *et al.*, 2016).

Dentro desse contexto, destacam-se os monoterpenos que são os principais ingredientes ativos dos óleos essenciais com diversas atividades biológicas, como efeitos anticancerígenos, antimicrobianos, antioxidantes, antivirais, analgésicos e antiinflamatórios (Aumeeruddy-elalfi *et al.*, 2018). O limoneno e o álcool perílico, por exemplo, possuem propriedades que impedem o desenvolvimento de câncer e restringem a reprodução de células cancerígenas. Os monoterpenos 1,8-cineol, borneol, cânfora e α -/ β -tujona, que são os componentes-chave de *Salvia officinalis* L., desempenham um papel crucial na atividade anti-inflamatória observada na infusão de sálvia em fibroblastos gengivais humanos (Ehrnhöfer-ressler *et al.*, 2013).

Os monoterpenos são metabólitos secundários das plantas formados por duas unidades de isopreno (C₅H₈), e são constituintes básicos voláteis de óleos essenciais aromáticos, constituindo 90 % dos óleos essenciais. Posto isso, destaca-se o óxido de rosa (OR) que é um monoterpeno, classificado como um composto heterocíclico, incluindo o anel de seis membros com um átomo de oxigênio ao lado de nenhum anel e uma ligação dupla na estrutura do pirano. Este é encontrado, naturalmente, em diversos óleos essenciais, como na rosa búlgara, óleo de gerânio e rosa damasco. Em virtude de sua aplicabilidade no setor

comercial, têm sido conduzidas numerosas pesquisas para avaliar a eficácia do óxido de rosa no contexto da fabricação de aromatizantes (Nonato *et al.*, 2012).

Dentro desse contexto, vale ressaltar que já foi comprovado que o OR possui atividade anti-inflamatória relacionada com a sua capacidade de inibir a produção de IL-1 β e a migração de leucócitos. Também há relato na literatura sobre os efeitos antinociceptivos do OR ao reduzir as amplitudes pico-a-pico dos potenciais de ação compostos através de fibras do nervo ciático de rã (Ohtsubo *et al.*, 2015).

Visto que o óxido de rosa possui bastantes efeitos promissores tanto na farmacologia, bem como na produção de aromas, notou-se que não há relatos sobre a toxicidade dessa substância, fazendo-se necessária a realização de pesquisas científicas, abrangendo testes de modelos de toxicidade geral *in silico*, *in vitro* e *in vivo*.

. O objetivo deste estudo foi investigar a toxicidade do OR, averiguando, com isso, o perfil de segurança do composto, utilizando métodos de estudo *in silico*, *in vitro*, e *in vivo*, uma vez que se notou a carência de estudos que contemplem a toxicidade desta substância. Portanto, verificou-se a necessidade de desenvolver este trabalho a fim de explicar sua atividade toxicológica e possíveis mecanismos envolvidos nessa atividade, no qual o estudo *in silico* se constitui como estudo estratégico, pois o mesmo não utiliza animais e demanda pouco tempo, o *in vitro* utiliza menos substância de teste, bem como, também, não utiliza animais e o *in vivo* foi realizado com larvas de *Zophobas morio*, Tenebrio Gigante, constituindo um estudo alternativo de toxicidade.

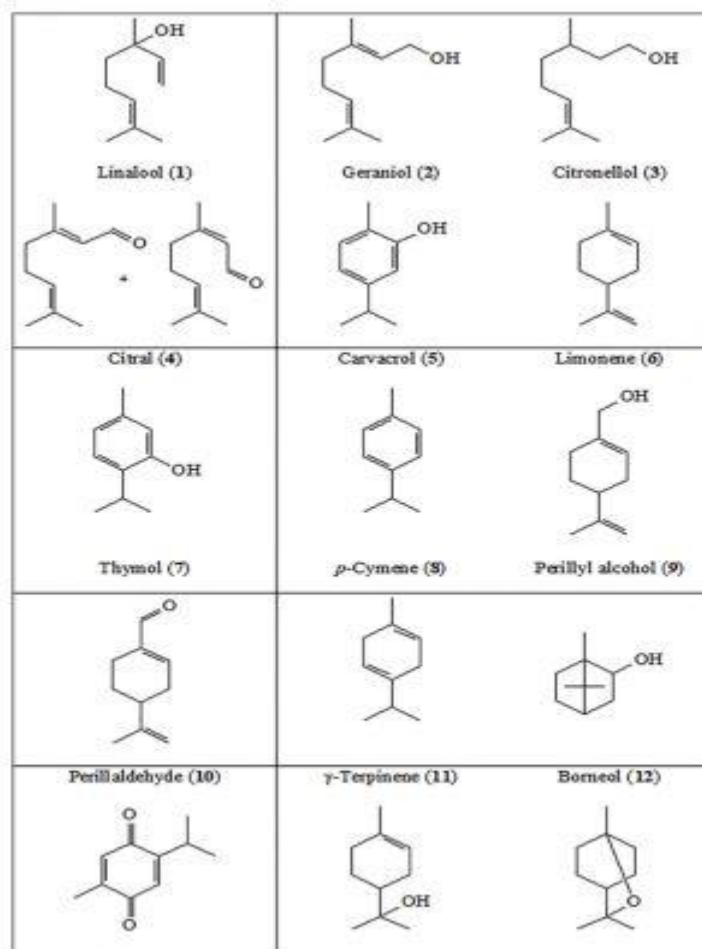
Fonte: (Adaptado de Almeida 2017).

Dentre os metabólicos secundários vegetais, os terpenoides, substâncias cuja a origem biossintética derivam de unidades do isopreno que se unem através de ligações cabeça-cauda por duas vias biossintéticas. A estrutura básica dos terpenos 35 consiste em um esqueleto carbônico representado por (C₅H₈) e são classificados como hemiterpenos (C₅), monoterpenos (C₁₀), sesquiterpenos (C₁₅), diterpenos (C₂₀), sesterterpenos (C₂₅), triterpenos (C₃₀) e tetraterpenes (C₄₀). Os terpenos, também são chamados de terpenoides ou isoprenoides, constituem a maior classe de produtos naturais com mais de 55.000 compostos conhecidos (Chang *et al.*, 2010)

Os monoterpenos são uma importante categoria de produtos naturais com sabor e odor acentuados e que contêm muitas moléculas que apresentam atividade biológica, incluindo antimicrobiana, e aplicações na indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia. (Feltran *et al.*, 2014). Também foi reconhecido que os monoterpenos estimulam um aumento de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10. De fato, os monoterpenos têm se tornado objeto de interesse em relação ao desenvolvimento de analgésicos e anti-inflamatórios com um número crescente de novos pedidos de patentes (Quintans *et al.*, 2019).

Algumas estruturas químicas de monoterpenos representativos são apresentadas na Figura 2.

Figura 2: Estruturas químicas de monoterpenos representativos.



Fonte: Quintans *et al.*, (2019)

Apesar das substâncias naturais trazerem benefícios, muitas delas contêm metabólitos como os glicoalcaloides, capazes de produzir significativos efeitos tóxicos em organismos vivos. Assim sendo, vários métodos de estudo têm sido utilizados para avaliar a toxicidade das substâncias, como os modelos *in silico* que são rápidos, e, frequentemente, são baseados em biorreguladores humanos (Srinivas *et al.*, 2014).

Na medicina popular, assim como na terapêutica, plantas contendo derivados terpênicos têm sido usados como tranquilizantes, sedativos e anticonvulsivantes. Muitos óleos voláteis possuem uma grande variedade de atividades farmacológicas, tais como anticonvulsivante, ansiolítica e antinociceptiva (Passos *et al.*, 2009). Inúmeros derivados monoterpênicos têm demonstrado atividades sobre o SNC incluindo sedativa, antinociceptiva e antidepressiva (Lee; Bae, 2017).

Muitos compostos desta classe de metabólitos secundários são amplamente empregados no setor industrial como fragrâncias, aromatizantes, especiarias e também são utilizados em produtos de perfumaria e cosméticos, bem como aditivos alimentares. Na indústria farmacêutica, além de serem utilizados como excipientes para melhorar a penetração na pele, eles também são apontados como princípios ativos de medicamentos. O crescente interesse na aplicação clínica destes compostos é atribuído à gama de propriedades biológicas de terpenos, tais como efeito antitumoral, antifúngico, antimicrobiano, antiviral, antihiperlipidêmico e atividades antiparasitárias (Paduch *et al.*, 2007).

Concomitante a isso, as características químicas, propriedades farmacológicas e toxicológicas dos monoterpenos têm despertado interesse de pesquisadores, laboratórios e empresas farmacêuticas, devido aos seus efeitos promissores (El-Seedi *et al.*, 2012).

Em suma, os monoterpenos são voláteis e compõem a base dos óleos essenciais aromáticos, de maneira a constituir 90 % dos óleos essenciais, constituindo uma gama de estruturas e atividades biológicas, tais como: atividade antimicrobiana, bradicardia, hipotensão, ações sedativas, hipnóticas, hipotérmicas, vasorrelaxantes e atividade antinociceptiva (Camargo; Vasconcelos, 2014).

Conforme definição da International Standard Organization (ISO), óleos voláteis são produtos obtidos de partes de plantas por meio de destilação por arraste com vapor d'água ou pela compressão dos pericarpos de frutos cítricos. São misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, líquidas, de aparência oleosa em temperatura ambiente, geralmente de aroma agradável e intenso, características que permitem serem denominados também de óleos essenciais ou essências. Numerosos compostos orgânicos (aproximadamente de 20 a 60), como hidrocarbonetos, álcoois, cetonas, aldeídos, éteres, óxidos, ésteres, peróxidos, furanos, ácidos orgânicos, lactonas, cumarinas, são encontrados nos óleos essenciais (OEs) em diferentes concentrações (Simões; Spitzer, 2001).

Devido à presença de monoterpenos em sua composição, atividades terapêuticas têm sido relatadas para os óleos essenciais de várias espécies vegetais. Esses compostos são conhecidos, junto a outros fitoquímicos, por possuírem atividade protetora contra doenças. Sendo assim, seus efeitos farmacológicos são de grande interesse e estão sendo explorados extensivamente, além de serem usados em cosméticos e preparações farmacêuticas (Sobral *et al.*, 2014).

Nesse contexto, o Óxido de rosa, importante constituinte do óleo essencial de muitas plantas aromáticas, apresenta várias propriedades farmacológicas, como efeitos antioxidantes, antibacterianos e anti-HIV, sendo uma das moléculas mais comumente utilizadas pelas

indústrias de sabor e fragrância (Nasri *et al.*, 2016).

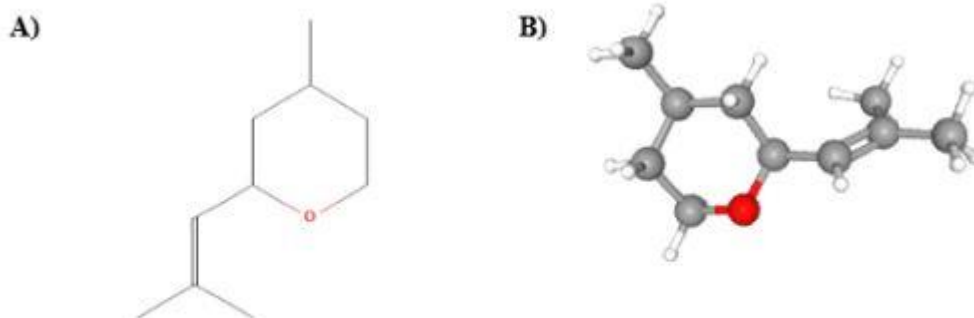
2.2 ÓXIDO DE ROSA

As rosas são, geralmente, usadas para fazer vinho, chá e doces (Ye, Hu, Chen, & Gao, 2015). Além disso, as rosas têm sido usadas como medicamentos tradicionais chineses para tratar diversas doenças desde os tempos remotos, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, melhorando a circulação sanguínea, aliviando a depressão e regulação do sistema endócrino (Nonato *et al.*, 2012). As pesquisas mais relevantes em *Rosa damascena* têm se concentrado na extração e aproveitamento de óleos essenciais.

O óxido de rosa, (4-metil-2- (2-metilprop-1-enil) oxano) conforme representado na figura 3, é um monoterpreno e é uma fragrância encontrada em rosas como a rosa búlgara, gerânio, damasco rosa, *Eucalyptus citriodora* e *Dracocephalum heterophyllum* (Kuiate; Bessiére; Zollo, 2002). O óxido de rosa pode ser produzido industrialmente com base na foto-oxigenação do citrônolol (Alsters *et al.*, 2010).

O óxido de rosa é um composto heterocíclico, incluindo o anel de seis membros com um átomo de oxigênio ao lado de nenhum anel e uma ligação dupla na estrutura do pirano. Estudos evidenciam que o óxido de rosa possui atividade anti-inflamatória relacionada à sua capacidade de inibir a produção de IL-1 (Nonato *et al.*, 2012). O OR foi isolado pela primeira vez do óleo de rosa e posteriormente também foram encontrados nos óleos essenciais de *Geranium bourbon* e *Eucalyptus citriodora* (Taneja *et al.*, 2005). A estrutura do óxido de rosa é explanada na Figura 3.

Figura 3: Estrutura molecular do óxido de rosas. A) Estrutura molecular 2D. B) Estrutura molecular 3D.



FONTE: (PUBCHEM, 2024).

Estudos sugerem que o OR apresenta várias propriedades farmacológicas, como efeitos antioxidantes, antibacterianos e anti-HIV. A *Rosa damascena* é característica do Irã e os compostos mais importantes do óleo de rosas são β -citronelol, nonadecano, geraniol, eugenol, heneicosano e fenóis como o eugenol. Devido aos efeitos promissores do OR no setor comercial, têm sido realizadas inúmeras pesquisas para avaliar a aplicabilidade do óxido de rosa na fabricação de aromatizantes. (Nasri *et al.*, 2016).

Condições climáticas específicas são necessárias para produzir óleo essencial de alta qualidade. A qualidade do óleo essencial e o rendimento de flores de *R. damascena* são configuradas de acordo com a origem geográfica, pelas condições do clima, práticas agrícolas e pelo método de extração. Vale ressaltar que alguns fatores como a concentração de etanol e o período de armazenamento, podem afetar compostos-chave no óleo. O método de identificação do óleo essencial mais utilizado é o de cromatografia gasosa com espectrometria de massa (GC–MS). Entretanto, na atualidade, não existem relatos das atividades toxicológicas do óxido de rosas, se fazendo necessária a realização de testes de modelos *in silico* e *in vitro* de toxicidade (Nonato *et al.*, 2012).

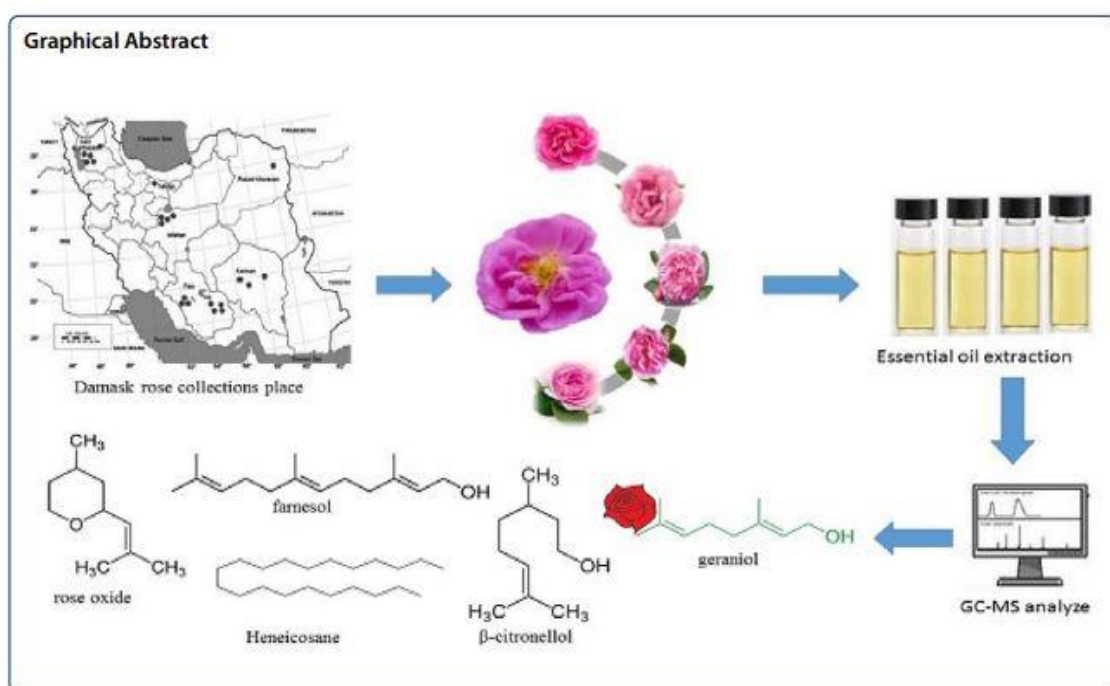
Alguns estudos se destacam pelos seus resultados que relatam sobre as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas do óxido de rosa, como, por exemplo, o estudo realizado por Matias Nascimento Maia *et al.*, (2021) que indicou que este monoterpene pode ser usado por via oral, uma vez que apresenta boa absorção intestinal, bem como propriedades farmacológicas e toxicológicas que podem ser semelhantes às de compostos farmacológicos (metabolismo hepático regular e baixa toxicidade). O tratamento com 50 mg/kg de óxido de rosa foi capaz de diminuir o tempo de imobilidade de animais não afetados pelo teste de nado forçado e pelo teste de suspensão pela cauda e não foi capaz de alterar a atividade motora do campo aberto e do teste rota-rod, sugerindo modulação e atividade antidepressiva. Nesse mesmo estudo, dados de docking sugeriram que o óxido de rosa pode se ligar aos receptores na via serotoninérgica, sugerindo, com isso, que o óxido de rosa possui atividade antidepressiva, modulando a via serotoninérgica.

Figura 4: *Rosa damascena* utilizada na produção do Óleo essencial Óxido de Rosas.



Fonte: (L'Aromathérapie Exactement *et al.*, 2014).

Figura 5: Composição do Óleo essencial de Óxido de Rosas determinada por Cromatografia Gasosa-espectrometria de massas.



Fonte: (Omidi *et al.*, 2022).

2.3 TOXICIDADE DOS PRODUTOS NATURAIS

As plantas produzem uma vasta diversidade de metabólitos secundários que com frequência estão relacionados a mecanismos de proteção da planta contra predadores. Os metabólitos, também, podem apresentar potencial de ação farmacológica em humanos. Entretanto, muitas espécies podem ser tóxicas, gerando efeitos prejudiciais ao homem e aos animais. Com isso, existem vários fatores relacionados à toxicidade apresentada por uma espécie vegetal como: planta, indivíduo, questões ambientais e ao modo de exposição (Campos *et al.*, 2016).

Assim sendo, a análise do potencial citotóxico, genotóxico e toxicológico dos produtos naturais deve ser elucidada para prevenção e controle dos possíveis riscos à saúde da população, visto que há uma necessidade crescente de estudos sobre os produtos naturais. Como consequência, ocorrerão menos efeitos adversos e colaterais, além de estabelecer segurança aos usuários (Galucio *et al.*, 2021).

A toxicidade pode ser analisada com vários métodos usando modelos *in vitro*, *in vivo*, e *in silico*. Os métodos de cultura de células *in vitro* que são usados para determinar danos mitocondriais, espécies reativas de oxigênio, como o ensaio de MTT, hemólise, assim como estudos *in vivo* são realizados usando vários modelos animais envolvendo peixe zebra, roedores. As ferramentas *in silico* em que são utilizados softwares para prever com simulações computacionais como farmacocinética, farmacodinâmica, resposta de dose e tempo. Esses estudos são utilizados para avaliar a toxicidade (Pagar *et al.*, 2022).

As terapias com fitoterápicos são bastante populares. Comparando, a realização dos estudos toxicológicos em terapias tradicionais com os mesmos estudos em terapias com fitoterápicos, infere-se que os últimos não são realizados com frequência. Assim sendo, potenciais riscos tóxicos são inerentes. As ervas podem induzir nefrotoxicidade por indução de apoptose. Em suma, infere-se que fatores bióticos (animais, microrganismos) ou abióticos (fatores ambientais), os produtos naturais produzem grande quantidade de compostos secundários que, através da inalação, ingestão ou contato, podem causar níveis consideráveis de toxicidade para o ser humano (João; Raga, 2016).

Dentro desse contexto, destaca-se um exemplo da utilização de plantas tóxicas na descoberta de novos medicamentos que foi o desenvolvimento dos bloqueadores neuromusculares a partir do curare. Segundo Viegas Junior *et al.*, 2006), os trabalhos com o curare deram início aos estudos sobre a relação entre estrutura química e atividade biológica. Os curares são extratos obtidos de diversas espécies de *Strychnos* e *Chondodendron* utilizadas pelos índios, para envenenar flechas para caça e pesca (Viegas Junior *et al.*, 2006).

Assim sendo, infere-se que outro destaque é a digoxina (C₄₁H₆₄O₁₄) representada na figura 6 que é um glicosídeo da classe dos digitálicos, derivado da espécie vegetal *Digitalis lanata*, utilizado no tratamento de falência cardíaca congestiva e fibrilação atrial. Os digitálicos possuem toxicidade considerável e seus efeitos tóxicos estão entre os efeitos colaterais mais prevalentes encontrados pelos médicos, pois os mesmos possuem uma janela terapêutica muito estreita (Lu *et al.*, 2014). A digoxina exerce seu efeito inotrópico positivo através da inibição da bomba de Na⁺/K⁺ nos miócitos cardíacos.

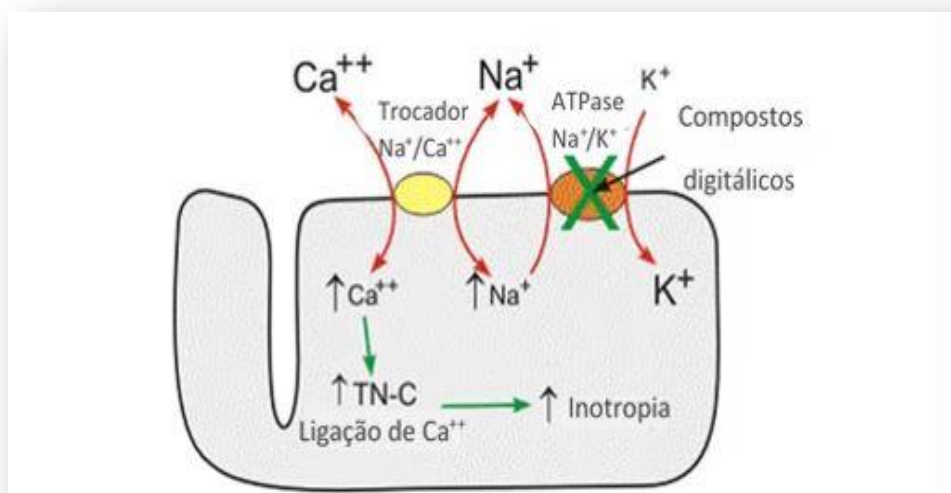
Assim sendo, esse fármaco liga-se na porção extracelular da subunidade da Na^+/K^+ -ATPase, inibindo-a.

Essa alteração modifica as concentrações de Na^+ , gerando um aumento de Ca^{++} , provavelmente, decorrente dos depósitos intracelulares. O excesso de cálcio resulta em um aumento da tensão de contração cardíaca. Vale frisar que o nó sinusal sofrerá alteração em doses elevadas de digoxina. Em ocasiões, em que a excreção desse fármaco pelos rins é impedida, os quadros de intoxicação são exacerbados. Vale ressaltar que a concentração desse fármaco no soro depende das interações com outras medicações, da dose administrada e das condições de saúde do paciente e que doses tóxicas de digoxina podem ocasionar arritmias graves e fatais (Souza *et al.*, 2015).

Diante do exposto acima, evidencia-se que a segurança no uso das plantas medicinais deve ser garantida através de pesquisas científicas e farmacovigilância. Assim sendo, reconhecem-se a importância e a realização de maiores demandas de estudos toxicológicos e farmacológicos de produtos naturais, com o objetivo de encontrar soluções terapêuticas seguras e eficazes para o tratamento de várias doenças (Kim *et al.*, 2015).

Grande variedade de plantas é rica em uma gama de monoterpenos. A maioria dessas plantas é reconhecida como segura, mas uma superdose de seus óleos essenciais pode ser prejudicial aos seres humanos. O uso irracional dessas plantas pode causar reações alérgicas ou acidentes médicos. Mulheres grávidas devem ter prudência ao utilizar plantas, pois alguns terpenos apresentam toxicidade teratogênica ou podem causar alterações nos órgãos reprodutivos. Os óleos essenciais possuem qualidades aromáticas notáveis, porém, o uso frequente desses óleos ou a utilização dos mesmos em concentrações altas pode ser prejudicial ao organismo. (Surendran *et al.*, 2021).

Figura 6: Mecanismo de Ação e Toxicidade dos Digitálicos.



2.4 EPIDEMIOLOGIA DE INTOXICAÇÕES COM PRODUTOS NATURAIS

Entende-se que intoxicação é o resultado da contaminação de um ser vivo por uma substância química, excluindo as reações imunológicas, como alergias, e infecções. Assim sendo, para que ocorra intoxicação, precisa-se de três fatores: substância, vítima em potencial e situação desfavorável.

No Brasil, são registrados, com frequência, milhares de casos de intoxicação, sejam pela ingestão de alimentos contaminados, medicamentos, produtos de limpeza doméstica, uso de agrotóxicos, de uso veterinário e outras substâncias (Oliveira, 2014).

Dentro desse contexto, infere-se que existe certa mentalidade dentro da população brasileira que o uso de plantas no tratamento de doenças é seguro, eficaz e barato. Vale ressaltar que, frequentemente, a intervenção com o uso de plantas ocorre, concomitantemente, ao uso com medicamentos convencionais no tratamento de doenças crônicas. O uso de plantas na terapêutica e na alimentação deve ser realizado com plantas conhecidas, corretamente identificadas, a fim de evitar quadros de intoxicações (Colombo *et al.*, 2010).

As espécies tóxicas produzem metabólitos secundários que uma vez inalados, ou ingeridos podem causar alterações patológicas em homens e animais, podendo desencadear graves distúrbios no organismo. Com o intuito de controlar e notificar a ocorrência de intoxicações por plantas foi criado em 1998, o Programa Nacional de Informações sobre Plantas Tóxicas, inserido no Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas (SINITOX). O quadro sintomatológico dentro do contexto das intoxicações são distúrbios gastrintestinais como vômitos, náuseas e diarreias oriundos da irritação das membranas mucosas. O primeiro efeito na maioria dos casos é a vasoconstrição, podendo suceder, também, alucinações, convulsões, bem como também distúrbios cutâneos e mucosos (Oga *et al.*, 2008).

O quadro de intoxicações pode ser classificado como agudo ou crônico. O quadro agudo, geralmente ocorre após contato único com o agente exógeno, caracterizando quadros acidentais, ou de maneira intencional como nas tentativas de aborto e suicídio. A intoxicação crônica ocorre por exposição contínua ao agente tóxico, como por exemplo, na doença do tabaco verde, a intoxicação ocorre devido a absorção da nicotina por meio da pele durante a colheita (Riquinho & Hennington, 2012). Portanto, as espécies mais citadas em casos de intoxicação acidental são: *Dieffenbachia picta* Schott (comigoninguém-pode), seguida de *Fleurya aestuans* L.(urtiga), *Copaifera sp.*(copaíba) e *Papaver sp.* (papoula). (Campos, 2016).

Segue abaixo a Tabela 1 que explana o quadro de Intoxicações exógenas no Brasil nos anos de 2014-2024.

Tabela 1: Intoxicações exógenas no Brasil nos anos de 2014-2024.

Variáveis Predominantes	Notificações	Porcentagem
Faixa Idade (20-39 anos)	704827	43,07%
Região Sudeste	774.892	47,35%
Medicamento	847.117	51,76%
Suicídio	743.359	45,42%

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), 2025.

Ao se realizar pesquisa através da plataforma eletrônica do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) nos anos de 2014-2024, identificou-se que a faixa com maior número de notificações foi a compreendida entre 20-39 anos (704827/ 43,07%), seguida da faixa 40-59 anos (315230 / 19,26%). Um resultado semelhante pode ser visto no estudo de Miranda *et al.*, (2021), onde a intoxicação por plantas tóxicas prevalece em pessoas na faixa etária entre 20 e 39 anos, o que corrobora com os achados dessa pesquisa.

A partir desse contexto, um dos principais fatores de intoxicações por plantas é o desconhecimento das espécies vegetais tóxicas, além de contato acidental, uso recreacional de algumas espécies, na alimentação, bem como alucinógenos e medicinais (Bochner *et al.*, 2017). Quanto à estratificação por região de notificação, os achados dessa pesquisa evidenciaram que indivíduos da região sudeste (774.892 / 47,35%) correspondiam ao maior número de notificações, o que se pode afirmar que de acordo com Oliveira *et al.*,(2003), apesar de intoxicações causadas por plantas serem raras e o número total de ocorrências registradas serem baixo, os dados estatísticos devem ser analisados com cautela, pois muitos casos não são registrados e nem notificados.

Dentro desse panorama, o período total estudado mostrou a região Sudeste como maior região de prevalência, seguida da Nordeste (356.051/21,75%). Desse modo, é necessário ter em vista que os Centros de Informação e Assistência Toxicológica estão concentrados no Sudeste, principalmente no estado de São Paulo que conta com 10 centros, corroborando para o registro das ocorrências e favorecendo a subnotificação nas demais regiões. Ademais, outro fator determinante para esse número no Nordeste é o difícil acesso aos centros de saúde, provocando o uso de plantas em práticas terapêuticas sem o conhecimento do perfil tóxico das espécies.

Ao se analisar os agentes causadores das intoxicações, infere-se que dentre os agentes tóxicos causadores das notificações no período entre 2014-2024, referente a todas as regiões do país, os mais

prevalentes foram: Medicamento (847.117/ 51,76%); Drogas de Abuso (206.354/ 12,61%); Ign/ Branco (142.765/ 8,72%); Alimento e Bebida (93651/ 5, 72%). Ademais, plantas tóxicas aparecem na 13ª posição. Com isso, examina-se que os medicamentos representam a maior causa de intoxicações exógenas no Brasil durante o período de 2014-2024, mesmo sendo utilizados na terapêutica das patologias, eles, também, possuem seus efeitos deletérios quando utilizados de forma excessiva, irracional, ou devido a alergias desenvolvidas pelos pacientes (Xavier La *et al.*, 2017). O contexto de intoxicação medicamentosa no Brasil ocorre como a resposta do uso padrão dos medicamentos, juntamente com mazelas sociais, tais como: desigualdades sociais, desemprego e tentativas de suicídio (Mota Dm *et al.*, 2012).

Por fim, analisa-se a distribuição do número de casos notificados de intoxicações por plantas no Brasil no período de 2014 a 2024 por circunstância. Assim sendo, percebe-se que a circunstância de intoxicação exógena de maior prevalência durante esse período foi tentativa de suicídio (743.359/ 45,42%), seguido de causas acidentais (262.695 / 16,05%) e de situações de abuso (215.461/13,16%). Intoxicações por parte das plantas ficou na 11ª posição, classificando-se como circunstância ambiental. Em face do exposto, a análise de Bochner (2006) afirma que a utilização dessas plantas é comum em locais públicos como praças, canteiros, pátios, jardins de escolas, etc; circunstância esta que dependendo da idade da população frequentadora pode colaborar com quadros de intoxicação através da ingestão ou contato com alguma espécie tóxica. A solução para este problema, segundo o autor é realizar a conscientização da população por meio de placas de alertas que representam o perigo iminente de intoxicação por parte destas espécies, além de atividades educativas que informem toda a população como um todo, principalmente, a fração mais fragil da sociedade representada pelas crianças e idosos.

2.5 IMPORTÂNCIA DO USO DE FERRAMENTAS *IN SILICO*

No desenvolvimento de novos fármacos são fundamentais as realizações da fase farmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica. A fase farmacêutica relaciona-se à escolha da melhor forma farmacêutica que pode ser sólida, semissólida, líquida ou gás, bem como à via de administração dos fármacos. A fase farmacocinética se resume à quatro etapas: Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME). A avaliação toxicológica de candidatos a novos fármacos, também, está inclusa no estudo da fase farmacocinética. A fase farmacodinâmica relaciona-se à interação fármaco-macromolécula. Os estudos toxicológicos na análise dos candidatos a fármacos envolvem análise de aspectos mutagênicos, efeitos irritantes, teratogênicos carcinogenicidade, entre outros. Nos dias atuais, para complementar a avaliação toxicológica de candidatos a fármacos, a indústria farmacêutica e centros de pesquisa realizam screening (avaliação) de seus compostos *in silico*, ou seja, com o auxílio de estudos computacionais (Valerio, 2009).

O termo “toxicidade *in silico*” refere-se a experimentos computacionais, ou ainda análise científica de dados de substâncias químicas através de ferramentas computacionais que realizam a predição de possível toxicidade. Dentro desse contexto, infere-se que as falhas em estudos clínicos

decorrentes de problemas relacionados à farmacocinética e biodisponibilidade de compostos diminuíram significativamente nos últimos anos devido aos esforços e progressos consideráveis em estudos pré-clínicos para a previsão do comportamento de moléculas no organismo humano. Com o rápido desenvolvimento da informática, a tecnologia *in silico* tem sido amplamente utilizada para avaliar propriedades relevantes de fármacos na fase pré-clínica (Wu *et al.*, 2016).

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”. A predição de propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) por meio de softwares online tem sido utilizada em estudos recentes de novos compostos (Gholampour *et al.*, 2021).

As propriedades farmacocinéticas, bem como a análise de toxicidade, são as principais razões para fundamentar o processo de desenvolvimento de candidatos a fármacos. Assim sendo, existe uma necessidade crescente de métodos de rastreio robustos para fornecer informações sobre as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADME-Tox) dos compostos (Jones *et al.*, 2015). Os modelos ADME-Tox *in silico*, quando comparados com os ensaios experimentais tradicionais, possuem maior efetividade para atender as enormes demandas de triagem de larga escala de novas moléculas. Soma-se a isso, o fato de que os ensaios *in vitro* e *in vivo* apresentam desvantagens que limitam o seu uso em larga escala: são complexos e dependem de larga escala de tempo, além de infraestrutura adequada, como laboratórios equipados e qualidade de reagentes e vidrarias. Ademais, necessita de profissionais qualificados (Oprea, 2002).

O objetivo final da modelagem *in silico* das propriedades ADMET é predizer o comportamento da disposição *in vivo* de moléculas de drogas potenciais no corpo humano, reunindo todos os processos cinéticos em um modelo inclusivo. Os indicadores físico-químicos são usados durante o início do desenvolvimento de fármacos por fornecerem informações que se relacionam com as principais propriedades que afetam as funções biológicas. Em suma, infere-se que antes de serem usadas para fins terapêuticos, as substâncias precisam passar por testes de toxicidade. Os ensaios toxicológicos acrescentam informações para garantir a devida segurança na aplicação dos fármacos, pois os mesmos elucidam os limites de concentração dos fármacos na ingestão dos mesmos, bem como os possíveis efeitos colaterais após sua administração. Dentro desse contexto, infere-se que a utilização de ferramentas *in silico* se constitui como estudos estratégicos, pois o mesmo não utiliza animais, demanda pouco tempo, não sendo dependioso de infraestrutura como os demais estudos (Moura *et al.*, 2012).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a toxicidade em modelos *in silico*, *in vitro* e *in vivo* do Óxido de Rosa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma avaliação teórica pelas plataformas ADMETlab 3.0 e SwissADME, visando analisar o perfil farmacocinético e toxicológico do Óxido de Rosa.
- Realizar teste de toxicidade do Óxido de Rosa com larvas de *Zophobas morio*, Tenebrio Gigante.
- Aplicar teste de Bioensaio de letalidade de *Artemia salina* para avaliar toxicidade do Óxido de Rosa.
- Realizar avaliação de toxicidade *in vitro* por meio de análise de Atividade Hemolítica do Óxido de Rosa.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Reagentes

O óxido de rosa foi disponibilizado pelo Dr. Anderson Nogueira do Laboratório de Inovação em Ciências e Tecnologia (LACITEC/UFPI). Todos os outros reagentes utilizados neste estudo eram de grau analítico e utilizados como indicado pelos seus fabricantes: solução salina 0,9% NaCl; (água do mar artificial: NaCl, MgCl₂ .6H₂O , Na₂SO₄ , CaCl₂ .2H₂O, KCl, Na₂CO₃); Dicromato de Potássio; DMSO 1%.

O óxido de rosa é um composto heterocíclico, incluindo o anel de seis membros com um átomo de oxigênio ao lado de nenhum anel e uma ligação dupla na estrutura do pirano, apresentando fórmula molecular C₁₀H₁₈O, Peso molecular 154,25 g/mol, nome IUPAC Tetrahydro-4-metil-2-(2-metilpropenil)-2H-pirano. O OR é um éter cíclico monoterpênico, sendo classificado como constituinte olfativo menor, mas essencial, da rosa búlgara, do bourbon de gerânio , bem como de outros óleos naturais. A estrutura do OR é apresentada como 4-Metil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)tetrahydro-2H -pirano (Taneja *et al.*, 2005).

4.2 Estudo in silico pelas plataformas ADMETlab 3.0 e SwissADME, visando analisar o perfil farmacocinético e toxicológico do óxido de rosa.

Inicialmente os SMILES do óxido de rosa foram obtidos através do banco de dados de moléculas PUBCHEM (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), e importados para as plataformas ADMETlab 3.0 e SwissADME. A análise ADMET inicia colocando o SMILE manualmente no espaço para leitura da própria plataforma. Com essa estrutura disponível, a plataforma gera vários descritores moleculares e propriedades físico-químicas, como peso molecular, polaridade e coeficiente de partição (LogP), que servem como base para as predições. Os descritores são a base para aplicação de modelos de aprendizado de máquina, prevendo aspectos críticos do comportamento da molécula no organismo, como as propriedades de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME).

A ferramenta on-line ADMET LAB 3.0 é utilizada para a predição da toxicidade de candidatos a fármacos a partir das propriedades ADMET. Esta etapa é fundamental para prever se os potenciais fármacos apresentam os parâmetros adequados para a seleção de drogas, visando à administração no organismo humano. O software ADMET LAB se constitui como uma plataforma integrada capaz de avaliar de forma rápida propriedades farmacocinéticas e de toxicidade de candidatos a fármacos (Pires *et al.*, 2015).

O ADMETlab 3.0 emprega algoritmos avançados, como a Floresta Aleatória e Máquinas Vetoriais de Apoio, para antecipar características cruciais, tais como a capacidade de absorção

intestinal, solubilidade em água, biodisponibilidade oral e a interação com proteínas no sangue. Ademais, a plataforma emprega redes neurais aprimoradas a partir de dados experimentais para avaliar potenciais riscos de toxicidade, tais como os de toxicidade hepática, cardíaca e mutagênica. Após a conclusão das predições, o ADMETlab 3.0 produz um relatório em PDF que organiza as informações de forma compreensível, auxiliando na interpretação dos resultados e na identificação de moléculas que possam apresentar restrições ou perigos. O relatório possibilita uma avaliação mais segura e eficaz, auxiliando na orientação de moléculas promissoras para ensaios experimentais mais precisos e progredindo no aperfeiçoamento de possíveis medicamentos.

As tabelas geradas pelo ADMETlab 3.0, apresentam as propriedades com interpretações através de valores, mostrando que para determinada propriedade a molécula pode apresentar-se desde extremamente desfavorável a extremamente favorável conforme mostrado na tabela 2.

Tabela 2: Interpretação das faixas de valores apresentadas pelo ADMETLab 3.0 para propriedades de Toxicidade.

Valores	Significado	Interpretação
0-0,1 (---)	Extremamente desfavorável, valor bem longe do ideal	Esse aspecto pode ser um fator limitante crítico, exigindo ajustes substanciais para que o desenvolvimento continue.
0,1-0,3 (--)	Desfavorável, a propriedade está abaixo do ideal, mas é um pouco menos problemática do que a faixa anterior.	Apesar de representar uma limitação significativa, ajustes moderados podem melhorar a situação.
0,3-0,5 (-)	Moderadamente desfavorável, propriedade aquém do ideal, mas o nível de limitação é menor	Sugere necessidade de otimização, mas o composto pode ainda ser viável dependendo do contexto.
0,5-0,7 (+)	Favorável, propriedade se encontra em uma faixa aceitável, sugerindo um perfil razoável	Esse valor indica um bom potencial para o composto, geralmente sem necessidade de grandes mudanças
0,7-0,9 (++)	Muito favorável, propriedade bem próxima do ideal, indicando boa adequação	O composto é muito bem tolerado ou eficaz para essa característica
0,9-1,0 (+++)	Extremamente favorável, propriedade está quase no	Valores nessa faixa indicam um perfil altamente favorável, com grande potencial

	ideal, sendo excelente para o desenvolvimento do composto	para o desenvolvimento.
--	---	-------------------------

Fonte: ADMETLab 3.0, adaptado.

Além da eficácia e toxicidade, a farmacocinética e as propriedades físicoquímicas das moléculas candidatas são também importantes variáveis no processo de descoberta de fármacos. A análise da biodisponibilidade oral foi realizada por meio do software Swiss ADME, disponível online (<http://www.swissadme.ch/>). Essa plataforma permite a avaliação das propriedades farmacocinéticas de um composto necessárias para o desenvolvimento de uma nova droga, por meio da comparação com substâncias pré-existentes, levando-se em conta os parâmetros de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME) (Daina; Michielin; Zoete, 2017).

4.3 Avaliação *in vitro* do óxido de rosa

4.3.1 Teste de Hemólise

O teste de hemólise foi realizado com óxido de rosa nas amostras e seus derivados, conforme Mendes *et al.*, (2017) com adaptação. As amostras foram adicionadas em diferentes tubos de 2 mL contendo solução salina 0,9% NaCl e 100 µL de eritrócitos. Foram utilizados eritrócitos derivados de sangue arterial de mamífero (*Canis lupus familiaris*) de acordo com a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (protocolo nº 463/18). A análise foi toda feita em triplicata e as amostras divididas em 5 grupos: Grupo I: suspensão de eritrócitos + solução salina (controle negativo); Grupo II: suspensão de eritrócitos + solução de detergente (controle positivo); Grupo III: suspensão de eritrócitos + solução salina + óxido de rosas 1mg/ml; Grupo IV: suspensão de eritrócitos + solução salina + óxido de rosas 0,1mg/ml; Grupo V: suspensão de eritrócitos + solução salina + óxido de rosas 0,01mg/ml.

Inicialmente, os eritrócitos são levados para centrifugação para serem lavados, são colocados 1 mL da suspensão de eritrócitos e 9 mL de solução salina centrifugados a 3500 rpm por 5 minutos, por 2 vezes para ao final retirar o sobrenadante. Nos eppendorfs, feitos em triplicata para cada grupo, são pipetados 360 µl de solução salina (exceto no grupo II), em seguida 40 µl da solução contendo óxido de rosas no grupo III, homogeneizado, e a partir dela é feita uma diluição seriada até o grupo V, e nesse grupo após homogeneização do óxido de rosa e solução salina, são desprezados 40 µl de cada eppendorf para que todos se mantenham no mesmo volume. Em seguida são pipetados 360 µl da solução de eritrócitos em todos os eppendorfs de todos os grupos, e no grupo II é adicionado com a solução de hemácias 360 µl da solução de detergente.

Após, as amostras foram incubadas por 1 h a 37 °C. Finalizado o tempo de incubação as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por 5 minutos, o sobrenadante foi transferido para uma placa de 96 poços. Por fim foi quantificado a presença de hemoglobina no sobrenadante usando o GloMax Microplate Reader (Promega) no comprimento de onda de 560nm. A solução salina foi utilizada para o controle negativo (0%) e solução detergente a 1% para o controle positivo (100%).

4.4 Avaliação *in vivo* do Óxido de Rosa

4.4.1 Teste de toxicidade *in vivo* com larvas de *Zophobas morio*, *Tenebrio Gigante*

O ensaio para avaliação da toxicidade com larvas de *Tenebrio* seguiu o protocolo com metodologia de Brai *et al.*, (2023), adaptado. O material biológico utilizado neste ensaio para avaliação da toxicidade *in vivo* foram larvas de *Tenebrio*, e todo o preparo da amostra para o experimento foi

realizado no laboratório de aulas práticas no Centro de Ciências Agrárias (CCA) e levado para análise no Laboratório de Atividade Antileishmania no Núcleo de Pesquisa em Plantas Medicinais (NPPM).

O experimento foi realizado em duplicata contendo 10 larvas por grupo de concentração a ser avaliada no estudo. As larvas foram separadas em placas de Petri, contendo, em cada uma, um pouco de ração para consumo até o final do experimento e 5 larvas em cada placa. Inicialmente foi feita uma diluição da substância com solução salina e obtidas as doses de 3, 30 e 300 mg/kg, doses já preconizadas para teste de toxicidade nesse modelo, que foram administradas na hemocèle, no primeiro esternito visível após a última pata do *Zophobas morio*. A quantidade administrada é de 10 µL, com auxílio de seringa de insulina, e além da substância testes, também foram administrados mesma quantidade de solução salina e DMSO 1% como controle negativo e positivo, respectivamente.

Após a administração, as larvas foram incubadas à temperatura ambiente em placas de Petri e contendo dieta da criação e foram observadas por meio de inspeção visual com 24h e 48h, com relação à melanização e número de morte e após a observação de 48h as larvas foram congeladas para posterior análise.

Para a análise, o material biológico das larvas foi coletado, homogeneizado com 2 mL de solução salina, transferidos para um eppendorf de 2 ml e em seguida levadas para centrifugação a rotação de 14600 rpm por 15 minutos, após, 100 µL do sobrenadante foram coletados em microplacas e feita a leitura em espectrofotômetro 550nm. Ao final, foram obtidos gráficos, representando o teor de melanização e percentual de sobrevivência das larvas em cada concentração a ser avaliada no estudo, como parâmetros indicativos de toxicidade.

4.4.2 Bioensaio de letalidade de *Artemia salina*

Este experimento utilizou cistos comerciais de *Artemia salina* para avaliar a toxicidade do óxido de rosa, conforme metodologia de Alves Batista *et al.*, (2025). Os cistos de *A. salina* foram colocados em um béquer preenchido com uma mistura salina 50:50 (água do mar artificial: 23,0 g NaCl, 11,0 g MgCl₂ .6H₂O , 4 g Na₂SO₄ , 1,3 g CaCl₂ .2H₂O e 0,7 g KCl em 1 L de água destilada com pH de 8,5 ajustado com 1 mol/L Na₂CO₃) e água mineral e submetidos à aeração constante por 48 h a uma temperatura de 27 °C ± 3 °C. Os náuplios vivos foram coletados da seção mais clara da câmara de incubação e utilizados no ensaio. Dez náuplios foram extraídos com uma pipeta de Pasteur e colocados em cada tubo de ensaio contendo 4,5 mL de solução salina. Os graus de concentração utilizados no experimento foram determinados por meio de uma série de diluições, variando de 10, 100 a 1000 µg/mL. Em cada ensaio, 0,5 mL da solução de teste foi adicionado a 4,5 mL de solução salina, mantendo-se a mesma temperatura de eclosão sob luz. Os náuplios sobreviventes foram então enumerados. Um controle negativo e positivo foram introduzidos como soluções salinas com 0,05% de Tween 80 e dicromato de potássio, respectivamente. Os testes foram realizados três vezes, e a mortalidade de *A. salina* foi registrada após 24 e 48 h de exposição à substância (Alves Batista *et al.*,

2025).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

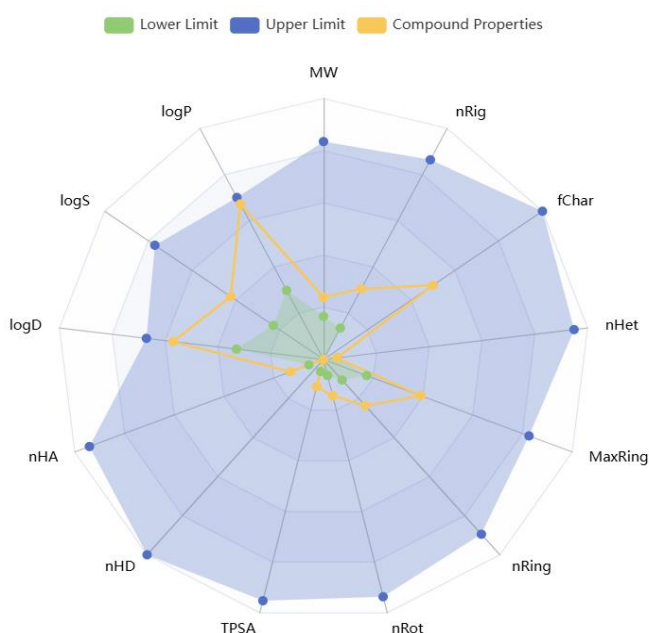
Todos os dados gerados a partir de diferentes experimentos foram apresentados como médias $\pm$ S.E.M. A comparação dos resultados dos testes independentes foi avaliada pela análise de variância (ANOVA) seguida dos testes de Tukey, Dunnet e Bonferroni, utilizando nível de significância de 5% ($p < 0,05$) e intervalo de confiança de 95% em software apropriado.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise in silico de parâmetros físico-químicos pelo programa ADMETlab 3.0 e SWISS ADME

Uso de técnicas computacionais no desenvolvimento e descoberta de fármacos vem se destacando com notoriedade. No gráfico radar, são representados os parâmetros físico-químicos da substância, a linha verde representa os limites inferiores ou limites mínimos, a linha azul o limite máximo para cada propriedade, a linha amarela representa os limites do Óxido de Rosa, sendo possível observar se a molécula está dentro desse limite (atingindo até a linha verde) ou se ultrapassa os limites aceitáveis para cada parâmetro (se ultrapassa a faixa azul), conforme se observa na figura 7.

Figura 7- Gráfico radar obtido através do ADMETlab 3.0 que evidencia propriedades físico-químicas do Óxido de Rosa e os limites de cada propriedade.



Fonte: ADMETLab 3.0, 2025.

O gráfico radar apresenta o logS que é um parâmetro de solubilidade que diz sobre a capacidade da substância de dissolver em um solvente específico. Quando esse parâmetro apresenta positivo indica uma alta solubilidade em água e quando o mesmo apresenta negativo representa uma baixa solubilidade. A solubilidade em água é um dos parâmetros mais importantes para atingir a concentração desejada do fármaco na circulação sistêmica, pois corrobora para absorção e distribuição do mesmo, contribuindo para uma resposta farmacológica desejada (Borges et al., 2018). Como mostrado na figura 7, o log S do Óxido de rosas apresenta um valor de $-2,387$, indicando, possivelmente, baixa solubilidade em água.

Ainda na figura 7, observa-se os parâmetros conjuntos de MW, Log P, nHA e nHD, compondo a clássica “Regra dos 5 de Lipinski”, que descreve empiricamente um padrão molecular desejável em uma substância capaz de auxiliar seu emprego como fármaco, a saber: $MW < 500 \text{ g mol}^{-1}$, $\text{Log P} < 5$, $nHA < 10$ e $nHD < 5$. Vale pontuar que o nome dessa regra não se refere à avaliação de 5 parâmetros, mas sim aos valores limite de cada propriedade que são múltiplos de 5. Se o composto atender toda a Regra dos 5 de Lipinski, infere-se que o mesmo possui grau de lipofilicidade que facilita sua permeabilidade através de membranas celulares, podendo ser facilmente difundido, transportado e absorvido em sistemas biológicos, apresentando boa biodisponibilidade após administração por via oral (Arruda et al., 2020).

Dentro desta conjuntura, infere-se que a maioria dos fármacos administrados por via oral são transportados por difusão passiva. Essa difusão pode ser impedida, à medida que o Peso Molecular aumenta através das cadeias laterais presentes na bicamada lipídica das membranas biológicas. Ademais, concomitante ao aumento do Peso Molecular, uma cavidade maior se forma em água para solubilizar o composto, o que pode diminuir a solubilidade. Com o aumento do Peso Molecular, ocorre a redução da concentração de composto na superfície do epitélio intestinal, reduzindo a absorção do órgão (Enyedy et al., 2021).

Assim sendo, O MW (molecular weight) diz respeito ao Peso Molecular, pela regra de Lipinski os compostos apresentam maiores chances de serem biodisponíveis quando possuem peso molecular ≤ 500 daltons, no gráfico obtido pelo ADMETLab 3.0, o Óxido de Rosas apresentou peso de $154,14 \text{ g/mol}$, estando dentro do padrão desejado e mostrando um perfil favorável para absorção oral e bom tamanho para atravessar mais facilmente as membranas biológicas (Moura, 2021).

Ao se analisar o logP, coeficiente de partição, que traz informações sobre a lipofilicidade de um ativo. Sob perspectiva de Lipinski, Veber e Loreving: na regra dos cinco proposta por Lipinski para um produto natural apresentar boa biodisponibilidade para ser um promissor fármaco deve apresentar, o coeficiente de partição (LogP) e o Peso Molecular (PM) menor que 5 e 500 Da. A regra dos 5 analisa os valores de lipofilicidade que deve estar entre 1 e 5. Se o logP estiver abaixo de 1 representa baixa

capacidade de atravessar membranas e acima de 5 representa significativa toxicidade, pois pode atravessar, de maneira intensa, as membranas, provocando prejuízos (Borges *et al.*, 2022). Assim sendo, infere-se que o log de P do Óxido de rosas foi de 2,79, representando boa capacidade de atravessar membranas, pois se encontra dentro dos limites estabelecidos.

Quando se diz respeito aos parâmetros: nHA e nHD, infere-se que nHA refere-se ao número de aceptores de ligação de hidrogênio (soma de átomos de O e N; ≤ 10), e o nHD, número de doadores de ligação de hidrogênio (soma de grupos OH e NH; ≤ 5). Com isso, infere-se que quando a molécula se encontra fora desses padrões, ocorre uma má absorção ou permeação. Ao se analisar esses parâmetros, percebe-se que o Óxido de Rosas também se encontra dentro dos limites aceitáveis, pois apresenta valor de nHA: 1 e nHD:0, representando variáveis que podem trazer benefícios no desenvolvimento de moléculas bioativas, para administração via oral de fármacos e boa biodisponibilidade durante ensaios pré clínicos e clínicos (Venkatachalam *et al.*, 2016).

Portanto, os dados preditos e dispostos na Figura 7 demonstra que o Óxido de Rosas atende a Regra dos 5 de Lipinski, sugerindo que o mesmo possui graus de lipofilicidade que permite sua permeabilidade através de membranas celulares, sendo, facialmente, transportado e absorvido nos sistemas biológicos, apresentando boa biodisponibilidade após administração por via oral. Complementando-se ao exposto acima, outros parâmetros físico-químicos, além dos estabelecidos por Lipinski, são bastante pertinentes, visando prever a biodisponibilidade oral de uma substância, que são: TPSA ($< 140 \text{ \AA}$), nRot (< 11), Log D (< 3) e fChar (< 4) (Piccirillo *et al.*, 2018).

O TPSA (Área Superficial Polar Total) é um parâmetro utilizado para avaliar solubilidade e estabilidade e é utilizado como uma medida de polaridade e capacidade de interação da molécula com outras substâncias como receptores biológicos e quantifica a área superficial polar total, assim fornece uma indicação de polaridade do fármaco, analisando solubilidade lipídica (Silva *et al.*, 2022). O mesmo permite a predição da absorção intestinal humana e passagem na barreira hematoencefálica. O valor TPSA tem sua unidade em Angstroms e aumenta à medida que o número de grupos polares dentro da estrutura do fármaco aumenta e é favorável quando está entre 0 e $140 \text{ \AA}$. Compostos mais lipofílicos terão maiores valores de logP e menor valor de TPSA. Assim sendo, de acordo com a figura 7, o Óxido de rosas, apresenta valor de TPSA de $9,23 \text{ \AA}$, demonstrando maior probabilidade de atravessar a barreira hematoencefálica e atingir o Sistema Nervoso Central (Borges, 2018).

No que diz respeito ao nRot, infere-se que esse parâmetro se classifica como número de ligações rotacionáveis, e que uma ligação rotacionável é definida com uma ligação simples de fragmento acíclico, ligado a um átomo diferente de hidrogênio. Nesse sentido, analisa-se que o Óxido de Rosas está dentro dos limites estabelecidos, uma vez que o valor do nRot favorável deve ser menor que 11 e o valor do nRot do Óxido de Rosas é 1,0. Quando se fala no log de D que é o coeficiente de distribuição, também se diz respeito sobre lipofilicidade de um composto em um valor de PH, sendo uma função da contribuição do logP e grau de ionização. Em outras palavras, o Log D é o log P em PH fisiológico 7,4 (Avdeef, 2012). Partindo do princípio que o Log D deve ser um valor < 3 , O log de D do Óxido de Rosas se encontra, também, dentro dos limites estabelecidos, apresentando valor de 2,414,

demonstrando boa afinidade lipofílica e boa capacidade de atravessar as membranas (Barreiro *et al.*, 2015).

O parâmetro fChar se classifica como carga formal e dentro dessa perspectiva, infere-se que uma carga formal estável deve ser menor que 4. Com isso, analisa-se que o Óxido de Rosas apresenta carga formal 0, representando valor favorável uma vez que a carga formal de um fármaco é a carga atribuída a cada átomo da molécula. A mesma é calculada com base no número de elétrons de valência do átomo e no número de elétrons compartilhados. O cálculo da carga formal permite saber qual é o arranjo correto entre os átomos de uma molécula. A carga formal que estiver mais próxima de zero é a que possui maior probabilidade de existência real (Thota *et al.*, 2018).

Ao se fazer uma conjuntura dos seguintes parâmetros: número de anéis (nRing) do Óxido de rosas; número de átomos no maior anel (MaxRing) e número de heteroátomos (nHet), infere-se que na sua totalidade, os mesmos se encontram dentro dos limites estabelecidos conforme figura 7, uma vez que os valores são, respectivamente, 1; 6; 1 e os valores de referência são, respectivamente, entre 0 e 6 (número de anéis – nRing); entre 0 e 18 (número de átomos no maior anel- MaxRing); entre 1 e 15 (número de heteroátomos). Análise de parâmetros físico-químicos e de toxicidade são fundamentais para analisar um possível composto candidato a fármaco, pois é fundamental que o mesmo apresente baixo peso molecular e baixa permeabilidade, permitindo uma boa capacidade de atravessar membranas, sendo carregado para o seu local de ação (Qazi *et al.*, 2021).

A tabela a seguir relata as propriedades físico-químicas do óxido de rosa por meio dos softwares ADMETlab 3.0 e SWISS ADME.

Tabela 3: Propriedades físico-químicas do Óxido de Rosa.

Preditor	ADMETlab	SwissADME
Peso Molecular (MW - g/mol)	154,14 g/mol	154.25 g/mol
Fração Csp3	0,80	0.80
Número de aceptadores de ligação H	1	1
Número de doadores de ligação H	0	0
TPSA (Å²)	9.23Å²	9.23Å²
Solubilidade em água		
Log S	-2.387	-2.55
Farmacocinética		
Permeabilidade barreira hematoencefálica	Sim	Sim
CYP1A2 – inibidor	Não	Não

CYP2C19 – inibidor	Sim	Não
CYP2C9 – inibidor	Não	Não
CYP2D6 – inibidor	Não	Não
CYP3A4 – inibidor	Não	Não

Fonte: Autor, 2025.

O óxido de rosa, um monoterpeno oxigenado com fórmula molecular $C_{10}H_{18}O$ e peso molecular de 154,25 g/mol, apresenta um perfil físico-químico, gerado a partir da plataforma online swissADME, compatível com compostos voláteis de origem terpênica. Composto por 11 átomos pesados, este monoterpeno exibe alta fração de carbonos sp^3 (0,80), o que sugere uma estrutura predominantemente saturada e tridimensional, características frequentemente associadas à boa permeabilidade de membrana e volatilidade moderada (Matias Nascimento Maia *et al.*, 2021). A presença de apenas um aceitador de ligação de hidrogênio e ausência de doadores indica baixa polaridade e reduzida capacidade de formar ligações de hidrogênio, contribuindo para sua natureza lipofílica e baixa solubilidade em água (Kenny, 2022).

Adicionalmente, o óxido de rosa apresenta uma área de superfície polar topológica (TPSA) de $9,23 \text{ \AA}^2$, valor bastante baixo que corrobora com sua elevada permeabilidade passiva por membranas biológicas, favorecendo seu uso em formulações cosméticas e farmacêuticas. Sua refratividade molar de 48,68 denota uma moderada polarizabilidade eletrônica, com possível impacto em suas interações intermoleculares, especialmente no contexto de fragrâncias. O número reduzido de ligações simples e a simplicidade estrutural sugerem estabilidade química e baixa reatividade, reforçando seu potencial como composto funcional em produtos voláteis (Prasanna & Doerksen, 2009).

A tabela a seguir relata as propriedades físico-químicas do óxido de rosa por meio de diferentes softwares.

Tabela 4: Propriedades físico-químicas do Óxido de Rosa por meio de diferentes softwares.

Solubilidade em água	
Log S	- 2.55
(ESOL)	4.34e-01 mg/ml ; 2.81e-03 mol/l
Solubilidade	
Classe	Solúvel
Log S (Ali)	- 2.74
Solubilidade	2.78e-01 mg/ml ; 1.80e-03 mol/l
Classe	Solúvel

Log S (SILICOS-IT)	- 1.78
Solubilidade	2.54e+00 mg/ml ; 1.65e-02 mol/l
Classe	Solúvel
Lipofilicidade	
Log Po/w (iLOGP)	2.79
Log Po/w (XLOGP3)	2.89
Log Po/w (WLOGP)	2.77
Log Po/w (MLOGP)	2.30
Log Po/w (SILICOS-IT)	2.54
Consensus Log Po/w	2.66
Farmacocinética	
Absorção gastrointestinal	Alta
Permeabilidade barreira hematoencefálica	Sim
Glicoproteína P – Substrato	Não
CYP1A2 – inibidor	Não
CYP2C19 – inibidor	Não
CYP2C9 – inibidor	Não
CYP2D6 – inibidor	Não
CYP3A4 – inibidor	Não
Log K_p (permeação cutânea)	- 5.19 cm/s
Regras de semelhança de drogas	
Lipinski	Não há violação
Ghose	1 violação, peso molecular < 160
Veber	Não há violação
Egan	Não há violação
Muegge	2 violações, peso molecular < 200 e presença de 2 heteroátomos.
Biodisponibilidade oral	0.55

Fonte: Autor, 2025.

As predições *in silico* da solubilidade aquosa do óxido de rosa, por diferentes modelos computacionais, revelam uma solubilidade moderada a baixa, com variações relevantes entre os algoritmos utilizados. Pelo modelo ESOL, o log S de -2,55 corresponde a uma solubilidade estimada de 0,434 mg/mL ($2,81 \times 10^{-3}$ mol/L), sugerindo uma solubilidade moderada para compostos neutros e lipofílicos (Delaney, 2004). O modelo Ali, por sua vez, prevê um valor ligeiramente inferior (log S = -2,74), com uma solubilidade estimada em 0,278 mg/mL ($1,80 \times 10^{-3}$ mol/L), o que reforça o caráter hidrofóbico do composto (Moldovan, Sandulea, Lungu, Gâz, & Rusu, 2023). Ambas as estimativas indicam que, apesar de não ser altamente solúvel, o óxido de rosa possui um perfil aceitável para absorção oral, especialmente quando aliado a estratégias de formulação que otimizem sua biodisponibilidade.

Notavelmente, o modelo SILICOS-IT prevê uma solubilidade significativamente maior, com $\log S$ de -1,78, resultando em 2,54 mg/mL ($1,65 \times 10^{-2}$ mol/L), o que pode refletir a maior sensibilidade deste algoritmo a parâmetros como flexibilidade molecular e superfície polar reduzida (Bhaskar *et al.*, 2021). Essa discrepância entre os modelos evidencia a importância de considerar múltiplos métodos preditivos ao avaliar a solubilidade de compostos bioativos. No contexto de administração oral, a solubilidade do óxido de rosa, especialmente segundo o modelo SILICOS-IT, sugere potencial para absorção intestinal adequada, embora sua natureza lipofílica e baixa TPSA também indiquem que mecanismos de transporte passivo devem predominar. Estratégias como uso de excipientes solubilizantes ou sistemas de liberação modificada poderiam ser exploradas para maximizar sua eficácia farmacêutica.

A lipofilicidade do óxido de rosa, conforme estimada pelos modelos preditivos da plataforma SwissADME, apresenta valores de $\log P$ (partição octanol/água) consistentemente positivos, com o Log Po/w consenso de 2,66, indicando um perfil moderadamente lipofílico. Todos os modelos individuais — iLOGP (2,79), XLOGP3 (2,89), WLOGP (2,77), MLOGP (2,30) e SILICOS-IT (2,54) — convergem em torno de uma faixa estreita, confirmando a natureza hidrofóbica do composto, ainda que sem exceder os limites associados à baixa solubilidade ou potencial bioacumulação excessiva (Daina, Michielin, & Zoete, 2017).

Esse nível de lipofilicidade é considerado adequado para compostos com potencial de absorção oral, já que valores de $\log P$ entre 1 e 3 são geralmente associados a uma boa permeabilidade por membranas biológicas sem comprometer a solubilidade aquosa de forma crítica (Preeti *et al.*, 2023). A lipofilicidade moderada do óxido de rosa, combinada com sua baixa polaridade (TPSA = 9,23 Å²) e ausência de doadores de ligação de hidrogênio, sugere alta permeabilidade intestinal passiva, o que é vantajoso em termos de biodisponibilidade oral (Desai, Raub, & Blanco, 2012). No entanto, sua lipofilicidade também implica que o composto pode apresentar afinidade por compartimentos lipídicos, o que deve ser considerado em formulações e em avaliações farmacocinéticas mais detalhadas, especialmente quanto à distribuição tecidual e potencial ligação a proteínas plasmáticas.

As propriedades farmacocinéticas preditas para o óxido de rosa revelam um perfil bastante favorável para aplicações orais e tópicos. A alta absorção gastrointestinal indica que, após administração oral, o composto tem grande potencial de ser eficientemente absorvido pela mucosa intestinal, o que é coerente com suas características físicoquímicas, como baixa TPSA (9,23 Å²), moderada lipofilicidade (Log Po/w consenso de 2,66) e ausência de grupos fortemente polares ou ionizáveis. Além disso, a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) sugere que o óxido de rosa pode atingir o sistema nervoso central, o que pode ser relevante tanto para efeitos terapêuticos desejados (como ação neuromoduladora, sedativa ou aromaterapêutica) quanto para considerar possíveis efeitos adversos relacionados ao SNC (Chedik, Mias-Lucquin, Bruyere, & Fardel, 2017).

Do ponto de vista metabólico, o composto não é substrato da glicoproteína-P (P-gp), uma bomba de efluxo que frequentemente reduz a biodisponibilidade de fármacos ao expulsá-los de volta

para o lúmen intestinal ou para fora do cérebro (Beck, Beck, Morningstar, Benjamin, & Norris, 2021). A ausência de inibição de importantes isoformas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4) indica um baixo risco de interações medicamentosas associadas à inibição enzimática, tornando o óxido de rosa um candidato promissor para coadministração com outros fármacos (Zeruesenay, V., & A., 2001). Por fim, o valor estimado de log K_p de -5,19 cm/s indica baixa permeação cutânea, o que, embora comum para compostos com baixa polaridade molecular, pode limitar sua eficácia em formulações tópicas simples, exigindo sistemas de entrega transdérmica mais sofisticados (como lipossomas ou nanoemulsões) para viabilizar essa via de administração com eficiência (Osborne & Musakhanian, 2018).

A avaliação do óxido de rosa frente às principais regras de filtragem de fármacos orais indica um perfil bastante favorável à administração por via oral, com pequenas exceções atribuíveis principalmente à sua baixa massa molecular e simplicidade estrutural. Segundo a regra de Lipinski, amplamente utilizada para prever a absorção oral de pequenas moléculas, o óxido de rosa não apresenta nenhuma violação, o que sugere boa permeabilidade e solubilidade. Esse resultado está em concordância com sua moderada lipofilicidade (Log P_{o/w} $\approx$ 2,66), baixo TPSA (9,23 Å²), ausência de doadores de ligação hidrogênio, e presença de apenas um aceitador — características que favorecem a difusão passiva pelas membranas biológicas (Caminero Gomes Soares, Marques Sousa, Calil, & Goulart Trossini, 2023).

A regra de Ghose apresenta uma violação — peso molecular inferior a 160 Da (o óxido de rosa possui 154,25 g/mol). No entanto, essa violação não é crítica, pois a molécula ainda se encontra dentro da faixa de massa compatível com boa biodisponibilidade e metabolismo previsível (Umar, Uzairu, Shallangwa, & Uba, 2020). Já a regra de Veber é completamente satisfeita, o que reforça a boa flexibilidade molecular e baixa polaridade do composto — fatores importantes para absorção oral eficaz (Umar *et al.*, 2020).

A regra de Egan, voltada à predição de absorção oral e permeabilidade, também é cumprida, confirmando a viabilidade do óxido de rosa como candidato a fármaco de uso sistêmico. Por outro lado, a regra de Muegge identifica duas violações: massa molecular inferior a 200 Da e presença de apenas dois heteroátomos. Ambas decorrem da simplicidade estrutural do composto, comum em monoterpenos naturais, e não comprometem necessariamente sua eficácia oral, especialmente quando compensadas por boa permeabilidade e absorção (Sharma *et al.*, 2020).

Por fim, o índice de biodisponibilidade oral predito (0,55) indica um potencial moderado a bom de atingir níveis terapêuticos sistêmicos após administração oral, sugerindo que, mesmo com suas pequenas violações em regras mais restritivas, o óxido de rosa mantém um perfil farmacocinético promissor e compatível com desenvolvimento para uso oral, particularmente em formulações otimizadas (Oudah *et al.*, 2024).

5.2 Análise da toxicidade *in silico* pelo programa ADMETlab 3.0

Tabela 5: Análise da Toxicidade *in silico* do Óxido de Rosa através do programa computacional ADMETlab 3.0.

Propriedade	Valor	Decisão	Comentário
<i>AMES mutagenicidade</i>	0.508		- AMES toxicidade - Categoria 1: AMES positivo (+) -Categoria 0: AMES negativo (-) - O valor de saída é probabilidade de ser tóxico
<i>Toxicidade oral aguda em ratos</i>	0.352		-Toxicidade oral aguda em ratos -Categoria 0: baixa toxicidade >500 mg/kg -Categoria 1: alta toxicidade <500 mg/kg -O valor de saída é a probabilidade de ser tóxico, dentro do intervalo de 0 a 1.
<i>Carcinogenicidade</i>	0.565		-Categoria 1: cancerígenos; -Categoria 0: não cancerígenos; -O valor de saída é a probabilidade de ser tóxico.
<i>Irritação ocular</i>	0.99		-Categoria 1: irritantes; -Categoria 0: não irritantes; -O valor de saída é a probabilidade de serem irritantes.
<i>Corrosão ocular</i>	0.943		-Categoria 1: corrosivos; -Categoria 0: não corrosivos; -O valor de saída é a probabilidade de ser corrosivos.
<i>Hepatotoxicidade humana</i>	0.593		-Categoria 1: H-HT positivo(+); -Categoria 0: H-HT negativo(-); -O valor de saída é a probabilidade de ser tóxico
<i>Respiratório</i>	0.696		-Categoria 1: tóxicos respiratórios; - Categoria 0: tóxicos não respiratórios. -O valor de saída é a probabilidade de ser tóxico, entro do intervalo de 0 a 1.
<i>Genotoxicidade</i>	0.035		-Categoria 0 : não genotoxicidade (-) -Categoria 1: genotoxicidade (+) -O valor de saída é a probabilidade de ser genotóxico, dentro do intervalo de 0 a 1

Fonte: ADMETlab 3.0, 2025, adaptado.

*legenda: valores 0-0,1:extremamente desfavorável; 0,1-0,3:desfavorável; 0,3-0,5:moderadamente desfavorável; 0,5-0,7:favorável; 0,7-0,9:muito favorável; 0,9-1,0: extremamente favorável. Cores: verde: excelente toxicidade, perfil baixo de segurança; amarelo: média toxicidade, perfil de segurança médio; vermelho: baixa toxicidade, alto perfil de segurança.

O ADMETlab 3.0, é uma plataforma abrangente e eficiente para avaliar parâmetros relacionados ao ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade), avaliando também propriedades físico-químicas e características químicas medicinais que possam estar envolvidas no processo de desenvolvimento de medicamentos (Xiong *et al.*, 2021).

Os modelos *in silico* ADMETlab 3.0, quando comparados com os ensaios experimentais

tradicionais, possuem uma aplicabilidade maior no intuito de atender as necessidades geradas pela triagem em larga escala de novos princípios ativos. Ademais, os ensaios *in vitro* e *in vivo* apresentam desvantagens que limitam o seu uso em larga escala: são onerosos e complexos em termos de estrutura laboratorial, materiais e qualificação dos pesquisadores (Costa *et al.*, 2019).

A tabela 5 traz algumas propriedades relacionadas a toxicidade do Óxido de Rosas. A análise da mesma se dá pela análise do valor de cada propriedade, que é considerado valor de saída, determinando o nível de toxicidade da substância. Vale ressaltar que o valor de saída varia de 0 a 1 e que além dos valores, cada característica apresenta círculos onde as cores podem ser verde (excelente), amarelo (médio), vermelho (pobre), esses círculos com cores são as classificações finais que são como essas propriedades ficaram caracterizadas.

O primeiro parâmetro da Tabela 5 analisa o Teste de Ames que é um teste de mutagenicidade que analisa se há existência de mutação reversa bacteriana, utilizando cepas bacterianas de *S. typhimurium* e *E. coli*, que não produzem seus próprios aminoácidos essenciais ao seu crescimento, visando à identificação de compostos mutagênicos (Kauffmann *et al.*, 2020). O ensaio detecta mutações nos genes relacionados à biossíntese de histidina (*S. typhimurium*) ou triptofano (*E. coli*) e fundamenta-se na capacidade da substância teste de reverter a mutação das cepas, permitindo que a bactéria sintetize o aminoácido essencial e ascenda (Levy *et al.*, 2019). A mutação reversa, causada no teste é verificada por meio da contagem do número de colônias. Através da análise no ADMETlab 3.0, o Óxido de Rosas apresenta valor de 0,508, se classificando com média toxicidade e com perfil de segurança médio, apresentando valor entre as categorias 0 e 1.

Dentro desse contexto, infere-se que o óxido de rosa é um composto heterocíclico, incluindo o anel de seis membros com um átomo de oxigênio ao lado de nenhum anel e uma ligação dupla na estrutura do pirano, ou seja o mesmo se classifica como um éter cíclico monoterpênico e que o mesmo composto apresenta efeitos anti-inflamatórios, relaxantes e antioxidantes (Nonato *et al.*, 2012) e que pela análise no ADMETlab 3.0, o Óxido de Rosas apresenta perfil de segurança médio, no que diz respeito à ação mutagênica, se classificando como não mutagênico, assim como no estudo de Gomes *et al.*, (2020), na análise de toxicidade do monoterpene Eucaliptol a partir do software AdmetSAR® que concluiu que a referida substância mostrou não ser mutagênica de acordo com o Teste AMES apresentando um valor de 0,8239.

No que diz respeito às propriedades: toxicidade oral aguda em ratos e carcinogenicidade, ambas as propriedades apresentaram média toxicidade, ou seja, perfil de segurança médio, apresentando, respectivamente, valores de 0.352 que se classifica como moderadamente desfavorável de acordo com a legenda do software Admet Lab 3.0 e 0.565 que se classifica como um parâmetro favorável e não carcinogênico de acordo com a legenda do Admet Lab 3.0. Ao se realizar inferências, analisa-se que assim como o Óxido de Rosas se classificou como não carcinogênico, o monoterpene Eucaliptol no estudo de Gomes *et al.*, (2020), de acordo com a análise do software admetSAR, se mostrou não carcinógeno de acordo com o potencial de carcinogenicidade 0,7543.

No que concerne à Toxicidade Oral Aguda (TOA), a agência de Proteção Ambiental americana

(USEPA, 2018), afirma que o parâmetro Toxicidade Oral Aguda é classificado em quatro categorias, a categoria I compreende os compostos que apresentam uma DL50 inferior ou igual a 50mg/kg, a II inclui os compostos com DL50 superior a 50mg/kg e inferior a 500mg/kg, a categoria III são aqueles compostos com DL50 superior a 500mg/kg e inferior a 5000mg/kg e a categoria IV são os compostos com DL50 superior a 5000mg/kg. Assim sendo, o Óxido de Rosa que nesse parâmetro o valor foi de 0,352, torna-se uma molécula alvo para estudos de potencial biológico, apresentando média toxicidade, classificando-se na categoria II, possuindo, com isso, um bom limite de utilização na concentração 50 mg/kg. Em contrapartida no estudo de Lucena *et al.*, (2022), a análise do monoterpene sabineno mostrou ser classificado como categoria III, 0,76 (76%), o que inclui compostos com valores de DL50 (dose letal mediana) superiores a 500 mg/kg mas inferiores a 5000 mg/kg. Com isso, o mesmo sendo classificado como categoria III, é necessária uma dose elevada para que traga resultados tóxicos ao organismo.

Portanto, é de grande valia os ensaios toxicológicos na triagem de estudo de um vegetal, para garantir uma aplicação segura quanto ao seu uso. Os ensaios toxicológicos possuem o intuito de analisar os níveis de ingestão das substâncias e os seus efeitos colaterais (Moura *et al.*, 2012). Os estudos de toxicologia computacional possuem grande utilidade nas pesquisas científicas, uma vez que permitem rápidas análises seguras e com baixo custo. A avaliação da toxicidade é feita por meio de estatística, avanços de informática, bioestatística, química computacional, biologia e toxicologia (USEPA, 2018).

No que diz respeito à Irritação ocular classificada no valor de 0,99 e à Corrosão ocular no valor de 0,943. De acordo com a classificação da legenda do Admet Lab 3.0, valores na faixa de 0,9-1,0 são classificadas como extremamente favoráveis. Essas variáveis são representadas pela cor vermelha que indica baixa toxicidade e alto perfil de segurança. Assim sendo, infere-se que avaliar o potencial de irritação e corrosão ocular de uma substância química é um componente necessário da avaliação de risco. Os tecidos da córnea e da conjuntiva constituem a superfície anterior do olho e, portanto, são diretamente expostos ao ar e facilmente sofrem lesões por produtos químicos. A irritação pode ser definida como intolerância local podendo corresponder a reações de desconforto, variando sua intensidade desde ardor, coceira, podendo chegar até a corrosão e destruição do tecido. Todas estas reações se restringem à área em contato direto com a substância (BRASIL, 2015).

Dentro destes parâmetros, analisou-se que o Óxido de Rosas não causa irritação e nem corrosão ocular, representando boa segurança. Estes resultados se contrapõem ao trabalho de Prashar *et al.*, (2004) que verificou que o linalol, monoterpene bastante estudado, apresentava potencial irritante sobre as células humanas e, também, ao estudo de Ipek *et al.*, (2005) que mostrou que o carvacrol, também, monoterpene, apresenta potencial irritante. Quanto à Hepatotxicidade humana, infere-se que a lesão hepática induzida por medicamentos é uma grande preocupação para a segurança do paciente. No banco de dados Admet Lab 3.0, as amostras classificadas como não hepatotóxicas são compostos sem qualquer ligação com palavras-chave hepatotóxicas ou reações hepáticas adversas. Os compostos restantes são categorizados como aqueles que demonstram reações hepáticas adversas. Assim sendo,

infe-re-se que nesta categoria, o Óxido de Rosa apresentou valor de 0,593, caracterizando-se por ser um valor favorável, de média toxicidade, ao contrário do que ocorreu no estudo de Cabral *et al.*, (2021) que ao analisar a toxicidade do ptaquilosídeo *Pteridium aquilinum* (L.) Kühn, por meio do software Admet Lab 2.0, percebeu-se que existe o risco de lesão hepática representado pelo valor de 0.702.

Entre esses problemas de segurança, a toxicidade respiratória tornou-se a principal causa de abstinência de medicamentos, se tornando uma importante variável de análise. A toxicidade respiratória induzida por medicamentos é geralmente subdiagnosticada, pois pode não apresentar sinais ou sintomas precoces e pode dar-se com morbidade e mortalidade significativas. Portanto, a vigilância da toxicidade respiratória é de grande valia. Após análise da toxicidade do monoterpeno em questão OR, verificou-se que o mesmo apresentou neste parâmetro valor de 0,696, classificando-se como favorável e com média toxicidade na cor amarelo. O mesmo não pode se dizer com relação a análise da toxicidade do ptaquilosídeo *Pteridium aquilinum* (L.) Kühn, que por meio do software Admet Lab 2.0, percebeu-se que existe o risco de toxicidade respiratória com um valor de 0.97 (Cabral *et al.*, 2021).

Por fim da análise *in silico*, observou-se a análise de genotoxicidade do OR que apresentou valor de 0,035, na cor verde, se classificando como extremamente desfavorável, excelente toxicidade e baixo perfil de segurança. De acordo com o Admet Lab 3.0, genotoxicidade refere-se à capacidade de substâncias nocivas danificarem a informação genética nas células. A exposição a agentes químicos e biológicos pode resultar em instabilidades genômicas, gerando várias patologias, incluindo o câncer. A ação de agentes exógenos sobre o DNA pode vir a se manifestar somente após muitos anos, como resultado de seus efeitos cumulativos. Substâncias químicas reativas podem interagir diretamente com a molécula de DNA, resultando em lesões pró-mutagênicas, ou por falhas no sistema de reparo do DNA, podendo levar à transformação celular (Sinha *et al.*, 2014).

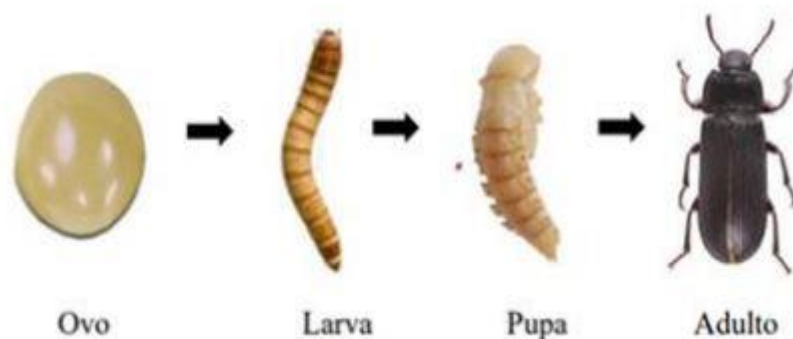
5.3 Teste de toxicidade *in vivo* com larvas de *Zophobas morio*, *Tenebrio Gigante*

O teste de toxicidade feito com larvas de *Zophobas morio*, tenébrio gigante, é um modelo de teste que utiliza um invertebrado e não necessita de aprovação prévia no comitê de ética, sendo reconhecido como uma abordagem válida para avaliar toxicidade e uma alternativa pra reduzir o uso de animais vertebrados nos testes (Canteri *et al.*, 2018). Nos testes realizados foram feitos quantificação do teor de melanização e taxa de sobrevivência das larvas frente à substancia testada em diferentes concentrações e aos controles positivo e negativo.

Neste contexto, destaca-se o princípio dos 3Rs propondo a redução, substituição e o refinamento do uso de animais em pesquisas, alinhando-se a práticas mais inovadoras e robusta. A redução se refere à diminuição do número de animais utilizados nas pesquisas. A substituição almeja alternativas que eliminem completamente o uso de animais; o refinamento engloba a melhoria das práticas experimentais para minimizar o sofrimento dos animais quando seu uso é necessário. Ressalta-se que é necessário um equilíbrio adequado entre os aspectos clássicos e os modernos para garantir a confiança pública de que a política dos 3Rs está sendo realizada com responsabilidade. (Eberlin *et al.*,

2019).

Figura 8: Ciclo de vida da Larva de *Zophobas morio*.



Fonte: Castro *et al.*, (2021).

A figura 8 retrata o ciclo de vida de *T. molitor* que dura entre 280-630 dias, a depender das condições de produção. Inicia-se com a oviposição 400-500 ovos por cada fêmea, e estes variam de 1,7-1,8 mm de comprimento e 0,6-0,7 mm de largura, sendo seu período de incubação de entre uma semana (27 °C) a duas semanas (25 °C). Após esse período, seguem para a fase larvar, que dura entre 90 a 140 dias. Inicialmente as larvas apresentam coloração branca e medem 0,2 cm de comprimento, podendo atingir nesta fase 1 g de peso e 3 cm de comprimento, adquirindo então uma coloração amarela. Passam em seguida à fase de pupa, que apresenta 1 cm de comprimento, e pode durar de 6 (28 °C) a 18 dias (18 °C). Após 15 dias, chegam à fase adulta (besouros), adquirindo uma cor vermelha-acastanhada que aos poucos vai escurecendo até se tornar preta. A última fase pode durar de um a três meses. Diversos fatores ambientais podem influenciar o desenvolvimento de *T. molitor*, como umidade, alimentação, temperatura, stress e a presença de patógenos (Van Der Valk; Meijden, 2014).

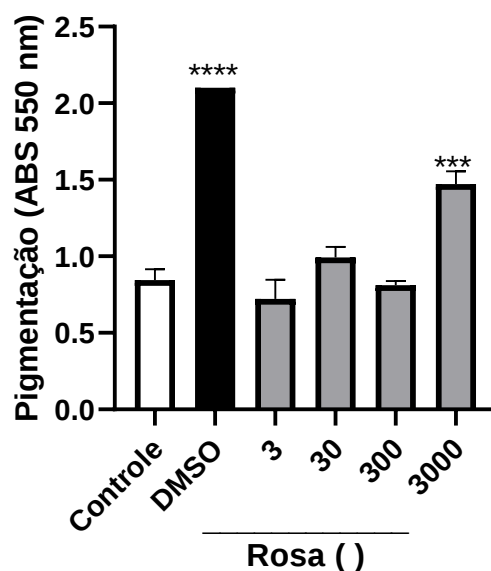
O sistema neuroendócrino e imunológico dos insetos apresenta semelhanças estruturais, funcionais e de desenvolvimento com os vertebrados. Diante de percalços éticos e desafios sociais, busca-se utilizar, com cada vez mais frequência, modelos alternativos em pesquisa experimental, como o *T. molitor*, tendo em vista que em insetos o sistema imune inato é conservado. Devido a essas características, tem-se aumentado o interesse pelo uso desse inseto como modelo alternativo para estudos *in vivo* para avaliação de diversas atividades como toxicidade (Van Der Valk; Meijden, 2014); antimicrobiana, entre outras propriedades. (Morey, *et al.*, 2016).

Dentro dessa perspectiva, estudos evidenciaram a presença no *Zophobas morio* de um sistema de defesa antioxidante, com capacidade para neutralizar espécies reativas. Este modelo apresenta um sistema composto com enzimas antioxidantes e desintoxicantes como superóxido dismutase, peroxidases, catalases, tirosinases. A utilização deste organismo multicelular apresenta vantagens, pois avalia a toxicidade do agente antioxidante (Nascimento da Silva *et al.*, 2016). Estudos apontam que o *T.*

molitor é uma alternativa possível para avaliar a toxicidade preliminar de compostos, ou seja, os autores reportaram que a dose letal mediana (DL50) de alguns fármacos administrados às larvas de *T. molitor* mostraram uma boa correlação quando comparada às de ratos e camundongos (Brai *et al.*, 2023).

A determinação da quantificação da melanização do OR nas concentrações 3, 30, 300 e 3000 mg/kg é explanada na Figura 9. O controle utilizado para comparação dos resultados foi salina como controle negativo e DMSO 1% como controle positivo.

Figura 9- Avaliação da toxicidade *in vivo* do Óxido de Rosas através do teor de melanina em larvas de *Zophobas morio*



Fonte: Autor, 2025.

Legenda: Controle negativo: salina; controle positivo: DMSO; Análise realizada após 48 horas de administração. A viabilidade das larvas foi mensurada realizando-se a verificação visual de cada indivíduo, quanto à presença de mielinização e/ou resposta a estímulos físicos após toque suave. Laboratório de Estudos Funcionais e Moleculares em Fisiofarmacologia (LAFMOL), UFPI – 2025.

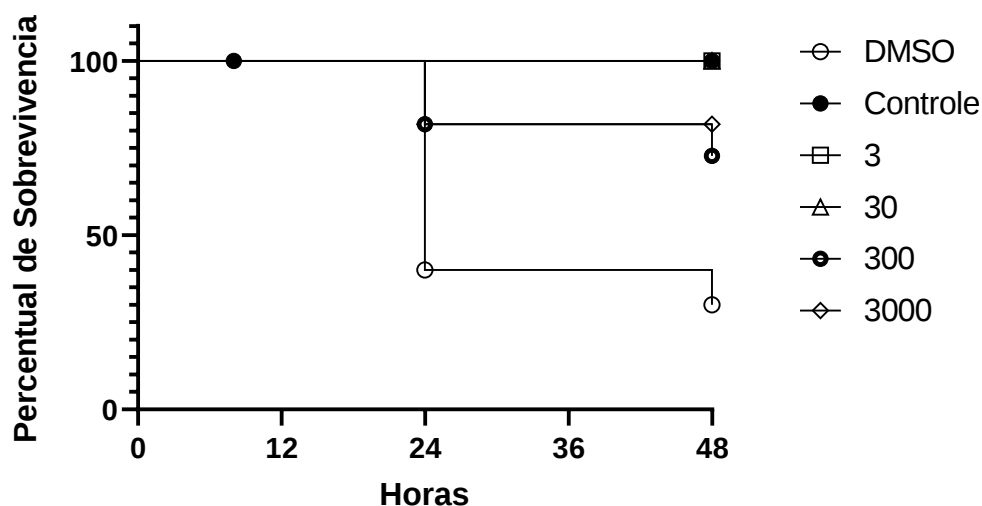
Ao se analisar a figura 9, infere-se que com base nos dados obtidos pode-se observar que ocorreu um aumento significativo da melanização apenas na concentração de OR de 3000 mg/kg, quando comparadas aos controles negativos e positivos. O objetivo de se quantificar a expressão da melanização, para este modelo experimental, é analisar se há ocorrência de processo inflamatório, uma vez que segundo alguns autores, os níveis de hormônio de melanina, quando expressos, são responsáveis pela liberação de hormônio cortisol que está relacionada ao stress. A expressão da melanina, também, ocorre quando há a necessidade de reduzir ou oxidar os radicais oxigênios bem como outros radicais, assim como em atividades antioxidantes (Silva, 2018).

Assim sendo, ao serem administradas as formulações em análise, foi possível observar alterações com base nos resultados, tendo como controle positivo, o solvente DMSO e como controle negativo, salina. Ao se realizar comparações, infere-se que a medida que a concentração do OR aumenta, a expressão de melanização, também, aumenta. Com isso, conclui-se que as concentrações de OR 3 mg/kg; 30 mg/kg e 300 mg/kg não apresentaram toxicidade significativa. Em contrapartida, a taxa de melanização da concentração de OR 3000 mg/kg foi a que mais se aproximou da apresentação da melanização do solvente DMSO (controle positivo), corroborando com o que foi exposto por Sperotto *et al.*, (2008) que ao analisar que se o óleo essencial de *P. gaudichaudianum* é um potente agente genotóxico e citotóxico, percebeu-se que pelo aumento do índice e da frequência de dano, induz quebras no DNA em concentrações acima de 1 µg/mL, à medida que as doses aumentam, de maneira dose-dependente (Carletti; Nervo; Cattivelli, 2014).

Os resultados desse estudo corroboram com relatos da literatura onde explanam que, quando ocorre a síntese da melanina, a mesma ocorre como uma resposta à sensibilidade a mecanismos considerados de defesa do hospedeiro, favorecendo assim uma resposta imune deste à infecção. Portanto, a imunidade celular resulta da atuação dos hemócitos que produzem peptídeos antimicrobianos espécies reativas de oxigênio (ROS), nitrogênios, e complexos enzimáticos que regulam a cascata da melanização e da coagulação (Grahl, 2018).

A determinação do percentual de sobrevivência de larvas de *Zophobas morio* expostas às diferentes concentrações do OR nas concentrações: 3, 30, 300 e 3000 mg/kg é explanada na Figura 10. O controle utilizado para comparação dos resultados foi salina como controle negativo e DMSO como controle positivo.

Figura 10- Percentual de sobrevivência de larvas de *Zophobas morio* expostas a diferentes doses de Óxido de rosas através de teste de toxicidade *in vivo*.



Fonte: Autor, 2025.

Legenda: Análise realizada após 48 horas de administração. A viabilidade das larvas foi mensurada

realizando-se a verificação visual de cada indivíduo, quanto à presença de mielinização e/ou resposta a estímulos físicos após toque suave. Laboratório de Estudos Funcionais e Moleculares em Fisiofarmacologia (LAFMOL), UFPI – 2025.

Ao se analisar o gráfico, infere-se que os percentuais de sobrevivência nas 24 e nas 48 horas da substância controle negativo, da concentração de 3 mg/ kg e da concentração 30 mg/kg do OR permaneceram o mesmo no valor de 100%, ou seja, todas as larvas sobreviveram, indicando que estas concentrações são favoráveis no que diz respeito à toxicidade. Isto acontece devido ao efeito dose-dependente já afirmado por Paracelso, no século XVI, no qual o mesmo reintera que a dose estabelece a diferença entre um tóxico e um medicamento, ou seja, como as doses não são altas, os efeitos tóxicos foram menores, gerando grandes taxas de sobrevivência (Pannu *et al.*, 2008).

A concentração de 300 mg/kg apresentou taxa de sobrevivência de 85% nas primeiras 24 horas e de 70% nas 48 horas, representando um decaimento significativo, ao passo que a concentração de 3000 mg/ kg apresentou taxa de sobrevivência 85% tanto nas 24 horas, como nas 48 horas. O controle positivo (DMSO) apresentou taxa de sobrevivência de 40% nas 24 horas e de 30% nas 48 horas.

Ao se comparar com o estudo realizado por Assenço *et al.*, (2022), infere-se que os estudos desta tese corrobora com o estudo desta que analisou o percentual de sobrevivência da larva *T. molitor* exposta ao óleo essencial *Lithraea brasiliensis*, composto, por monoterpenos e sesquiterpenos, no qual entendeu-se que a toxicidade ocorre depende da concentração utilizada. No teste de toxicidade aguda com larvas de *T. molitor* de Assenço *et al.*, (2022), o óleo essencial *Lithraea brasiliensis* apresentou letalidade nas primeiras concentrações testadas, havendo morte em mais da metade das larvas. No presente estudo, na concentração de 10 g/ kg do óleo essencial *Lithraea brasiliensis* apresentou nas 24 horas, 75% de sobrevivência e com 48 horas 50 % de sobrevivência. Na concentração de 5 g/ kg, o óleo essencial mostrou-se tóxico, revelando mortes em 24 h com 85,5% de sobrevivência e 70% em 48 horas, evidenciando efeito dose- dependente.

Vale frisar que o período de tempo no qual uma dose é administrada e a frequência são informações, também, primordiais que influenciam na resposta à intoxicação (Ribeiro *et al.*, 2021). Ainda dentro deste contexto, analisa-se que o OR é seguro, pois mesmo que na concentração de 30 mg/kg a taxa de sobrevivência caiu de 85% para 70% , devido a interferências ocasionais, a concentração de 3000 mg/ kg que é a maior concentração, apresentou taxa de sobrevivência 85% tanto nas 24 horas, como nas 48 horas. Os estudos toxicológicos têm como objetivo principal uma previsão dos possíveis efeitos adversos que determinada substância pode provocar quando da exposição humana ou animal, seja ela candidata a um medicamento, praguicida, agente químico industrial, dentre outros. Neste contexto, foi realizado o ensaio *in vivo* utilizando-se como organismo modelo o *T. molitor*, sendo determinados os perfis de sobrevivência nas formas larvais do inseto, para avaliação da toxicidade aguda do OR.

5.4 Bioensaio de letalidade de *Artemia salina*

Microcrustáceos *A. salina* foram mantidos em solução marinha na presença do óxido de rosa por 48 h. Após o teste de toxicidade aguda de 48 h, nenhuma mortalidade ou resposta tóxica foi observada em nenhuma das concentrações examinadas, que variaram de 10, 100 a 1000 µg/mL. Não foi encontrado na literatura o teste de microcrustáceos *Artemia salina* com óxido de rosa puro, então ao comparamos outros trabalhos que utilizaram monoterpenos com testes de toxicidade em microcrustáceos *Artemia salina*. E, nesses estudos os resultados demonstram que muitos óleos essenciais ricos em monoterpenos oxigenados, como o germacreno D, (E)-cariofileno, β-felandreno e elemicina, apresentam valores de CL₅₀ variando de 1 a 100 µg/mL, indicando toxicidade significativa para organismos aquáticos. O mecanismo de ação sugerido para essa toxicidade envolve a inibição da enzima acetilcolinesterase, resultando em desregulação neuromuscular e morte dos náuplios (Silva *et al.*, 2021).

Com base nos resultados obtidos no ensaio de toxicidade aguda utilizando *Artemia salina*, o óxido de rosa não apresentou efeitos letais significativos nas concentrações testadas, indicando ausência de toxicidade aguda dentro dos parâmetros estabelecidos pelo teste. Esses achados sugerem que, ao contrário de outros monoterpenos oxigenados com estrutura similar, o óxido de rosa possui baixa toxicidade para *A. salina* nas condições experimentais empregadas, o que pode estar relacionado à sua menor afinidade por alvos neurotóxicos como a acetilcolinesterase ou a sua baixa penetração na membrana dos organismos testados. Assim, o composto demonstra um perfil de segurança ambiental mais favorável em sistemas aquáticos do que outros monoterpenos já caracterizados como tóxicos.

Na sequência, explana-se foto do microcrustáceo *Artemia salina* após o teste.

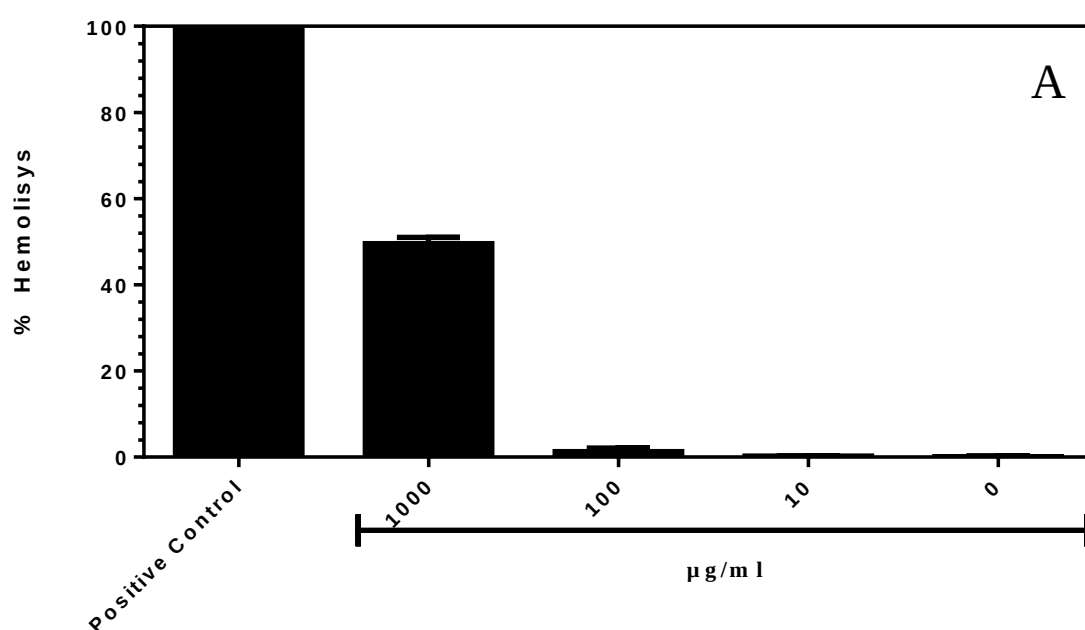
Figura 11: Microcrustáceo *Artemia salina* após o teste com ocular de 40X no microscópio óptico.



5.5 Avaliação de toxicidade *in vitro* por meio de análise de Atividade Hemolítica do Óxido de Rosa.

A seguir, segue a determinação da atividade hemolítica do OR que está explanada na Figura 12.

Figura 12: Atividade hemolítica de Óxido de Rosa puro.



Fonte: Autor, 2025.

No presente estudo, a atividade hemolítica foi utilizada para investigar a capacidade de diferentes concentrações do OR de induzir a ruptura de eritrócitos. Os resultados presentes na figura 12 sugerem que as diferentes concentrações do OR não induzem padrão de hemólise considerável mesmo quando altas concentrações foram testadas (1000 µg/ml), ao se comparar com o controle positivo, explanando-se com isso, que o OR não apresentou toxicidade para as células sanguíneas, indicando sua possível adequação para um fármaco promissor no futuro, corroborando com os estudos realizados por Negreiros *et al.*, (2019) que avaliou a atividade hemolítica do alfa- terpineol nas concentrações que variaram entre 1500 – 162 µg/mL, nas quais não foram observados efeitos hemolíticos (% de hemólise), demonstrando, com isso, que o monoterpene não possui atividade hemolítica, o qual não possa ser considerado um potente causador de danos à membrana.

No estudo realizado por Mendenha *et al.*, (2013), os terpenos têm a capacidade de aumentar a fluidez da membrana celular sem diferenças significativas entre os monoterpeneos. Eles podem

efetivamente agir como espaçadores na membrana para fluidificar os lipídios e criar rupturas na rede de ligação de hidrogênio da interface polar, sem causar atividade hemolítica. Nesse mesmo estudo observou-se que os monoterpenos menos polares, como o limoneno mostrou menos agressão a membrana e menor citotoxicidade. No entanto, o nerolidol mostrou maior potencial em aumentar a fluidez da membrana como também aumentou a capacidade de romper a membrana e aumentou o potencial citotóxico. No entanto, se faz necessária a realização de estudos adicionais, como mais testes de toxicidade *in vivo*, bem como estudos de fase clínica, para confirmar plenamente sua segurança e eficácia.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o OR demonstrou ser um possível candidato a fármaco promissor no futuro, uma vez que de acordo com o estudo *in silico*, não apresenta mutagenicidade, nem carcinogenicidade, classificando-se na categoria II no que diz respeito à Toxicidade Oral Aguda, apresentando média toxicidade e um bom perfil de segurança. No que se refere ao estudo *in vivo* realizado com larvas de *Zophobas morio*, infere-se que o Óxido de Rosa apresentou baixa toxicidade no teor de melanização, bem como na taxa de sobrevivência. No que diz respeito ao teste de bioensaio de letalidade de *Artemia salina*, o OR não apresentou toxicidade agudada nas doses testadas. Ademais, o composto analisado não apresentou atividade hemolítica considerável no teste *in vitro*. Assim sendo, conclui-se que o Óxido de Rosa puro possui um bom perfil de segurança. Vale ressaltar que modelos alternativos tanto *in silico* bem como também *in vitro* e de invertebrados estão sendo, cada vez mais, utilizados para analisar a toxicidade aguda das substâncias testadas. Os resultados são promissores e servem como ponto de partida para a realização de pesquisas posteriores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, M. R.; MARTINEZ, S. T.; PINTO, A. C. Química de Produtos Naturais: Plantas que testemunham histórias. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 3, p. 1117-1153, DOI: 10.21577/1984-6835.20170068. 2017.
2. ALSTERS, P. L. *et al.* “Dark” singlet oxygenation of β -citronellol: a key step in the manufacture of rose oxide. **Org Process Res Dev.** v. 14, p. 259-62, 2010.
3. ALVES BATISTA, F., RAULINO MAIA, M.L., MARTINS MAIA FILHO, A.L., FILGUEIRAS, L.A., FIGUEREDO SILVA, J., DE ARAUJO-NOBRE, A.R., MENDES, A.N., Composition of Sodium Alginate Films Containing Copper Oxide Nanoparticles Synthesized Using Aqueous Extract of *Turnera subulata* Sm and Evaluation of Their Healing Potential In Vivo. **Journal of Polymer Science** 63, 178-191. 2025.
4. AVDEEF A. Absorção e desenvolvimento de fármacos: solubilidade, permeabilidade e estado de carga. **John Wiley & Sons**, 2012.
5. ARRUDA, I. E.; MACEDO, B. V. S.; MACEDO, J. C.; CAMPOS, W. R. A.; ARAUJO, C. R. M.; GONSALVES, A. A.; **Quim. Nova.** 43, 642.2020.
6. ASSENÇO *et al.* Caracterização Química e Atividade Leishmanicida do Óleo essencial *Lithraea brasiliensis* Marchand. **Tese de Mestrado**. UFMA- MA. 2022.
7. AUMEERUDDY-ELALFI, Z. *et al.* Os óleos essenciais selecionados inibem as principais enzimas fisiológicas e possuem propriedades antimelanogênicas intracelulares e extracelulares in vitro. **Revista de análise de alimentos e medicamentos**, v. 1, pág. 232–243, 2018.
8. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; **Química Medicinal**, 3a ed.; Artmed: Porto Alegre, 2015.
9. BHASKAR, B. V., RAMOHHAN A., BABU, T. M., ZHENG, G. Y., CHEN, W., RAJENDRA, W, Gu, W. Molecular insight into isoform specific inhibition of PI3K- α and PKC- η with dietary agents through an ensemble pharmacophore and docking studies. **Scientific Reports**, 11(1), 12150. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90287-3>.2021.
10. BRAI, A. *et al.* *Tenebrio molitor* as a Simple and Cheap Preclinical Pharmacokinetic and Toxicity Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2296, 24 jan. 2023.
11. BRASIL. Práticas integrativas e complementares: Plantas Medicinais e Fitoterapia na Atenção Básica. **Ministério da Saúde**, n. 31, p. 1-156, 2012.
12. BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos**. Brasília, DF. Disponível em: www.anvisa.gov.br.

Acesso em: 25 de abril de 2015.

13. BETC, BECK, K. R., MORNINGSTAR, J., BENJAMIN M. M., & NORRIS, R. A. Descriptors of Cytochrome Inhibitors and Useful Machine Learning Based Methods for the Design of Safer Drugs. **Pharmaceuticals** (Basel, Switzerland), 14(5). 2021. <https://doi.org/10.3390/ph14050472>
14. BOCHNER, R. Perfil das intoxicações em adolescentes no Brasil no período de 1999 a 2001. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, p. 587-595, 2006.
15. BOCHNER, R.; DE LEMOS, E. R. S. Plantas tóxicas em espaços escolares infantis: do risco à informação/Toxic plants in children's school spaces: from risk to information/Las plantas venenosas en espacios de la escuela infantil: el riesgo a la información. **Journal Health NPEPS**, v. 2, n. 1, p. 102-112, 2017.
16. BORGES, NATHALIE HELEN PAES BARRETO. ANÁLISE IN SILICO DAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E TOXICOLÓGICAS DOS ORGANOSSELÊNIOS E ENSAIOS IN VITRO DE ATIVIDADES ANTIBACTERIANA E MODULADORA DA RESISTÊNCIA A DROGAS EM *Staphylococcus aureus*- **Tese de Doutorado de Nathalie Helen Paes Barreto Borges**. - João Pessoa, 2018.
17. BORGES, L P.; AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. **Revista Agrotecnologia**, Ipameri, GO, v.11, n.1, p.56-67, 2020.
18. CABRAL et al., PREVISÃO IN SILICO DE EFEITOS TÓXICOLÓGICOS DE PLANTAS ORNAMENTAIS. **Educação e Ciência para um mundo em reconstrução**. 2021.
19. CHANG, T. H. *et al.* Structure of a Heterotetrameric Geranyl Pyrophosphate Synthase from Mint (*Mentha piperita*) Reveals Intersubunit Regulation. **The Plant Cell Online**, v. 22, n. 2, p. 454-467, 2010.
20. CAMARGO, S. B.; VASCONCELOS, D. F. S. A. Atividades biológicas de Linalol: conceitos atuais e possibilidades futuras deste monoterpeno. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v.13, n.3, p.381-387, set./dez. 2014.
21. CAMINERO GOMES SOARES, A., MARQUES SOUSA, G. H., CALIL, R. L., & GOULART TROSSINI G. H. Absorption matters: A closer look at popular oral bioavailability rules for drug approvals. **Molecular Informatics**, 42(11), e202300115. 2023.<https://doi.org/10.1002/minf.202300115>
22. CAMPOS, S.C. *et al.* Toxicidade de espécies vegetais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. 2016.
23. CANTERI SP, CALONI CC, WILSON D, ALMEIDA SR. An invertebrate host to study fungal infections, mycotoxins and antifungal drugs: *Tenebrio molitor*. **J Fungi** 4(4): 125. 2018. <https://doi.org/10.3390/jof4040125>
24. CARLETTI, GIORGIA; NERVO, GIUSEPPE; CATTIVELLI, LUIGI. Flavonoids

- and melanins: a common strategy across two kingdoms. **International Journal of Biological Sciences**, v. 10, n. 10, p. 1159, 2014.
25. CASTRO, Thalison de et al. **Obtenção e análise da composição centesimal de farinha de larvas de Tenebrio molitor**. 2021.
 26. CHEDIK L., MIAS LUCQUIN, D., BRUYERE, A., & FARDEL, O. In Silico Prediction for Intestinal Absorption and Brain Penetration of Chemical Pesticides in Humans. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 2017. 14(7). <https://doi.org/10.3390/ijerph14070708>
 27. COLOMBO, M.L. et al. Most commonly plant exposures and intoxications from outdoor toxic plants. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.2, n.7, p.417-25, 2010.
 28. COSTA, P. R. R.; Pilli, R. A.; Pinheiro, S.; Substâncias carboniladas e derivados, 2a ed.; **EditSBQ**: São Paulo, 2019.
 29. DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. October 2016, p. 1–13, 2017.
 30. DELANEY, J. ESOL: Estimating Aqueous Solubility Directly from Molecular Structure. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, 44, 1000–1005. 2004. <https://doi.org/10.1021/ci034243x>
 31. DESAI, P. V, RAUB, T. J.& BLANCO, M.-J. How hydrogen bonds impact P-glycoprotein transport and permeability. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 22(21), 6540–6548.2012. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.08.059>
 32. EBERLIN, S. et al. Métodos Alternativos para Avaliação de Segurança de Produtos no Brasil. **RN**, v. 18, p. 214, 2019.
 33. EHRNHÖFER-RESSLER, M. M. et al. Identification of 1,8-Cineole, Borneol, Camphor, and Thujone as Anti-inflammatory Compounds in a *Salvia officinalis* L. Infusion Using Human Gingival Fibroblasts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 14, p. 3451–3459, 10 abr. 2013.
 34. EL-SEEDI, H. R. et al. Chemical composition and repellency of essential oils from four medicinal plants against *Ixodes ricinus* nymphs (Acari: Ixodidae). **J. Med. Entomol**, v. 49, p. 1067-1075, 2012.
 35. ENYEDY, E. A.; PETRASHEUSKAYA, T. V.; KISS, M. A.; WERNITZNIG, D.; WENISCH D.; KEPPLER, B. K.; SPENGLER, G.; MAY, N. V.; FRANK, E.; DOMOTOR, O.; **J. Inorg. Biochem.** , 220, 111468. 2021.
 36. FEITOSA, M. H. A., SOARES, L. L., BORGES, G. A., ANDRADE, M. M. & Costa, S.M. Inserção do Conteúdo Fitoterapia em Cursos da Área de Saúde. **Revista Brasileira de Educação Médica**, 40(2),197-203.2016.
 37. FELTRAN, G. P., et al. Estudo comparativo da complexação de monoterpenos em

- ciclodextrina: preparação, caracterização química, desenvolvimento tecnológico e avaliação biológica. **Biblioteca Virtual da Fapesp**. 2014.
38. GALUCIO, N. C. da R Correa, R. M. dos S. Moysés, D de A. Paixão, P. M. F. Pina, J. R. S. Quemel, G. K. C. & Vale, V. V. Analysis of the safety profile of herbal medicines in Brazil: literature review. **Research, Society and Development**, 10(13). 2021.
 39. GEVORGYAN, A., HOPMANN, K.H., BAYER, A., Exploration of new biomass-derived solvents: application to carboxylation reactions. **ChemSusChem** 13 (8), 2080–2088. 2020.
 40. GHOLAMPOUR, M.; SAKHTEMAN, A.; PIRHADI, S.; SERADJ, H. In silico design of novel diamino-quinoline-5, 8-dione derivatives as putative inhibitors of NAD (P) H: Quinone oxidoreductase 1 based on docking studies and molecular dynamics simulations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1230, p. 129906, 2021.
 41. GOMES, LINHARES, LUCAS., et al., Análise in silico da toxicidade do monoterpene eucaliptol **Research, Society and Development**, v. 9, n. 5, e158953092, (CC BY 4.0). 2020. ISSN 2525-3409. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i5.3092>
 42. GRAHL, Matheus Vinicius Coste. A importância de ácidos nucleicos extracelulares para o sistema imune de *Rhodnius prolixus*: possível envolvimento na resposta contra a toxina derivada de urease, jaburetox. **Dissertação de mestrado, Programa de PósGraduação em Biologia Celular e Molecular, Centro de Biotecnologia**, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 2018.
 43. GUO, C., ZHANG, J., LIU, C., BIAN, Y., SHAN Q., Extracting rose essential oil from rose slag with ionic liquid. **Biomass Convers. Bioref.** 1–8. 2020.
 44. IPEK, E.; ZEYTINOGLU, H.; OKAY, S.; TUYLU, B. A.; KURKCUOGLU, M.; HUSNU CAN BASER, K. Genotoxicity and antigenotoxicity of Origanum oil and carvacrol evaluated by Ames Salmonella/microsomal test. **Food chem.**, Barkin, v.93, p.551–556, 2005.
 45. JOÃO, R. E. S; RAGA, A. Mecanismo de defesa das plantas contra o ataque de insetos sugadores. **Instituto Biológico - Agência Paulista de Tecnologia dos Agronegócios. Documento Técnico** 23, p. 1-13, 2016.
 46. JONES H. M. et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: a pharmaceutical industry perspective. **Clin Pharmacol Ther.** v. 97, p. 247-62, 2015.
 47. KAUFFMANN, Kira et al. Alternative type of Ames test allows for dynamic mutagenicity detection by online monitoring of respiration activity. **Science Of The Total Environment, Elsevier**, BV.v. 726, p. 137862, jul. 2020.
 48. KENNY, P. W. Hydrogen-Bond Donors in Drug Design. **Journal of Medicinal Chemistry**, 65(21), 14261–14275. 2022. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01147>
 49. KIM, J.Y.; et al. Antiangiogenic and anticancer effect of an orally active low molecular weight heparin conjugates and its application to lung cancer chemoprevention. **Journal of**

- Controlled Release**, v. 199, n. 10, p. 122–131, 2015.
50. KUIATE, J. R.; BESSIÈRE, J. M.; ZOLLO, P. H. A. Composition of the essential oils from three *Laggera* spp. from Cameroon. **Flav Fragr J.** v. 17, p. 105-8, 2002.
 51. L'AROMATHERAPIE EXACTEMENTE, PIERRE FRANCHOMME AND DR DANIEL PÉNOEL, 1990. Tisserand, Robert and Rodney Young. **Essential Oil Safety**, 2nd ed., 2014.
 52. LARINI, L. Avaliação toxicológica. In: LARINI, L. **Toxicologia**. São Paulo: Manole, p. 31.1999.
 53. LEE, G.; BAE, H. Therapeutic Effects of phytochemicals and Medicinal Herbs on Depression. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1-11, 2017.
 54. LEITZMANN, C. Characteristics and health benefits of Phytochemicals. **Forschende Komplementärmedizin**, v. 23, n. 2, 2016.
 55. LEVY, Dan D. *et al.* Demonstrating laboratory proficiency in bacterial mutagenicity assays for regulatory submission. **Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [S. l.], v. 848, p. 1-1, 1 dez. 2019.
 56. LU, G.Y.; LIU, S.T.; HUANG, S.M.; CHANG, Y.L.; LIN, W.S. Multiple effects of digoxin on subsets of cancer-associated genes through the alternative splicing pathway. **Biochimie**, v. 106, p. 131-139, 2014.
 57. LUCENA et al., ANÁLISE FARMACOLÓGICA E TOXICOLÓGICA DO MONOTERPENO SABINENO: UM ESTUDO IN SILICO. **Pesquisas e abordagens educativas em ciências da saúde** – Volume II. Editora Amplla. 2022.
 58. MATIAS NASCIMENTO MAIA, W, DAS CHAGAS PEREIRA DE ANDRADE, F., ALVES FILGUEIRAS, L., NOGUEIRA MENDES A., FONSECA COSTA ASSUNÇÃO, A., DAVIDSON SÉRVULO RODRIGUES, N, DA SILVA LOPES L. Antidepressant activity of rose oxide essential oil: possible involvement of serotonergic transmission. **Heliyon**, 7(4).2021. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06620>
 59. MENDANHA, Sebastião A. et al. Toxicity of terpenes on fibroblast cells compared to their hemolytic potential and increase in erythrocyte membrane fluidity. **Toxicology in Vitro**, v. 27, n. 1, p. 323-329, 2013.
 60. MENDES, A. N., *et al.* **International Journal of Nanomedicine**. 12, 8363-8373. 2017. [<https://doi.org/10.2147/IJN.S134756>]
 61. MENGUE, S. S.; MENTZ, L. A.; SCHENKEL, E. P. Uso de plantas medicinais na gravidez. **Rev. bras. farmacogn.**, São Paulo, v.11, p.21-35, 2001.
 62. MIRANDA, C. C. et al. Perfil epidemiológico das intoxicações por plantas notificadas no Brasil no período de 2010 a 2020. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e25929- e25929, 2021.
 63. MOLDOVAN, O.-L., SANDULEA, A., LUNGU, I.-A., GÂZ, ȘERBAN A., & RUSU, A. Identification of Some Glutamic Acid Derivatives with Biological Potential by

- Computational Methods. **Molecules**. 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28104123>
64. MOREY AT, DE SOUZA FC, SANTOS JP et al. Antifungal Activity of Condensed Tannins from *Stryphnodendron adstringens*: Effect on *Candida tropicalis* Growth and Adhesion Properties. **Curr Pharm Biotechnol** 17(4): 365-375.2016.
 65. MOURA, N. S., VASCONCELOS, A. C. M., BERNABÉ, B. M., TEIXEIRA, L. J. Q.,SARAIVA, S. H. Ensaios toxicológicos: Um estudo sobre a utilização de testes in vivo e in vitro. **Enciclopédia biosfera**. 8(15), 1945-1956.2012.
 66. MOTA DM, et al. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996- 2005: retrato de uma década. **Ciência & saúde coletiva**. 17(1):61-70.
 67. NASCIMENTO DA SILVA, Luis Claudio et al. In vitro cell-based assays for evaluation of antioxidant potential of plant-derived products. **Free Radical Research**, v. 50, n. 8, p. 801-812, 2016. <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1193668>
 68. NASRI F, FADAKAR A, YOUSEF B, ZAHEDI B. Evaluation of genetic diversity of some damask rose *Rosa damascena* mill genotypes of Kurdistan province using morphological traits. **J Ornam Plants**. 2016.6(4):237–43.
 69. NEGREIROS et al., PERFIL TOXICOGENÉTICO E ANTITUMORAL DO ALFA-TERPINEOL EM TESTES NÃO CLÍNICOS. **Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Piauí**, como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. 2019.
 70. NONATO, F. R. et al. Anti-inflammatory properties of rose oxide. **International Immunopharmacology**, v. 14, p. 779–784, 2012.
 71. OGA, S. et al. Fundamentos de toxicologia. 3º edição. São Paulo: **Atheneu**, 696p. 2008.
 72. OHTSUBO, S.; FUJITA, T.; MATSUSHITA, A.; KUMAMOTO, E.; Inhibition of the compound action potentials of frog sciatic nerves by aroma oil compounds having various chemical structures. **Pharmacol Res Perspect**.v.3 (2).p.1-13. 2015.
 73. OLIVEIRA, F. F. S.; SUCHARA, E. A.; Perfil epidemiológico das intoxicações exógenas em crianças e adolescentes em município do Mato Grosso. **Rev Paul Pediatr**, v.32, n. 4, p. 299–305, 2014.
 74. OMIDI *et al*. Comparative study of phytochemical profiles and morphological properties of some Damask roses from Iran. **Chem. Biol. Technol. Agric**. 9:51.2022.
 75. OPREA, T. I. Virtual Screening in Lead Discovery: **A Viewpoint**. **Molecules**, v. 7, n. 1, p. 51-62, 2002.
 76. OSBORNE, D. W., & MUSAKHANIAN, J. Skin Penetration and Permeation Properties of Transcutol®-Neat or Diluted Mixtures. **AAPS PharmSciTech**, 19(8), 3512–3533. 2018. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1196-8>
 77. OUDAH, K. H., NAJM M. A. A., BARGASH, R. F., KUTKAT, O., GABALLAH, M.,

- ALBOHY, A., & ABOUZID K. A. M. Drug repurposing of pyrazolotriazine derivatives as potential anti-SARS-CoV-2 agents: in vitro and in silico studies. **BMC Chemistry**, 18(1), 132.2024. <https://doi.org/10.1186/s13065-024-01233-z>
78. PADUCH, R. *et al.* Terpenes: substances useful in human healthcare. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 55, n. 5, p. 315–327, 15, 2007.
79. PAGAR, R. R., MUSALE, S. R., PAWAR, G., KULKARNI, D., & GIRAM P. S. Comprehensive Review on the Degradation Chemistry and Toxicity Studies of Functional Materials. **ACS biomaterials science & engineering**. 2022.
80. PANNU N, NADIM MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. **Crit Care Med**. 36 (4 Suppl):S216-23.2008.
81. PARASURAMAN, S.; THING, G. S.; DHANARAJ, S. A. Polyherbal formulation: Concept of ayurveda. **Pharmacognosy Reviews**, v. 8, n. 16, p. 73-80, 2014.
82. PASSOS, C. S. *et al.* Terpenóides com atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). **Rev. bras. Farmacognosia**, v.19, n.1^a, p. 140-149, 2009.
83. PICCIRILLO E.; AMARAL, A. T.; **Quim. Nova**, 41, 662.2018.
84. PIRES DE, BLUNDELL TL, ASCHER DB. Pkcsim: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **J Med Chem** [periódico na Internet]. 2015
85. PRASANNA, S., & DOERKSEN, R. J. Topological polar surface area: a useful descriptor in 2D-QSAR. **Current Medicinal Chemistry**, 16(1), 21–41.2009. <https://doi.org/10.2174/092986709787002817>
86. PRASHAR A.; LOCKE, I. C.; EVANS, C. S. Cytotoxicity of lavender oil and its major components to human skin cells. **Cell Prolif. Oxford**, v.37, n.3, p.221-229, Jun. 2004.
87. PREETI, SAMBHAKAR, S., SAHARAM, R., NARWAL, S., MALIK, R., GAHLOT, V., MOHAN, S. Exploring LIPIDS for their potential to improves bioavailability of lipophilic drugs candidates: A review. **Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ : The Official Publication of the Saudi Pharmaceutical Society**, 31(12), 101870. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101870>
88. QAZI S. U.; NAZ, A.; HAMEED, A.; OSRA, F. A.; JALIL, S.; IQBAL, J.; SHAH, S. A. A.; MIRZA, A. Z.; **Bioorg. Chem**. 115, 105209.2021.
89. QUINTANS, J. S. S. *et al.* Monoterpenes modulating cytokines - A review. Food and chemical toxicology: an international journal published for the **British Industrial Biological Research Association**, v. 123, p. 233–257, 2019.
90. RIBEIRO *et al.*, LÍQUIDO DA CASCA DA CASTANHA DO CAJU (Anarcadium occidentale L.) (LCC) E SEUS PRINCIPAIS CONSTITUINTES: ATIVIDADES ANTI-Leishmania, TOXICOLÓGICA E IMUNOMODULADORA. **Defesa de mestrado ao Programa de PósGraduação em Tecnologias Aplicadas a Animais de**

Interesse Regional da Universidade Federal do Piauí, 2021.

91. RIQUINHO, D.L; HENNINGTON, E.A. Saúde, ambiente e condições de trabalho no cultivo de tabaco: revisão de literatura. **Ciência em Saúde Coletiva**, v.17, n.6, p.1587-600, 2012.
92. SALEHIABAR, M., *et al.* **International Journal of Biological Macromolecules** , 115, 83–89. 2018.
93. SHARMA, B., SAHA, S. T., PERUMAL, S., GU, L., EBENEZER, O., SINGH, P., ... KUMAR, V.. Design, Synthesis, Antiproliferative Evaluation, and Molecular Docking Studies of N-(3-Hydroxyindole)-Appended β -Carbolines/Tetrahydro- β -Carbolines Targeting Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer. **ACS Omega**, 5(45), 28907–28917. 2020. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01226>
94. SILVA, Stefany Anastácio da *et al.* Caracterização de pigmentos escuros tipo melanina produzidas por bactérias isoladas de milho. **Dissertação de mestrado, programa de PósGraduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde**, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS, Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, ANÁPOLIS – GO .2018.
95. SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C. M. O. *et. al.* Farmacognosia: da planta ao medicamento. Porto Alegre: **Editora da UFSC**, 2001.
96. SINHA, S. *et al.* Evaluation of toxicity of essential oils palmarosa, citronella, lemongrass and vetiver in human lymphocytes. **Food and Chemical Toxicology**, v. 68, 2014.
97. SOBRAL, M.V.; XAVIER, A.L.; LIMA, T.C.; SOUSA, D.P. Antitumor activity of monoterpenes found in essential oils. **Sci World J**, 2014.
98. SOUZA, F.C.; NERI, J.S.; MARQUES, E.B.; BARROS, R.B.; SCARAMELLO, C.B. Should pharmacotherapy of digoxin be reviewed in male patients with heart failure in the case of association with carvedilol? **International Journal of Cardiology**, v. 191, p. 4–6, 2015.
99. SPEROTTO *et al.*, AVALIAÇÃO DO EFEITO CITOTÓXICO E GENOTÓXICO DO ÓLEO ESSENCIAL DE PIPER GAUDICHAUDIANUM KUNTH. 2008.
100. SRINIVAS, N.; SANDEEP, K. S.; ANUSHA, Y.; DEVENDRA, B. N. In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An In Silico Approach. *Internat. invention J. biochem. bioinform.*, v.2, n.3, p.20-29, 2014.
101. SURENDRAN S.; QASSADI, F.; SURENDRAN, G.; LILLEY, D.; HEINRICH, M. Myrcene—What Are the Potential Health Benefits of This Flavouring and Aroma Agent? **Front. Nutr.** 8, 699666. 2021.
102. TANEJA, S. C. *et al.* Rose oxides: A facile chemo and chemo-enzymatic approach. **Synthetic communications**, v. 35, n. 17, p. 2297–2303, 2005.
103. THOTA, S.; RODRIGUES, D. A.; PINHEIRO, P. S. M.; LIMA, L. M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J.; Bioorg. **Med. Chem. Lett.** 28, 2797.2018.

104. ULUSOY, S., *et al.* Tocopherol, carotene, phenolic contents and antibacterial properties of rose essential oil, hydrosol and absolut. **Current Microbiology**, 59, 554-558. 2009.
105. UMAR A. B., UZAIRU, A., SHALANGWA, G. A., & UBA, S. In silico evaluation of some 4-(quinolin-2-yl)pyrimidin-2-amine derivatives as potent V600E-BRAF inhibitors with pharmacokinetics ADMET and drug-likeness predictions. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, 6(1), 61.2020. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00084-4>
106. USEPA, Agência de Proteção Ambiental dos EUA. **Toxicity Identification Evaluation**, 2018.
107. VALERIO LG. In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 241: 356–370. 2009.
108. VAN DER VALK T, VAN DER MEIJDEN. A Toxicity of scorpion venom in chick embryo and mealworm assay depending on the use of the soluble fraction versus the whole venom. **Toxicon** 88: 38-43. 2014.
109. VENKATACHALAM, T. K.; BERNHARDT, P. V.; NOBLE, C. J.; FLETCHER, N.; PIERENS, G. K.; THURECHT, K. J.; REUTENS, D. C.; **J. Inorg. Biochem.** 162, 295. 2016.
110. VIEGAS JUNIOR, C. et al., Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v.29, n.2, p.326-37, 2006.
111. WU, Y., WANG, X., CHANG, S., LU, W., LIU, M., & PANG, X. β -lapachone induces NA(P) H: Quinone Oxidoreductase-1–and Oxidative Stress–Dependent Heat Shock Protein cleavage and inhibits tumor growth and angiogenesis. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 357, n. 3, p. 466-475, 2016.
112. XAVIER LA, *et al.* Intoxicações exógenas por agentes tóxicos em crianças em município do norte de Minas Gerais. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. 2017.
113. YE, Y. L., HU, X. P., CHEN, S. E., & GAO, X. D. Response surface methodology to optimize the lily and rose compound gelfood process conditions. **Food Research and Development**, 36, 89–93.2015.
114. ZERUESENAY, D., V., S. N., & A., F. D. 2001. Inhibition of Cytochrome P450 (CYP450) Isoforms by Isoniazid: Potent Inhibition of CYP2C19 and CYP3A. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 45(2), 382–392. <https://doi.org/10.1128/aac.45.2.382-392.2001>