

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
BACHARELADO EM ODONTOLOGIA**

**EDUARDO BITU PINTO**

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TÓXICO DOS MONOTERPENOS CARVACROL,  
LINALOL E *p*-CIMENO: UMA ABORDAGEM *IN SILICO***

**PATOS-PB**

**2015**

**EDUARDO BITU PINTO**

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TÓXICO DOS MONOTERPENOS CARVACROL,  
LINALOL E *p*-CIMENO: UMA ABORDAGEM *IN SILICO***

Trabalho de Conclusão do Curso (TCC) apresentado à Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho

**PATOS-PB  
2015**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

P659a

Pinto, Eduardo Bitu

Avaliação do potencial tóxico dos monoterpenos carvacrol, linalol e *p*-cimeno: uma abordagem *in silico* / Eduardo Bitu Pinto. – Patos, 2015.  
45f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Odontologia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2015.

"Orientação: Prof. Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho".

Referências.

1. Produtos naturais. 2. Monoterpenos. 3. Testes de toxicidade. I. Título.

CDU 616.314:633.88

EDUARDO BITU PINTO


AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TÓXICO DOS MONOTERPENOS  
CARYACRÓL, LINALOL E *p*-CIMEÑO: UMA ABORDAGEM *IN SILICO*

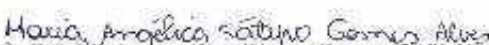
Trabalho de Conclusão do Curso (TCC) apresentado à Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

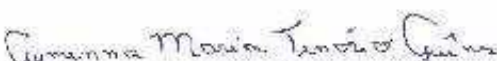
**ORIENTADOR:** Prof. Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho

Aprovado em 15/05/2015

BANCA EXAMINADORA

  
Prof. Dr. Abrahão Alves de Oliveira Filho – Orientador  
Universidade Federal de Campina Grande

  
Prof. Dr.ª Maria Angélica Sátiro Gomes – 1º Membro  
Universidade Federal de Campina Grande

  
Prof. Dr.ª Gymenna Maria Tenório Graênes – 2º Membro  
Universidade Federal de Campina Grande

Dedico este trabalho a Deus, que iluminou o meu caminho durante estes árduos 5 anos. Aos meus pais, Leandro e Laura, por acreditarem no meu potencial. Aos meus irmãos Natália e Leandro Filho, pelo companheirismo. A minha sobrinha Letícia, por trazer mais felicidade aos meus dias.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço inicialmente ao meu Deus, por ser tão onipotente, onisciente e onipresente em minha vida. Aquele que sempre me fez levantar a cabeça quando eu achava que nada iria dá certo, e que com sua luz guiou os meus passos durante essa trajetória.

Aos meus pais, Laura Bitu e Leandro Pinto, por serem fonte de amor, carinho e dedicação. A vocês que sempre se esforçaram para que nada me faltasse e que me ofereceram a melhor educação, contribuindo assim para a realização deste sonho.

Aos meus irmãos, Natália e Leandro Filho, por toda a irmandade e apoio nessa caminhada.

À minha sobrinha Leticia, por me fazer mais feliz e conseguir tirar de mim os melhores sorrisos.

Ao meu cunhado Diego, por todo o apoio prestado a mim.

A todos os meus primos e tios, que sempre estiveram presentes me apoiando na realização do meu sonho.

A todos os meus amigos, pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas, em especial: Arthur Sá, Alexandre Sá, Carlos Henrique, Fabrícia, Júlia, Leilane e Ramille.

À minha dupla-amiga-irmã Clarissa Moraes, por toda amizade e companheirismo durante esses 5 anos e por representar a minha família aqui em Patos. Espero levar sua amizade verdadeira por toda a minha vida.

A todos os colegas da turma Odontologia UFCG 2010.2, por dividirem comigo momentos tão importantes durante a graduação.

Ao meu orientador Prof. Abrahão, pela disponibilidade e paciência prestada a mim. Agradeço por ter se disposto a me ajudar quando mais precisei e pela grandiosa contribuição ofertada a esse trabalho.

À banca examinadora nos nomes das professoras Angélica Sátyro e Gymenna, pela contribuição valiosa prestada a esse trabalho.

A todos os professores e funcionários de Odontologia do CSTR, por tanto contribuírem com minha formação acadêmica. Em especial a minha orientadora de PIVIC Prof<sup>a</sup> Carolina Nóbrega e a minha orientadora de monitoria Prof<sup>a</sup> Luciana Gominho.

Por fim, agradeço a todos que torceram pelo meu sucesso e que agora vibram com a minha vitória.

**“TUDO TEM O SEU TEMPO  
DETERMINADO, E HÁ TEMPO  
PARA TODO O PROPÓSITO  
DEBAIXO DO CÉU.”  
ECLESIÁSTES 3:1**



## RESUMO

Os monoterpenos são constituintes básicos voláteis de óleos essenciais aromáticos e pertencem a um grupo diverso de compostos químicos. Relatos na literatura mostram que diversos monoterpenos possuem atividade antimicrobiana contra uma gama de microrganismos planctônicos e inclusive sobre biofilmes dentários. Com base nisso, o objetivo desse estudo foi avaliar o potencial tóxico dos monoterpenos carvacrol, linalol e *p*-cimeno, utilizando modelos *in silico*, além de compará-los ao digluconato de clorexidina. Para a realização dos estudos *in silico*, todas as informações químicas dos monoterpenos selecionados foram obtidas no site <http://www.chemspider.com/>, já para a análise da toxicidade teórica, a estrutura dos monoterpenos foi submetida ao estudo *in silico* dos parâmetros ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) usando o programa Osiris Property Explorer, onde foram determinados os potenciais mutagênico, tumorigênico, irritante e sobre a reprodução. Os resultados do presente estudo mostraram que os monoterpenos carvacrol e *p*-cimeno, assim como a clorexidina não apresentaram nenhum efeito mutagênico, porém o linalol apresentou um efeito severo. Com relação ao potencial tumorigênico, pôde-se perceber que o carvacrol, o linalol e a clorexidina não possuem nenhum efeito tumorigênico, porém o *p*-cimeno possui um potencial moderado. Para o potencial irritante, verificou-se que os 3 monoterpenos estudados apresentam potencial irritante severo, porém a clorexidina não se mostrou tóxica. O presente estudo revelou também que em relação ao sistema reprodutor, nenhum dos monoterpenos estudados, nem a clorexidina possuem potencial tóxico. Apesar dos monoterpenos estudados apresentarem boa ação antimicrobiana no biofilme dentário, esse estudo revelou a presença de toxicidade em várias dessas substâncias. Assim, estudos clínicos precisam ser realizados para confirmar os resultados, visto que os dados encontrados envolvem resultados *in silico* e estudos pré-clínicos.

**Palavras-chave:** Produtos naturais, Monoterpenos, Testes de toxicidade

## ABSTRACT

The monoterpenes are volatile basic constituents of essential aromatic oils and belong to a diverse group of chemical compounds. Reports in literature show that many monoterpenes have antimicrobial activity against a range of planktonic microorganisms and even on dental biofilms. Based on this, the aim of this study was to evaluate the toxic potential of monoterpenes carvacrol, linalool and *p*-cymeno, using *in silico* models, and compare them to chlorhexidine gluconate. For the realization of *in silico* studies, all the chemical information from selected monoterpenes were obtained from the site <http://www.chemspider.com/>, as for the analysis of theoretical toxicity, the structure of monoterpenes was subjected to *in silico* study of the parameters ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity) using the Osiris Property Explorer program, where we determined the mutagenic, tumorigenic and irritating potentials, and about reproduction. The results of this study showed that carvacrol and *p*-cymene monoterpenes, as well as chlorhexidine showed no mutagenic effect, but linalool had a severe effect. Regarding the tumorigenic potential, we could see that the carvacrol, linalool and chlorhexidine have no tumorigenic effect, but the *p*-cymene has a moderate potential. For irritancy, it was found that the three monoterpenes in the study have severe irritation potential, but the chlorhexidine was not toxic. The present study also revealed that compared to the reproductive system, none of the studied monoterpenes, or chlorhexidine have toxic potential. Despite studied monoterpenes showed good antimicrobial action in dental plaque, this study revealed the presence of several toxicity of these substances. Thus, clinical studies are needed to confirm the results, since the data found involve *in silico* results and preclinical studies.

**Keywords:** Natural products, Monoterpenes, Toxicity tests

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1-</b> Estrutura química do Carvacrol .....	18
<b>Figura 2-</b> Estrutura química do Linalol .....	19
<b>Figura 3-</b> Estrutura química do <i>p</i> -Cimeno.....	20
<b>Figura 4-</b> Estrutura química da Clorexidina .....	22
<b>Figura 5-</b> Núcleo Tumorigênico do <i>p</i> -cimeno .....	37

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1-</b> Potencial mutagênico dos monoterpenos carvacrol, linalol, <i>p</i> -cimeno e clorexidina .....	35
<b>Gráfico 2-</b> Potencial Tumorigênico dos monoterpenos carvacrol, linalol, <i>p</i> -cimeno e clorexidina .....	36
<b>Gráfico 3-</b> Potencial Irritante dos monoterpenos carvacrol, linalol, <i>p</i> -cimeno e clorexidina..	37
<b>Gráfico 4-</b> Danos ao Sistema Reprodutor dos monoterpenos carvacrol, linalol, <i>p</i> - cimeno e clorexidina. ....	38

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ADMET	Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade
<i>C</i>	<i>Candida</i>
CAS	Chemical Abstracts Service
<i>L</i>	<i>Lactobacillus</i>
P.E	Ponto de Ebulição
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
REA	Relação Estrutura-Atividade
<i>S</i>	<i>Streptococcus</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

$p$	Para
$\%$	Porcentagem
$+$	Positivo
$-$	Negativo
$\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$	Gramas por mol
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
$\text{g}\cdot\text{cm}^3$	Gramas por centímetro cúbico

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	16
2.1	PRODUTOS NATURAIS NA ODONTOLOGIA .....	16
2.2	MONOTERPENOS .....	17
2.2.1	Carvacrol.....	17
2.2.2	Linalol.....	19
2.2.3	<i>p</i> -Cimeno .....	19
2.3	BIOFILME BUCAL .....	20
2.4	TOXICIDADE.....	22
2.4.1	Testes toxicológicos.....	23
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	24
<b>3</b>	<b>ARTIGO</b> .....	29
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	43
	<b>ANEXO A</b> .....	44
	<b>ANEXO B</b> .....	45

## 1 INTRODUÇÃO

A fitoterapia é a utilização de medicamentos obtidos a partir de matérias-primas de origem vegetal, plantas ou suas partes, com a finalidade curativa, profilática, paliativa ou para fins de diagnóstico (LIMA JÚNIOR et al., 2005). O uso de plantas medicinais vem sendo proposto como forma de tratamento complementar, de baixo custo e eficaz, permitindo assim que a maior parte da população tenha acesso aos mesmos (PIEROZAN et al., 2009).

Estima-se que cerca de 80% da população mundial utiliza a medicina tradicional para os cuidados com a saúde, a partir do uso de extratos de plantas ou de seus princípios ativos (TOSCANO RICO, 2011). Os produtos naturais, do ponto de vista da diversidade molecular, são bastante diversificados, o que representa novas possibilidades de investigação e descoberta de atividades biológicas favoráveis ao tratamento e prevenção de doenças. Compostos isolados de fontes vegetais fornecem moldes estruturais para a obtenção de substâncias sintéticas e, além disso, podem ser empregados como ferramentas na identificação de mecanismos de ação (SOUSA, 2013). Dentre os compostos extraídos de plantas estão os terpenos, flavonoides, os taninos, os alcaloides e os óleos essenciais (ROMANO et al., 2013).

Os terpenoides representam a maior classe química de constituintes ativos de plantas, havendo mais de 30.000 substâncias descritas. A classificação básica dos vários terpenos decorre do número de unidades isoprênicas que contêm (RAVEN, 2001). Os monoterpenos são constituintes básicos voláteis de óleos essenciais aromáticos e pertencem a um grupo diverso de compostos químicos, de modo a constituir 90 % dos óleos essenciais, com enorme variedade de estruturas e com implicações em diversas atividades biológicas, tais como: bradicardia, hipotensão, atividade antimicrobiana, ações sedativas, anticonvulsivantes, hipnóticas e hipotérmicas, efeitos antiespasmódicos, vasorrelaxantes e atividade antinociceptiva (CAMARGO; VASCONCELOS, 2014).

Relatos na literatura mostram que diversos monoterpenos possuem atividade antimicrobiana contra uma gama de micro-organismos planctônicos e inclusive sobre biofilmes dentários (KALEMBA; KUNICKA, 2003; NOSTRO et al., 2007; KARPANEN et al., 2008).

O biofilme dental constitui-se de depósitos bacterianos e constituintes salivares, com um crescimento contínuo sendo considerado a principal causa das doenças cárie e periodontal (ROSAN; LAMONT, 2000). A formação do biofilme dental ocorre através da fixação de bactérias sobre as superfícies dentárias, dentre elas pode-se citar: *S. mitis*, *S. sagüis*, *S. sobrinus*, *S. mutans* e *L. casei* (SOCRANSKY; HAFFAJEE, 2002).



Apesar das plantas medicinais possuírem efeitos benéficos, muitas delas contêm substâncias capazes de produzir potencial toxicidade em organismos vivos (MENGUE et al., 2001). Sendo assim, vários testes têm sido utilizados para avaliar a toxicidade das substâncias. Um deles é o ensaio da citotoxicidade em eritrócitos, onde é possível verificar a toxicidade *in vitro* (SCHREIER et al., 1997; APARICIO et al., 2005). Para avaliação de toxicidade em produtos naturais, são também utilizados outros testes com modelos *in silico* que são rápidos, reprodutíveis e normalmente baseados em biorreguladores humanos (ANGELO et al, 2006; SRINIVAS et al, 2014). O teste da toxicidade aguda não-clínica também é importante no estudo de um futuro produto natural com potencial farmacológico (LARINI, 1999).

Sabendo que alguns monoterpenos apresentam ação no biofilme dentário e podem causar também efeitos adversos, torna-se relevante avaliar o potencial mutagênico, tumoral, irritante e as alterações no sistema reprodutor causadas por três destas substâncias, o carvacrol, o linalol e o *p*-cimeno, utilizando modelos *in silico*, comparando os resultados com o padrão farmacológico utilizado na odontologia, o digluconato de clorexidina.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 PRODUTOS NATURAIS NA ODONTOLOGIA

Há milhares de anos, diversos compostos naturais têm sido utilizados na medicina popular para o tratamento de inúmeras doenças. Até parte do século XX, a base da terapia farmacológica era constituída pelos medicamentos de origem vegetal. Nos últimos anos, tem crescido o interesse pelos medicamentos de origem natural, sendo acompanhado de um aumento significativo nos investimentos em pesquisa (RATES, 2001). Cerca de 50% dos medicamentos utilizados são de origem sintética e cerca de 30% são originários de plantas, isolados diretamente ou produzidos por síntese a partir de um precursor vegetal (KIRKPATRICK, 2002). Os produtos naturais continuam sendo umas das maiores fontes para a descoberta de novos medicamentos com atividade antimicrobiana, antifúngica e até anticâncer (ALTMANN, 2001).

Na Odontologia, as pesquisas com produtos naturais têm aumentado nos últimos anos devido à busca por novos produtos com menor toxicidade, maior atividade farmacológica e melhor biocompatibilidade, além de apresentarem menor custo, sendo mais acessíveis à população (CASTILHO et al., 2007).

Com base no uso e conhecimento popular, o importante crescimento mundial da fitoterapia dentro de programas preventivos e curativos tem estimulado a avaliação da atividade de diferentes extratos de plantas para o controle do biofilme dental, bem como de outras afecções bucais (BUFFON et al., 2001). Estudos *in vitro* têm demonstrado que tinturas de camomila (*Matricaria chamomilla L.*) e mirra (*Commiphora myrrha*) possuem efeito em certos microrganismos formadores do biofilme comparável ao da clorexidina (PEREIRA, 1998).

Xavier et al. (1995) citam que os óleos do cajueiro (*Anacardium occidentale L.*) e do cravo (*Eugenia caryophyllata T.*) são indicados para odontalgias. Outro estudo demonstrou que a romã (*Punica granatum Linn*) possui atividade antimicrobiana sobre *Streptococcus mutans*, microrganismo de extrema importância no início do processo cariioso, além de ser usada contra gengivite e feridas bucais por sua ação antisséptica e anti-inflamatória (OLIVEIRA, 1998).

Sampaio (1997) pesquisou plantas adstringentes brasileiras e relatou que, no Brasil, usava-se uma mistura do suco do tronco da bananeira (*Musa sapienten Linn*) com água, obtendo excelente ação em aftas. Também para aftas, indicava-se o decocto da casca do

cajueiro (*Anacardium occidentale* Linn). O mesmo pesquisador evidenciou que o pó da madeira do pau-brasil (*Caesalpinia echinata* Lam) era aconselhado para o fortalecimento gengival, assim como as folhas da mangueira (*Mangifera indica* Linn), no caso de ulcerações bucais.

## 2.2 MONOTERPENOS

Os óleos essenciais são misturas complexas que podem conter 100 ou mais compostos orgânicos. Seus constituintes podem pertencer às mais diversas classes de compostos, porém os terpenos e os fenilpropenos são as classes de compostos mais comumente encontradas. Os terpenos encontrados com maior frequência nos óleos essenciais são os monoterpenos e sesquiterpenos, bem como os diterpenos, constituintes minoritários dos óleos essenciais (CASTRO et al., 2004).

Vários estudos anteriores se concentraram sobre as propriedades antimicrobianas dos óleos essenciais e dos principais monoterpenos encontrados neles. Na verdade, muitos terpenos são conhecidos por atuarem contra uma grande variedade de micro-organismos, incluindo bactérias gram-positivas, gram-negativas e fungos. As propriedades antibacterianas de óleos essenciais e seus componentes são explorados em tão diversos produtos comerciais como cimentos endodônticos, anti-sépticos bucais e conservantes alimentares (KOBILINSKY, 2007).

### 2.2.1 Carvacrol

O carvacrol (Figura 1) é quimicamente denominado 2-metil-5-(1-metil-etil)-fenol, possuindo fórmula molecular  $C_{10}H_{14}O$ , peso molecular de 150,22 g/mol, e densidade de 0,975 g/ml (20°C). É um composto volátil, encontrado em plantas aromáticas e óleos essenciais, apresentando-se como um monoterpene, líquido, de coloração amarelo-claro, possuindo característica pungente e odor aromático, semelhante ao orégano. Foi verificado sua efetividade contra leveduras, fungos e bactérias gram (+) e gram (-), com amplo espectro antibacteriano (ULTEE et al., 2002).

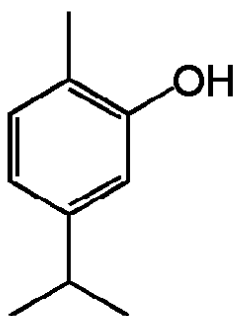


Figura 1- Estrutura química do Carvacrol

Essa substância apresenta-se como um dos principais constituintes do óleo essencial de *Lippia gracilis* (44,43%) (SILVA et al., 2008), *Lippia sidoides* (66,7%) (BOTELHO et al., 2007), *Origanum compactum* (27%) (BAKKALI et al., 2008) e de várias espécies pertencentes ao mesmo gênero como *Origanum vulgare* (TIAN; LAI, 2006), *Origanum minutiflorum* (SARER et al., 1996), *Thymus serpyllum* (DUARTE et al., 2005), *Thymus vulgaris* (HUDAIB et al., 2002), dentre outros.

No que se refere à sua atividade biológica, já há evidência científica para atividade antimicrobiana, antitrombótica, antioxidante, antinociceptiva e anti-inflamatória. Contudo, em função de sua natureza fenólica, o carvacrol apresenta considerável toxicidade (OLIVEIRA et al., 2012; DAMASCENO et al., 2014).

Esse monoterpene possui diversos estudos biológicos contra diferentes micro-organismos. NOSTRO et al. (2004) demonstraram a ação antibacteriana contra cepas de *Staphylococcus aureus* metilicina resistentes. O mesmo foi capaz de inibir a formação de biofilmes de espécie do gênero *Candida* (DALLEAU et al., 2008).

O grupo de Botelho et al., (2007) testou o carvacrol isolado da *Lippia sidoides* Cham contra patógenos orais e verificou forte atividade antimicrobiana contra vários dos micro-organismos. A maior atividade foi encontrada contra a *Candida albicans* e *Streptococcus mutans* (BOTELHO et al., 2007).

A equipe de Aligiannis et al., (2001) também verificou a ação do carvacrol isolado do *Origanum scabrum* contra micro-organismos orais e o mesmo foi efetivo contra as seguintes bactérias: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*.

### 2.2.2 Linalol

O linalol (3,7-dimetil-octa-1,6-dien-3-ol) é um monoterpene alcoólico terciário de cadeia aberta, com fórmula  $C_{10}H_{18}O$  e massa molecular correspondente a  $154.2493 \text{ g.mol}^{-1}$  (Figura 2). Apresenta-se como um líquido (P.E:  $198,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) levemente amarelado. Pode ser encontrado normalmente sob a forma de uma mistura de isômeros de posição da primeira ligação dupla, possuindo um átomo de carbono assimétrico e, por isso, podendo existir enantiômeros (SILVA et al., 2003). Tem sido largamente usado como composto de partida para várias sínteses importantes, como a do acetato de linalila, e testado como acaricida, bactericida e fungicida (BELAICHE et al., 1995)

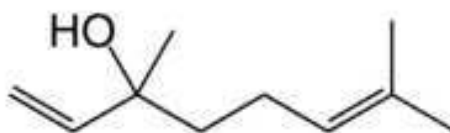


Figura 2- Estrutura química do Linalol

ALVIANO et al., (2005) verificaram a ação do linalol isolado da *Croton cajucara* Benth contra patógenos orais, e o mesmo foi efetivo contra as bactérias: *L. casei*, *S. aureus*, *S. sobrinus*, *P. gingivalis* e *S. mutans*.

### 2.2.3 *p*-Cimeno

O *p*-cimeno é um monoterpene aromático biossintético, de fórmula molecular  $C_{10}H_{14}$ , precursor do carvacrol e largamente presente entre os óleos essenciais, sendo um dos constituintes majoritário em várias espécies vegetais como em *Thymus vulgaris*, *Origanum saccatum* e *Origanum solymicum*. Contém um grupo isopropil ligado a um anel benzênico com grupo metil em posição *para* (1-metil-4-isopropil) (Figura 3). Este monoterpene apresenta as seguintes características físico-químicas: peso molecular  $134,22 \text{ g. mol}^{-1}$ , encontra-se no estado líquido à temperatura ambiente, com densidade de  $0,86 \text{ g. cm}^{-3}$  e ponto de ebulição  $176 \text{ }^\circ\text{C}$ , com pouca solubilidade aquosa (SANGSTER, 1989).

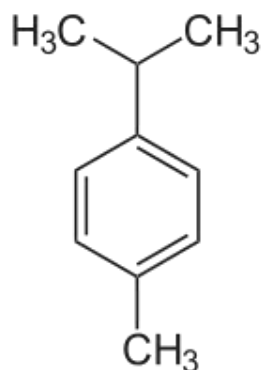


Figura 3- Estrutura química do p-Cimeno

O *p*-cimeno tem menor efeito antimicrobiano do que carvacrol, quando utilizado sozinho, sendo que o *p*-cimeno carece de um grupo hidroxila, para desempenhar um papel importante na atividade antimicrobiana (ULTEE et al., 2002).

Em estudos *in vitro* demonstraram que o monoterpeneo *p*-cimeno pode ser usado como um antimicrobiano contra as bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) e as Gram-negativas (*Escherichia coli*) (CRISTANI et al., 2007; SHAPIRA; MIMRAN, 2007). Além disso, diferentes estudos têm mostrado que o *p*-cimeno e os seus derivados monoterpeneos são eficazes antioxidantes e agentes anticarcinogênicos (BURT, 2004).

### 2.3 BIOFILME BUCAL

O organismo está sujeito a colonizações bacterianas ao longo da vida, mas normalmente existe uma coexistência pacífica. Na cavidade oral, os dentes proporcionam uma superfície de colonização não descamativa, permitindo o desenvolvimento de depósitos bacterianos (LISTGARTEN; KOROSTOFF, 2013; MALTZ; JARDIM, 2010).

A placa dental pode ser definida como um aglomerado de bactérias aderidas aos tecidos duros e moles da boca, embebidas em uma matriz extracelular (polissacarídeos, exopolissacarídeos) e saliva (MARINHO; ARAÚJO, 2007). Hoje, a placa bacteriana, em uma nova visão, passou a ser chamada de biofilme. O biofilme é uma comunidade cooperativa, bem organizada, de células microbianas aderidas a uma superfície úmida e aglomerada por matriz de polissacarídeos (NASCIMENTO et al., 2006). As etapas de formação do biofilme dental são divididas em: formação da película adquirida, adesão microbiana inicial, fase de multiplicação e fase de maturação do biofilme (MARSH, 2010).

A formação do biofilme se inicia com a película adquirida, que é uma camada acelular, composta de glicoproteínas salivares e anticorpos. Esses componentes vão atuar aumentando a adesão bacteriana, que é o mecanismo inicial para causar uma infecção (WILSON, 2001).

Na fase da adesão microbiana inicial, ocorrem mecanismos de adesão à película adquirida, onde os micro-organismos com maior capacidade de adesão (colonizadores iniciais) irão se unir aos dentes. As bactérias colonizadoras iniciais são compostas principalmente de *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis* (MARINHO; ARAÚJO, 2007).

A fase de multiplicação do biofilme envolve mecanismos de interação bacteriana e a produção de uma matriz extracelular. Diversos micro-organismos não possuem a capacidade de se aderirem inicialmente aos dentes, mas são capazes de se aderirem (co-adesão) a micro-organismos primários que se estabeleceram na fase inicial. Estes são denominados de colonizadores secundários (MARSH, 2010).

Na última fase, o biofilme dental atinge um estado de equilíbrio dinâmico, onde os diversos micro-organismos que compõem o biofilme estão em constante adaptação às alterações ambientais. A microbiota desta fase é composta de micro-organismos colonizadores primários e secundários, e também os colonizadores tardios, isto é, aqueles que aumentam como consequência do acúmulo microbiano no biofilme dentário (MARINHO; ARAÚJO, 2007).

Esse biofilme bucal pode ser classificado em supra ou subgingival. Biofilmes supragingivais se formam acima da margem gengival, e são constituídos principalmente por bactérias Gram-positivas, aeróbicas e sacarolíticas. Em contraste, o biofilme subgingival se deposita abaixo da margem gengival, e é formado por bactérias gram-negativas, anaeróbicas e proteolíticas (TREIN et al., 2006).

Como a cárie e a doença periodontal são as principais doenças orais infecciosas causadas por bactérias que compõem o biofilme dental, medidas de controle devem ser tomadas frente à essas bactérias. A principal forma de prevenir as infecções bucais é o controle mecânico do biofilme dental. Entretanto, existem diversas limitações em relação à remoção realizada pelo próprio paciente. Nesse sentido, o controle químico da placa, geralmente, é adotado como método complementar eficaz (TORRES et al., 2000). Entre os agentes químicos utilizados para prevenção da cárie dentária, podem ser citados clorexidina 0,12%, óleos essenciais, cloreto de cetilpiridínio, triclosan e os produtos fluoretados (BUISCH, 2000).

A clorexidina é um dos métodos químicos mais eficazes contra as bactérias que compõem o biofilme dentário. É considerada como o padrão ouro em comparação aos outros agentes químicos de ação semelhante, com efeito farmacológico inibidor do biofilme dental. Apresenta-se como um detergente catiônico, uma bisbiguanida não tóxica disponível principalmente na forma de sais de digluconato (Figura 4). Atua tanto em bactérias gram positivas como em gram negativas, tendo efetividade mesmo na presença de sangue e saliva (SEGUNDO et al., 2007). Apesar de ser um excelente antimicrobiano, não é recomendado o uso prolongado dessa substância, pois a mesma possui diversos efeitos colaterais como: a coloração dos dentes, a descamação reversível da mucosa, as alterações do paladar e o aumento dos depósitos calcificados supragengivais (GROSSMAN et al., 2006).

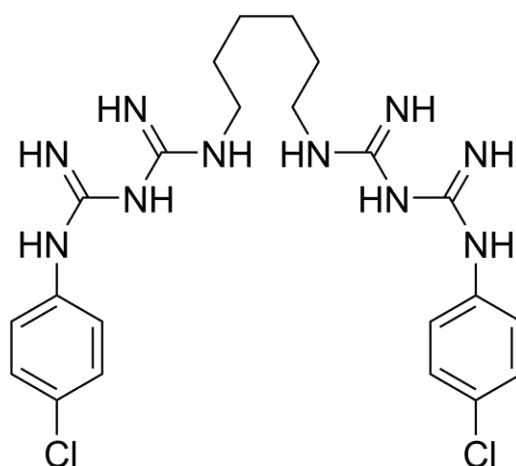


Figura 4- Estrutura química da Clorexidina

## 2.4 TOXICIDADE

Algumas das plantas que apresentam propriedades medicinais podem conter substâncias tóxicas, o que torna errado o conceito de que plantas são medicamentos naturais, portanto livres de efeitos tóxicos. Torna-se necessário o conhecimento científico das características de determinadas plantas, e sua possível toxicidade, uma vez que as plantas vêm sendo usadas como fitoterápicos sem nenhum conhecimento dos seus efeitos em longo prazo, podendo ocasionar possíveis consequências a quem faz uso das mesmas (VIEIRA et al., 2009).

Com isso, testes toxicológicos devem ser realizados para avaliar os efeitos do tratamento em muitos órgãos. Estes parâmetros são usados para caracterizar a relação dose-



resposta, e ajudar a selecionar as doses utilizadas em estudos da exposição crônica a certas substâncias (BARNES; DAWSON,1988).

#### **2.4.1 Testes toxicológicos**

Um dos testes toxicológicos *in vitro* utilizados é o ensaio de citotoxicidade em eritrócitos, que avalia o dano que novas drogas podem produzir *in vivo* em eritrócitos do organismo. Esse teste, verifica se compostos isolados de plantas podem causar danos à membrana das células vermelhas do sangue, culminando com a hemólise (SCHREIER et al., 1997; APARICIO et al., 2005).

As ferramentas de previsão, também desempenham um papel essencial no repertório proposto de métodos alternativos para a avaliação das características farmacológicas e toxicológicas de um composto, além de modelos *in vitro*. Por isso, essas ferramentas são utilizadas para estudar os compostos existentes e hipotéticas, que são rápidos, reprodutíveis e são normalmente baseados em biorreguladores humanos (ANGELO et al, 2006; SRINIVAS et al, 2014). Neste contexto, destaca-se os estudos com modelos *in silico*, que estão sendo aplicados para a avaliação da toxicidade de um composto no meio metabólico de mamíferos (MARCHANT, 2012).

Segundo HELMA et al., (2004) as técnicas *in silico* ou baseadas em modelos computacionais podem ser categorizadas em três classes: 1- Modelagem molecular – análise computacional da relação entre um agente tóxico, e um ou mais alvos moleculares, geralmente armazenados em base de dados de proteínas; 2- Expert systems – técnicas que simulam o raciocínio humano à cerca do fenômeno toxicológico ou toxicidade; e 3- Data Driven Systems – incluem métodos que derivam previsões a partir de uma série de dados obtidos experimentalmente.

Outro teste importante no estudo de um futuro produto natural com potencial farmacológico é a toxicidade aguda não-clínica. Os ensaios de toxicidade aguda avaliam a toxicidade após exposição a uma dose única ou dose fracionada administrada no período de 24 horas. São obrigatórios para todo tipo de composto em teste, independentemente do tempo de uso proposto para a espécie humana, pois evidenciam o risco de intoxicações agudas, inadvertidas ou não, e a forma de preveni-las (LARINI, 1999).

## REFERÊNCIAS

- ALIGIANNIS, N.; KALPOUTZAKIS, E.; MITAKU, S.; CHINO, I.B. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two *Origanum* species. **J. agric. Food chem.**, Washington, v.49, p.4168-4170, 2001.
- ALTMANN, K. H. Microtubule-stabilizing agents: a growing class of important anticancer drugs. **Curr. Opin. Chem. Biol.**, London, v.5, n.4, p.424-431, Aug. 2001.
- ALVIANO, W. S.; MENDONÇA-FILHO, R. R.; ALVIANO, D. S.; BIZZO, H. R.; PADRÓN, T. S.; RODRIGUES, M. L.; BOLOGNESE, A. M.; ALVIANO, C. S.; SOUZA, M. M. G. Antimicrobial activity of *Croton cajucara* Benth linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. **Oral microbiol. Immunol.**, Copenhagen, v.20, p. 101–105, 2005.
- ANGELO, V.; MAX, D.; MARKUS, A. L. The Challenge of Predicting Drug Toxicity in silico. **Basic clin. pharmacol. Toxicol.**, Copenhagen, v.99, p.195–208, 2006.
- APARICIO, R. M.; GARCÍA-CELMA, M. J.; VINARDELL, M. P.; MITJANS, M. *In vitro* studies of the hemolytic activity of microemulsions in human erythrocytes. **J. pharm. biomed. anal.**, Oxford, v.39, p.1063-1067, 2005.
- BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils - a review. **Food chem. toxicol.**, Oxford, v.46, n.2, p.446-475, 2008.
- BARNES, D. G.; DAWSON, M. Reference dose (RfD): Description and use in health risk assessments. **Reg. Toxicol. Pharmacol.**, v.8, p.471-486, 1988.
- BELAICHE, T.; TANTAOUI-ELARAKI, A.; IBRAHIMY, A. Application of a two levels factorial design to the study of the antimicrobial activity of three terpenes. **Scienc. Aliment.**, v.15, p.571–578, 1995.
- BOTELHO, M. A.; NOGUEIRA, N. A. P.; BASTOS, G. M.; FONSECA, S. G. C.; LEMOS, T. L. G.; MATOS, F. J. A.; MONTENEGRO, D.; HEUKELBACH, J.; RAO, V. S.; BRITO, G. A. C. Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v.40, p.349-356, 2007.
- BUFFON, M. C. M.; LIMA, M. L. C.; GALARDA, I.; COGO, L. Avaliação da eficácia dos extratos de *Malva sylvestris*, *Calendula officinalis*, *Plantago major* e *Curcuma zedoarea* no controle do crescimento das bactérias da placa dentária: Estudo “*in vitro*”. **Revista Vis. Acad.**, v.2, p.31-38, 2001.
- BUISCHI, Y. P. **Promoção de saúde bucal na clínica odontológica**. São Paulo: Artes Médicas, 2000.
- BURT, S. A. Essential oils: The antibacterial properties and potential applications in foods – A review. **Int. j. food microbiol.**, Amsterdam, v.94, p. 223-253, 2004.

CAMARGO, S. B.; VASCONCELOS, D. F. S. A. Atividades biológicas de Linalol: conceitos atuais e possibilidades futuras deste monoterpene. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v.13, n.3, p.381-387, set./dez. 2014.

CASTILHO, A. R.; MURATA, R. M.; PARDIC, V. Produtos naturais em odontologia. **Rev. Saúde**, Natal, v.1, n.1, p.11-17, 2007.

CASTRO, H. G.; OLIVEIRA, L. O.; BARBOSA, L. C. A.; FERREIRA, F. A.; SILVA, D. J. H.; MOSQUIM, P. R.; NASCIMENTO, E. A. Teor e composição do óleo essencial de cinco acessos de mentrasto. **Quím. nova**, São Paulo, v.27, n.1, p.55-57, 2004.

CRISTANI, M. T. Interaction of four monoterpenes contained in essential oils with model membranes: implications for their antibacterial activity. **J. agric. Food chem.**, Washington, v.55, p.6300-6308, 2007.

CURY, J. A. Concentração de fluoreto em chás brasileiros e seu significado na prevenção de cárie. **Rev. Gaúcha Odontol.**, v.28, p.219-225, 1998.

DALLEAU, S.; CATEAU, E.; BERGES, T.; BERJEAUD, J. M.; IMBERT, C. *In vitro* activity of terpenes against Candida biofilms. **Int. j. antimicrob. agents.**, Amsterdam, v.31, p.572-576, 2008.

DAMASCENO, S. R. B.; OLIVEIRA, F. R. A. M.; CARVALHO, N. S.; BRITO, C. F. C.; SILVA, I. S.; SOUSA, F. B. M.; SILVA, R. O.; SOUSA, D. P.; BARBOSA, A. L. R.; FREITAS, R. M.; MEDEIROS, J. V. R. Carvacryl acetate, a derivative of carvacrol, reduces nociceptive and inflammatory response in mice. **Life Sci.**, Oxford, v.94, p. 58–66, 2014.

DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; DELARMELINA, C. Anti-candida activity of Brazilian medicinal plants. **J. Ethnopharmacol.**, Limerick, v.97, p.305-311, 2005.

GROSSMAN, E.; REITER, G.; STURZENBERGER, O. P.; DE LA ROSA, M.; DICKINSON, T. D.; FIRRETTI, G. A.; LUDLAM, G. E.; MECKEL, A.H. Six-month study of the effects of achlorhexidine mouthrinse on gingivitis in adults. **J. periodontal. res.**, Copenhagen, v.21, n.16, p.33-43, 2006.

HELMA, C. In silico Predictive Toxicology: The State of the Art and Strategies to Predict Human Health Effects. **Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.**, Freiburg, v.8, n.1, p.27-31, 2004.

HUDAIB, M.; SPERONI, E.; DI PIETRA, A. M.; CAVRINI, V. Evaluation of thyme (*Thymus vulgaris* L.) oil composition and variations during the vegetative cycle. **J. pharm. Biomed. Anal.**, Oxford, v.29, n.4, p.691–700, 2002.

KALEMBA, D.; KUNICKA, A. Antibacterial and antifungal properties of essential oils. **Current. Medicinal Chemistry**, Schipol, v.10, p.813-829, 2003.

KARPANEN, T. J.; WORTHINGTON, T.; HENDRY, E. R.; CONWAY, B. R.; LAMBERT, P. A. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine digluconate alone and combination with eucalyptus oil, tea tree oil and thymol against planktonic and biofilm cultures of *Staphylococcus epidermidis*. **J. medical Microbiol.**, Edinburgh, v.62, p.1031-1036, 2008.

KIRKPATRICK, P. Antibacterial drugs: stitching together naturally. **Nature Rev. Drug Discov.**, London, v.1, p.748, 2002.

KOBILINSKY, A.; NAZER, A. I.; DUBOISS-BRISSONNET, F. Modeling the inhibition of *Salmonella typhimurium* growth by combination of food antimicrobials. **Int. j. food microbiol.**, Amsterdam, v.115, p.95-109, 2007.

LARINI, L. Avaliação toxicológica. In: LARINI, L. **Toxicologia**. São Paulo: Manole, 1999. p. 31.

LIMA JÚNIOR, J. F.; VIEIRA, L. B.; LEITE, M. J. V. F.; LIMA, K. C. O uso de fitoterápicos e a saúde bucal. **Saúde rev.** Piracicaba, v.7, n.16, p.11-17, 2005.

LISTGARTEN, M.; KOROSTOFF, J. Cultural Health Influences. In: HARRIS, N. O; GARCÍA-GODOY, F (8th ed.). **Prim. prevent. Dentist.**, New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2013. p.23-44.

MALTZ, M.; JARDIM, J.; ALVES, L. Health promotion and dental caries. **Braz. Oral Res.**, São Paulo, v.24, p.18-25, 2010.

MARCHANT, C.A. Computational toxicology: a tool for all industries. **WIREs Computat. Molecular scienc.**,v.2, p.424-434, 2012.

MARINHO, B. V. S.; ARAÚJO, A. C. S. O uso de enxaguatórios bucais sobre a gengivite e o biofilme dental. **Int. j. Dent.**, Cairo, v.6, n.4, p.124-131, 2007.

MARSH, P. D. Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries. **Dent. Clin. N. Am.**, n.54, p. 441-454, 2010.

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.

NASCIMENTO, D. F. F.; SILVA, A. M.; MARCHINI, L. O papel das bactérias orais em doenças sistêmicas. **Rev. ABO nac.**, São Paulo, v.14, n.2, p.117-122, 2006.

NOSTRO, A.; BLANCO, A. R.; CANNATELLI, M. A.; ENEA, V.; FLAMINI, G.; MORELLI, I.; ROCCARO, A. S.; ALONZO, V. Susceptibility of methicillin - resistant staphylococci to oregano essential oil, carvacrol and thymol. **FEMS Microbiol. Let.**, Amsterdam, v.230, p.191-195, 2004.

NOSTRO, A.; ROCCARO, A. S.; BISIGNANO, G.; MARINO, A.; CANNATELLI, M. A.; PIZZIMENTI, F. C.; CIONI, P. L.; PROCOPIO, F.; BLANCO, A. R. Effects of oregano, carvacrol and thymol on *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. **J. Med. microbiol.**, Edinburgh, v.56, p.519-523, 2007.

OLIVEIRA, F. T.; FERRAZ, L. R. **O Uso de Fitoterápicos na Odontologia**. 1998. Monografia (Bolsa de Extensão) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora-MG, 1998.

OLIVEIRA, I. S.; SILVA, F. V.; VIANA, A. F. S. C.; SANTOS, M. R. V.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; MARTINS, M. C. C.; NUNES, P. H. M.; OLIVEIRA, F. A.; OLIVEIRA, R. C. M. Gastroprotective activity of carvacrol on experimentally induced gastric lesions in rodents. **Naunyn-Schmiedeberg's arch. pharmacol.**, Berlin, v.385, p.899–908, 2012.

PEREIRA, J. V. **Atividade Antimicrobiana do extrato hidroalcoólico da *Punica granatum* Linn sobre microorganismos formadores de placa bacteriana.** 1998. Dissertação (Mestrado em Diagnóstico Bucal) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 1998.

PIEROZAN, M. K. et al. Chemical characterization and antimicrobial activity of essential oils of *Salvia L.* species. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v.29, n.4, p.764-770, out./dez. 2009.

RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Toxicon.**, Oxford, v.39, p.603-613, 2001.

RAVEN, P. H.; EVERT, R. F.; EICHHORN, S. E. **Biologia Vegetal.** 6<sup>o</sup>ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2001. 906p.

ROMANO, B.; PGANO, E.; MONTANARO, V.; FORTUNATO, A. L.; MILIC, N.; BORRELLI, F. Novel insights into the pharmacology of flavonoids. **Phytother. Res.**, London, v.27, p.1588–1596, 2013.

ROSAN, B.; LAMONT, R. J. Dental plaque formation. **Microbes infect.**, Paris, v.2, p.1599-1607, 2000.

SAMPAIO F. C. Fitoterapia em Odontologia. In:\_\_\_\_\_. **Das Plantas Mediciniais aos Fitoterápicos: abordagem científica.** João Pessoa (PB): Universidade Federal da Paraíba, 1997.

SANGSTER, J. Octanol- water Partition coefficients of simple organic compounds. **J. phys. Chem.**, London, v.18, n.3, p.1111-1227, 1989.

SARER, E.; PANCALI, S.; YILDIZ, S. Chemical composition and antimicrobial composition of the essential oil of *Origanum minutiflorum*. **J. Fac. Pharm. Ankara**, 1996.

SCHREIER, H.; GAGNÉ, L.; BOCK, T.; ERDOS, G. W.; DRUZGALA, P.; CONARY, J. T.; MULLER, B. W. Physicochemical properties and *in vitro* toxicity of cationic liposome cDNA complexes. **Pharm. acta helv.**, Zurich. v.72, p.215-223, 1997.

SEGUNDO, A. S., BOSCO, A. F.; SEMENOFF, T. A. D. V.; ROCATTO, G. E. G. D.; CIRILO, D. M.; BUZELLE, S. L.; NUNES, S. O. Efetividade do gluconato de clorexidina 0,12% e o digluconato de clorexidina a 2% adquiridos em diferentes dentais e farmácias na cidade de Cuiabá, sobre *Candida albicans*. **Rev. Periodontia**, Rio de Janeiro, v.7, n.1, p.41-45, mar. 2007.

SHAPIRA, R.; MIMRAN, E. Isolation and characterizantion of *Escherichia coli* mutants exhibiting altered response to thymol. **Microb. drug resist.**, Larchmont, v. 13, n.3, p. 157-165, 2007.

SILVA, D. D.; CHIERICE, G. O.; GALHIANE, M. S.; CHAAR, J. S.; MOUCHREK-FILHO, V. E. Quantificação do linalol no óleo essencial da *Aniba duckei* korstermans utilizando uma nova coluna capilar POLYH4-MD em cromatografia gasosa. **Rev. Quim. Nova**, São Paulo, v.26, n.4, p.461-465, 2003.

SILVA, W. J.; DORIA, G. A. A.; MAIA, R. T.; NUNES, R. S.; CARVALHO, G. A.; BLANK, A. F.; ALVES, P. B.; MARCAL, R. M.; CAVALCANTI, S. C. H. Effects of essential oils on *Aedes aegypti* larvae: alternatives to environmentally safe insecticides. **Boprespirce technol.**, v.99, p.3251-3255, 2008.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Dental Biofilms: Difficult Therapeutic Targets. **Periodontol.**, v.28, p.12-55, 2002.

SOUSA, R.G.; FALCÃO, H.S.; BARBOSA FILHO, J.M.; MELO DINIZ, M.M.F.; BATISTA, L.M. Atividade anti-helmíntica de plantas nativas do continente americano: uma revisão. **Rev. bras. plantas med.**, Botucatu, v.15, n.2, p.287-292, 2013.

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.

TIAN, H.; LAI, D. M. Analysis on the volatile oil in *Origanum vulgare*. **Zhong Yao Cai.**, Kuang-Chou Shih, v.29, n.9, p.920-921, 2006.

TORRES, C. R. G.; KUBO, C. H.; ANIDO, A.; RODRIGUES, J. R. Antimicrobial agents and your potential of use in odontology. **Pós-Grad. Rev. Fac. Odontol.**, São José dos Campos, v.3, p.43-52, 2000.

TOSCANO RICO, J. M. Plantas Mediciniais. Academia das Ciências de Lisboa, Instituto de Estudos Acadêmicos para Seniores, Lisboa, 2011.

TREIN, M. P.; TOGNI, L.; ALMEIDA, V. G.; RÖSING, C. K.; OPPERMAN, R. V. Formação de biofilme em diferentes concentrações de oxigênio. **Rev. odonto ciênc.**, Porto Alegre, v.21, n.53, p. 253-260, jul./set. 2006.

ULTEE, A.; BENNIK, M. H. J.; MOEZELAAR, R. The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food- borne pathogen *Bacillus cereaus*. **Appl. Environm. Microbiol.**, v.68, p.1561-1568, 2002.

VIEIRA, A.; GUIMARÃES, M. A.; DAVID, G. Q.; KARSBURG, I. V.; CAMPOS, A. R. Efeito genotóxico da infusão de capítulos florais de camomila. **Rev. Tróp. Ciênc. Agrárias e Biológicas**, v. 3, n. 1, 2009.

WILSON, M. Bacterial biofilms and human disease. **Sci. prog.**, Oxford, v.84, n.3, p.235-254, 2001.

XAVIER, M. N. **A Fitoterapia no Combate às Afecções Bucais**. João Pessoa: Idéia; 1995.

### 3 ARTIGO

## AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TÓXICO DOS MONOTERPENOS CARVACROL, LINALOL E *p*-CIMENO: UMA ABORDAGEM *IN SILICO*

POTENTIAL EVALUATION OF TOXIC MONOTERPENES CARVACROL, LINALOOL AND *p*-CYMENE: AN APPROACH *IN SILICO*

Eduardo Bitu Pinto<sup>1</sup>

Clarissa de Moraes Martins Neri<sup>2</sup>

Abrahão Alves de Oliveira Filho<sup>3</sup>

**RESUMO:** Os monoterpenos são constituintes básicos voláteis de óleos essenciais aromáticos e pertencem a um grupo diverso de compostos químicos. Relatos na literatura mostram que diversos monoterpenos possuem atividade antimicrobiana contra uma gama de micro-organismos planctônicos e inclusive sobre biofilmes dentários. Com base nisso, o objetivo desse estudo foi avaliar o potencial tóxico dos monoterpenos carvacrol, linalol e *p*-cimeno, utilizando modelos *in silico*, além de compará-los ao digluconato de clorexidina. Para a realização dos estudos *in silico*, todas as informações químicas dos monoterpenos selecionados foram obtidas no site <http://www.chemspider.com/>, já para a análise da toxicidade teórica, a estrutura dos monoterpenos foi submetida ao estudo *in silico* dos parâmetros ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) usando o programa Osiris Property Explorer, onde foram determinados os potenciais mutagênico, tumorigênico, irritante e sobre a reprodução. Os resultados do presente estudo mostraram que os monoterpenos carvacrol e *p*-cimeno, assim como a clorexidina não apresentaram nenhum efeito mutagênico, porém o linalol apresentou um efeito severo.

<sup>1</sup> Acadêmico em Odontologia- Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

<sup>2</sup> Acadêmica em Odontologia- Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

<sup>3</sup> Doutor em Farmacologia (UFPB) / Professor do curso de Odontologia na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

Com relação ao potencial tumorigênico, pôde-se perceber que o carvacrol, o linalol e a clorexidina não possuem nenhum efeito tumorigênico, porém o *p*-cimeno possui um potencial moderado. Para o potencial irritante, verificou-se que os 3 monoterpenos estudados apresentam potencial irritante severo, porém a clorexidina não se mostrou tóxica. O presente estudo revelou também que em relação ao sistema reprodutor, nenhum dos monoterpenos estudados, nem a clorexidina possuem potencial tóxico. Apesar dos monoterpenos estudados apresentarem boa ação antimicrobiana no biofilme dentário, esse estudo revelou a presença de toxicidade em várias dessas substâncias. Assim, estudos clínicos precisam ser realizados para confirmar os resultados, visto que os dados encontrados envolvem resultados *in silico* e estudos pré-clínicos.

**Palavras-chave:** Produtos naturais, Monoterpenos, Testes de toxicidade

**ABSTRACT:** The monoterpenes are volatile basic constituents of essential aromatic oils and belong to a diverse group of chemical compounds. Reports in literature show that many monoterpenes have antimicrobial activity against a range of planktonic microorganisms and even on dental biofilms. Based on this, the aim of this study was to evaluate the toxic potential of monoterpenes carvacrol, linalool and *p*-cymene, using *in silico* models, and compare them to chlorhexidine gluconate. For the realization of *in silico* studies, all the chemical information from selected monoterpenes were obtained from the site <http://www.chemspider.com/>, as for the analysis of theoretical toxicity, the structure of monoterpenes was subjected to *in silico* study of the parameters ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity) using the Osiris Property Explorer program, where we determined the mutagenic, tumorigenic and irritating potentials, and about reproduction. The results of this study showed that carvacrol and *p*-cymene monoterpenes, as well as chlorhexidine showed no mutagenic effect, but linalool had a severe effect. Regarding the tumorigenic potential, we could see that the carvacrol, linalool and chlorhexidine have no tumorigenic effect, but the *p*-cymene has a moderate potential. For irritancy, it was found that the three monoterpenes in the study have severe irritation potential, but the chlorhexidine was not toxic. The present study also revealed that compared to the reproductive system, none of the studied monoterpenes, or chlorhexidine have toxic potential. Despite studied monoterpenes showed good antimicrobial action in dental plaque, this study revealed the presence of several toxicity of these substances. Thus, clinical studies are needed to confirm the results, since the data found involve *in silico* results and preclinical studies.

**Keywords:** Natural products, Monoterpenes, Toxicity tests



## **INTRODUÇÃO**

A fitoterapia é a utilização de medicamentos obtidos a partir de matérias-primas de origem vegetal, plantas ou suas partes, com a finalidade curativa, profilática, paliativa ou para fins de diagnóstico (LIMA JÚNIOR et al., 2005). O uso de plantas medicinais vem sendo proposto como forma de tratamento complementar, de baixo custo e eficaz, permitindo assim que a maior parte da população tenha acesso aos mesmos (PIEROZAN et al., 2009).

Estima-se que cerca de 80% da população mundial utiliza a medicina tradicional para os cuidados com a saúde, a partir do uso de extratos de plantas ou de seus princípios ativos (TOSCANO RICO, 2011). Os produtos naturais, do ponto de vista da diversidade molecular, são bastante diversificados, o que representa novas possibilidades de investigação e descoberta de atividades biológicas favoráveis ao tratamento e prevenção de doenças. Compostos isolados de fontes vegetais fornecem moldes estruturais para a obtenção de substâncias sintéticas e, além disso, podem ser empregados como ferramentas na identificação de mecanismos de ação (SOUSA, 2013). Dentre os compostos extraídos de plantas estão os terpenos, flavonoides, os taninos, os alcaloides e os óleos essenciais (ROMANO et al., 2013).

Os terpenoides representam a maior classe química de constituintes ativos de plantas, havendo mais de 30.000 substâncias descritas. A classificação básica dos vários terpenos decorre do número de unidades isoprênicas que contêm (RAVEN, 2001). Os monoterpenos são constituintes básicos voláteis de óleos essenciais aromáticos e pertencem a um grupo diverso de compostos químicos, de modo a constituir 90 % dos óleos essenciais, com enorme variedade de estruturas e com implicações em diversas atividades biológicas, tais como: bradicardia, hipotensão, atividade antimicrobiana, ações sedativas, anticonvulsivantes, hipnóticas e hipotérmicas, efeitos antiespasmódicos, vasorrelaxantes e atividade antinociceptiva (CAMARGO; VASCONCELOS, 2014).

Relatos na literatura mostram que diversos monoterpenos possuem atividade antimicrobiana contra uma gama de micro-organismos planctônicos e inclusive sobre biofilmes dentários (KALEMBA; KUNICKA, 2003; NOSTRO et al., 2007; KARPANEN et al., 2008).

O biofilme dental constitui-se de depósitos bacterianos e constituintes salivares, com um crescimento contínuo sendo considerado a principal causa das doenças cárie e periodontal (ROSAN; LAMONT, 2000). A formação do biofilme dental ocorre através da fixação de

bactérias sobre as superfícies dentárias, dentre elas pode-se citar: *S. mitis*, *S. sagüis*, *S. sobrinus*, *S. mutans* e *L. casei* (SOCRANSKY; HAFFAJEE, 2002).

Apesar das plantas medicinais possuírem efeitos benéficos, muitas delas contêm substâncias capazes de produzir potencial toxicidade em organismos vivos (MENGUE et al., 2001). Sendo assim, vários testes têm sido utilizados para avaliar a toxicidade das substâncias. Um deles é o ensaio da citotoxicidade em eritrócitos, onde é possível verificar a toxicidade *in vitro* (SCHREIER et al., 1997; APARICIO et al., 2005). Para avaliação de toxicidade em produtos naturais, são também utilizados outros testes com modelos *in silico* que são rápidos, reprodutíveis e normalmente baseados em biorreguladores humanos (ANGELO et al, 2006; SRINIVAS et al, 2014). O teste da toxicidade aguda não-clínica também é importante no estudo de um futuro produto natural com potencial farmacológico (LARINI, 1999).

Sabendo que alguns monoterpenos apresentam ação no biofilme dentário e podem causar também efeitos adversos, torna-se relevante avaliar o potencial mutagênico, tumoral, irritante e as alterações no sistema reprodutor causadas por três destas substâncias, o carvacrol, o linalol e o *p*-cimeno, utilizando modelos *in silico*, comparando os resultados com o padrão farmacológico utilizado na odontologia, o digluconato de clorexidina.

## **OBJETIVOS**

### OBJETIVO GERAL

- ✓ Avaliar o potencial tóxico dos monoterpenos carvacrol, linalol e *p*-cimeno, utilizando modelos *in silico*, além de compará-los com a Clorexidina

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Verificar o potencial mutagênico dos monoterpenos carvacrol, linalol e *p*-cimeno;
- ✓ Avaliar o potencial carcinogênico dos monoterpenos carvacrol, linalol e *p*-cimeno;
- ✓ Investigar a irritabilidade e a ação sobre o sistema reprodutor dos monoterpenos carvacrol, linalol e *p*-cimeno;
- ✓ Comparar os resultados obtidos com o padrão farmacológico utilizado na odontologia, o Digluconato de Clorexidina.

## METODOLOGIA

### CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA

Ao se realizar a classificação metodológica desta pesquisa, pode-se perceber que trata-se de um estudo aplicado, quantitativo e experimental.

No estudo aplicado o objetivo principal é investigar, comprovar ou rejeitar hipóteses sugeridas pelos modelos teóricos, com o fim de resolver problemas e de ter uma aplicação prática imediata (NAVES, 1998).

Na pesquisa quantitativa o pesquisado preocupa-se em obter uma medição objetiva e quantificação dos resultados, buscando a precisão, evitando distorções na etapa de análise e interpretação dos dados, garantindo assim, uma margem de segurança em relação às inferências obtidas (GODOY, 1995).

A pesquisa experimental vai envolver algum tipo de experimento que deve seguir um método a rigor científico para que a estrutura se faça eficiente (BOENTE; BRAGA, 2004).

### OBTENÇÃO DAS INFORMAÇÕES QUÍMICAS DOS MONOTERPENOS

Para a realização dos estudos *in silico*, todas as informações químicas (estrutura química da molécula, massa molecular, polaridade, CAS-number) dos monoterpênos selecionados (Carvacrol, Linalol e *p*-cimeno) foram obtidas no site <http://www.chemspider.com/>.

### ANÁLISE TEÓRICA DA TOXICIDADE E DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

Para a análise da toxicidade teórica, a estrutura dos monoterpênos (Carvacrol, Linalol e *p*-cimeno) foi submetida ao estudo *in silico* dos parâmetros ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) usando o programa Osiris Property Explorer (<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/drugScore.html>). Nesta análise foram determinados os potenciais mutagênico, tumorigênico, irritante e sobre a reprodução (ABREU, 2008).

## ANÁLISE DOS DADOS

Para a análise dos dados obtidos na pesquisa e futura construção dos gráficos utilizou-se o software Microsoft excel<sup>®</sup> versão 2013. Os resultados foram obtidos a partir de uma escala de 1 a 3, onde 1 significava toxicidade ausente, 2 toxicidade moderada e 3 toxicidade severa.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os monoterpenos são uma importante classe de produtos naturais com odor e sabor intenso e que contém muitas moléculas que apresentam atividade biológica, incluindo antimicrobiana, e aplicações na indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia (FELTRAN et al., 2014).

A atividade antimicrobiana é o principal fator pela busca crescente de produtos isolados de plantas medicinais, como os monoterpenos, usadas na odontologia para fins terapêuticos, uma vez que as principais doenças da cavidade oral, doença periodontal e cárie dentária, apresentam natureza infecciosa (CASTRO et al., 2010).

Sabendo que nem todos os compostos isolados são isentos de efeitos tóxicos, destaca-se a necessidade de estudos toxicológicos aliados aos estudos farmacológicos. A Toxicologia Computacional pode ser definida como a área da toxicologia, na qual são aplicados modelos computacionais e matemáticos para a predição de efeitos adversos, e, para o melhor entendimento do(s) mecanismo(s) através do(s) qual(is) uma determinada substância provoca o dano (IUPAC, 2007).

A toxicologia *in silico*, uma das fronteiras da toxicologia, traz um novo paradigma de avaliação da toxicidade de substâncias, em especial, as isoladas de plantas, no qual são feitas predições da toxicidade através de ferramentas computacionais, baseadas em modelos QSAR (Relação Quantitativa Estrutura-Atividade), modelos REA (Relação Estrutura-atividade), modelos estatísticos, entre outros (HELMA et al., 2004). A avaliação *in silico* da toxicidade de moléculas inclui a análise teórica de efeitos mutagênico, tumorigênico, irritante e sobre a reprodução como descrito por Abreu (2008).

Os efeitos mutagênicos podem ser observados por meio da formação de micronúcleos, que são pequenos corpos contendo ácidos desoxirribonucleicos (DNA), localizados no citoplasma, resultantes de quebras cromossômicas, formando fragmentos acêntricos, ou com

sequências de cromossomos inteiros que não se prendem ao fuso mitótico e dessa forma, não chegam aos pólos das células durante a mitose ou a meiose (VIEIRA et al., 2009).

Os resultados do presente estudo mostraram que os monoterpênos carvacrol e *p*-cimeno não apresentaram nenhum efeito mutagênico, porém o linalol apresentou um efeito mutagênico severo. A clorexidina, utilizada como padrão ouro na odontologia também não apresentou nenhum efeito mutagênico (Gráfico 1).

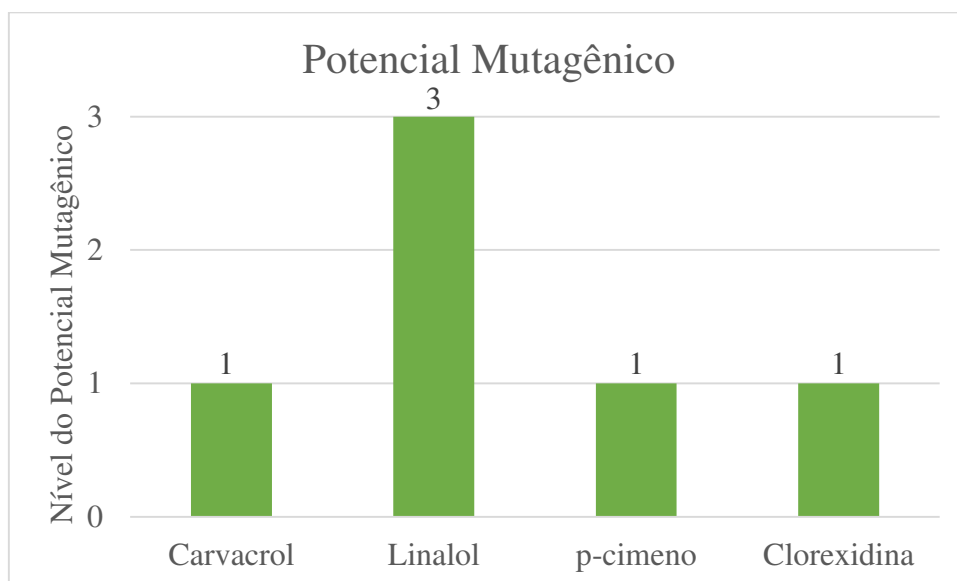


Gráfico 1- Potencial mutagênico dos monoterpênos carvacrol, linalol, *p*-cimeno e clorexidina

O resultado corrobora o estudo de Ipek et al., (2005), que verificaram que o carvacrol não apresentou nenhum efeito mutagênico. ALLAHGHADRI et al., (2010) em sua pesquisa confirmou que o *p*-cimeno também não apresenta efeito mutagênico.

A cada ano mais de 12, 7 milhões de pessoas no mundo são diagnosticadas com câncer e 7,6 milhões de pessoas morrem vítimas dessa doença. Sendo assim, medidas devem ser tomadas a fim de evitar a utilização de fármacos que tenham potencial cancerígeno (INCA, 2015). A formação tumoral envolve mecanismos biológicos complexos e ainda desconhecidos, por isso a identificação de marcadores para determinar quais células realmente apresentam potencial tumorigênico é um processo complexo (VALEJO, 2010).

Com relação ao potencial tumorigênico, com a análise dos dados deste estudo pode-se perceber que o carvacrol e o linalol não possuem nenhum efeito tumorigênico, porém o *p*-

cimeno possui um potencial tumorigênico moderado. Pode-se perceber que a clorexidina não apresenta potencial tumorigênico (Gráfico 2).

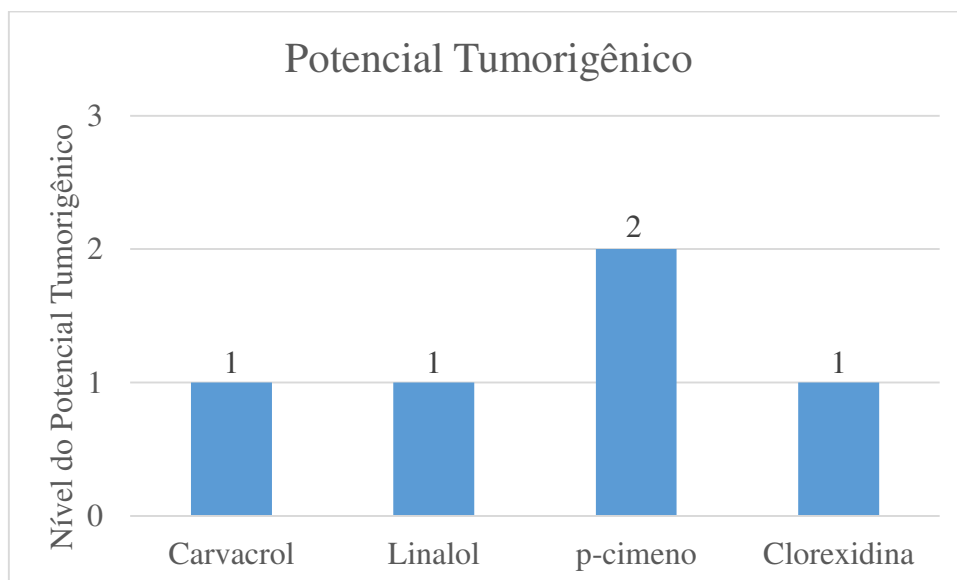


Gráfico 2- Potencial Tumorigênico dos monoterpenos carvacrol, linalol, p-cimeno e clorexidina

A pesquisa de Vincenzi et al., (2004) revelou que o carvacrol não apresentou potencial carcinogênico. LOIZZO et al., (2007) comprovou que alguns monoterpenos, como por exemplo, o linalol, eram capazes de inibir o crescimento de células de tumor humano, portanto não sendo tumorigênico.

No estudo de Sivropoulou et al., (1996) foi verificado que o óleo essencial que apresentava o *p*-cimeno em sua composição apresentou níveis elevados de citotoxicidade contra quatro linhas de células animais permanentes, incluindo dois derivados de cânceres humanos.

No entanto, nenhum estudo específico abordou esta propriedade carcinogênica do monoterpeno *p*-cimeno, segundo os dados do OSIRIS (2015) o potencial tumorigênico do *p*-cimeno é devido a presença de um núcleo em sua estrutura, que está representado na figura a seguir (Figura 5).

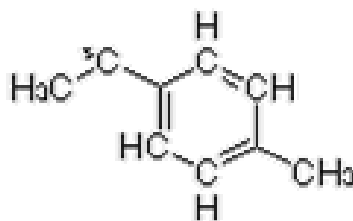


Figura 5- Núcleo Tumorigênico do p-cimeno

A irritação pode ser definida como intolerância local podendo corresponder a reações de desconforto, variando sua intensidade desde ardor e 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).

Para o potencial irritante, verificou-se que os 3 monoterpênos estudados (carvacrol, linalol e *p*-cimeno), apresentaram efeito irritante severo. A clorexidina não mostrou-se irritante, sendo muito utilizada na odontologia (Gráfico 3).

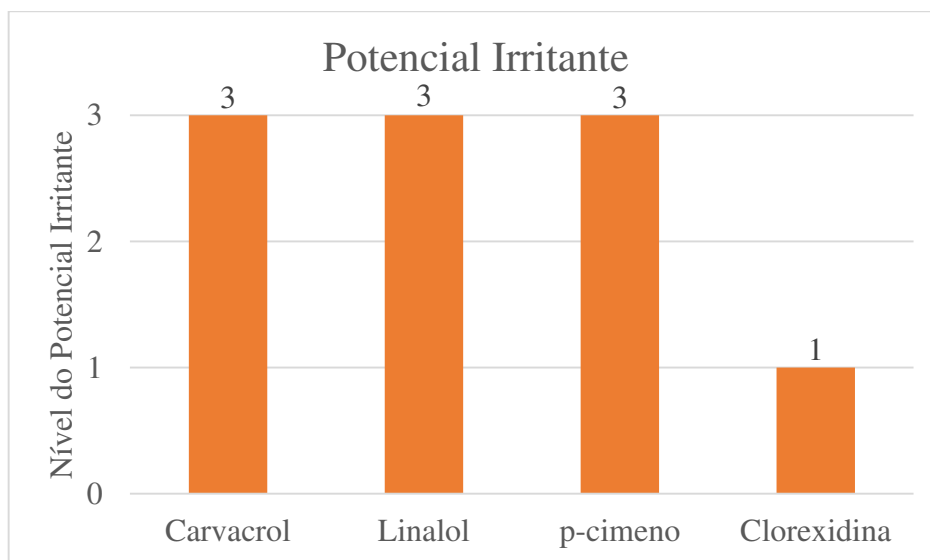


Gráfico 3- Potencial Irritante dos monoterpênos carvacrol, linalol, p-cimeno e clorexidina

Estes resultados encontrados corroboram o trabalho de Prashar et al., (2004) que verificou que o linalol apresentava potencial irritante sobre as células humanas. No estudo de Ipek et al., (2005) mostrou que o carvacrol também apresenta potencial irritante. O potencial

irritante do *p*-cimeno foi verificado no estudo de Paulsen et al., (2002) o que corrobora com os resultados do presente estudo.

Os agentes tóxicos também podem causar alterações no sistema reprodutor, como por exemplo o masculino, prejudicando a capacidade de reprodução do indivíduo (REBOREDO et al., 2007). A ação de um agente tóxico pode interferir na maturação sexual, na produção e transporte de gametas, no ciclo espermatogênico, no comportamento sexual e/ou na fertilidade (KIMMEL et al., 1995).

O presente estudo revelou que em relação ao sistema reprodutor, nenhum dos monoterpenos estudados, nem a clorexidina possuem potencial tóxico (Gráfico 4). Demonstrando assim, *in silico*, a segurança do uso destes compostos em relação a futuros danos sobre os órgãos do sistema reprodutor humano.

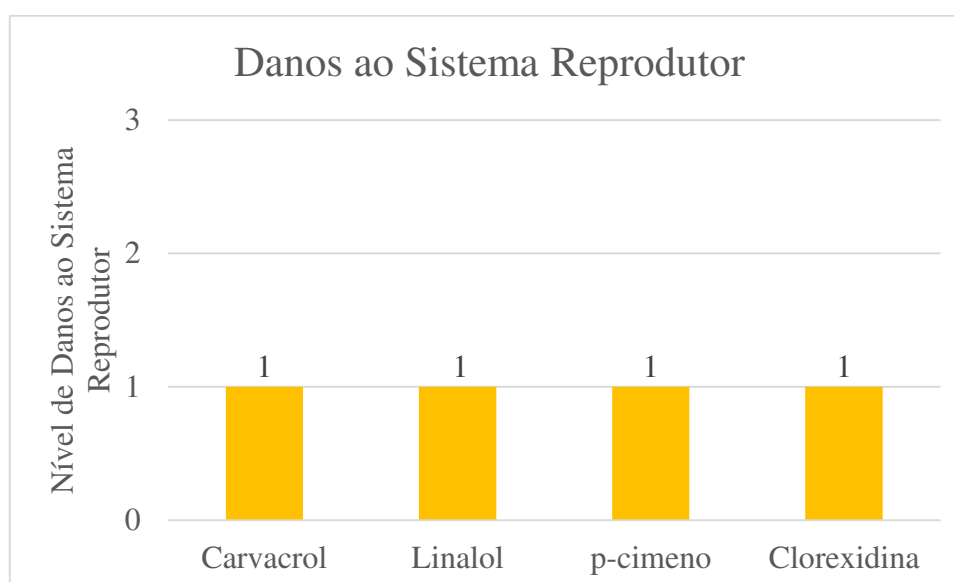


Gráfico 4- Danos ao Sistema Reprodutor dos monoterpenos carvacrol, linalol, p-cimeno e clorexidina.

## **CONCLUSÃO**

No estudo realizado pôde-se perceber que os monoterpenos selecionados apresentam algum nível de toxicidade, seja mutagênica, tumorigênica ou irritante. O carvacrol apresenta um potencial irritante severo; o linalol mostrou tanto um potencial mutagênico quanto um potencial irritante com um grau de severidade, já o *p*-cimeno revelou um potencial tumorigênico moderado e um grau de irritação severo. Todos esses resultados foram



comparados com a clorexidina, que não apresentou nenhum grau de toxicidade, sendo portanto considerada o padrão ouro na odontologia.

Essa pesquisa foi importante para verificar que apesar dos monoterpenos escolhidos apresentarem boa ação antimicrobiana contra as bactérias do biofilme dentário, estes compostos revelam variados níveis de toxicidade contra o organismo. Dessa forma, faz-se necessário avaliar o risco-benefício das substâncias antes da sua devida utilização para a produção de um futuro medicamento. Porém, estudos clínicos precisam ser realizados para confirmar estes resultados obtidos, já que os dados encontrados envolvem resultados *in silico* e estudos pré-clínicos.

## REFERÊNCIAS

ABREU, P. A. **Receptor de NMDA: modelagem molecular por homologia e análise SAR de antagonistas de um potencial alvo terapêutico em doenças neurodegenerativas.** Dissertação (Pós graduação em Neuroimunologia) - Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, 2008.

ALLAHGHADRI, T.; RASOOLI, I.; OWLIA, P.; NADOOSHAN, M. J.; GHAZANFARI, T.; TAGHIZADEH, M.; ASTANEH, S. D. A. Antimicrobial Property, Antioxidant Capacity, and Cytotoxicity of Essential Oil from Cumin Produced in Iran. **J. food sci.**, Chicago, v.75, p.54-61, Mar. 2010.

ANGELO, V.; MAX, D.; MARKUS, A. L. The Challenge of Predicting Drug Toxicity *in silico*. **Basic clin. pharmacol. Toxicol.**, Copenhagen, v.99, p.195–208, 2006.

APARICIO, R. M.; GARCÍA-CELMA, M. J.; VINARDELL, M. P.; MITJANS, M. *In vitro* studies of the hemolytic activity of microemulsions in human erythrocytes. **J. pharm. biomed. anal.**, Oxford, v.39, p.1063-1067, 2005.

BOENTE, A.; BRAGA, G. **Metodologia científica contemporânea.** Rio de Janeiro: Brasport, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos.** Brasília, DF. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em: 25 de abril de 2015.

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.

CASTRO, R. D., et al. Atividade antibacteriana *in vitro* de produtos naturais sobre *Lactobacillus casei*. **Int. J. Dent.** Recife, v.9, n.2, p.74-77, abr./jun., 2010.

FELTRAN, G. P., et al. Estudo comparativo da complexação de monoterpenos em ciclodextrina: preparação, caracterização química, desenvolvimento tecnológico e avaliação biológica. 2014.

GODOY, A. S. Introdução à pesquisa qualitativa e suas possibilidades. **Rev. Adm. Empresas**, São Paulo, v. 35, n. 2, mar./abr., 1995.

HELMA, C. *In silico* Predictive Toxicology: The State of the Art and Strategies to Predict Human Health Effects. **Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.**, Freiburg, v.8, n.1, p.27-31, 2004.

INCA. Declaração mundial contra o câncer. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoos\\_programas/site/home/internacional/declaracao\\_mundial\\_contra\\_cancer](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoos_programas/site/home/internacional/declaracao_mundial_contra_cancer). Acesso em 28/04/15.

IPEK, E.; ZEYTIÑOGLU, 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.

IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry. Glossary of Terms Used in Toxicology. **Pure appl. chem.**, Oxford, v.79, n.7, p.1153-1344, 2007.

KALEMBA, D.; KUNICKA, A. Antibacterial and antifungal properties of essential oils. **Current. Medicinal Chemistry**, Schipol, v.10, p.813-829, 2003.

KARPANEN, T. J.; WORTHINGTON, T.; HENDRY, E. R.; CONWAY, B. R.; LAMBERT, P. A. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine digluconate alone and combination with eucalyptus oil, tea tree oil and thymol against planktonic and biofilm cultures of *Staphylococcus epidermidis*. **J. medical Microbiol.**, Edinburgh, v.62, p.1031-1036, 2008.

KIMMEL, G. L.; CLEGG, E. D.; CRISP, T. M.; Reproductive toxicity testing: A risk assessment perspective. In: WITORSCH, R. J. (Ed.). **Reprod. Toxicol.** New York: Raven Press. p. 75-98, 1995.

LARINI, L. Avaliação toxicológica. In: LARINI, L. **Toxicologia**. São Paulo: Manole, 1999. p. 31.

LIMA JÚNIOR, J. F.; VIEIRA, L. B.; LEITE, M. J. V. F.; LIMA, K. C. O uso de fitoterápicos e a saúde bucal. **Saúde rev.** Piracicaba, v.7, n.16, p.11-17, 2005.

LOIZZO, M. R.; TUNDIS, R.; MENICHINI, F.; SAAB, A. M.; STATTI, G. A.; MENICHINI, F. Cytotoxic Activity of Essential Oils from *Labiatae* and *Lauraceae* Families Against *In Vitro* Human Tumor Models. **International Institute of Anticancer Research**, v.27, n.5, p.3293-3300, Sep./Oct, 2007.

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.

NAVES, M. M. V. Introdução à pesquisa e informação científica aplicada à nutrição. **Rev. Nutr.**, Campinas, v.11, n.1, p.15-36, jan./jun., 1998.

NOSTRO, A.; ROCCARO, A. S.; BISIGNANO, G.; MARINO, A.; CANNATELLI, M. A.; PIZZIMENTI, F. C.; CIONI, P. L.; PROCOPIO, F.; BLANCO, A. R. Effects of orégano, carvacrol and thymol on *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. **J. Med. microbiol.**, Edinburgh, v.56, p.519-523, 2007.

OSIRIS. ORGANIC CHEMISTRY PORTAL. Disponível em: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>. Acesso: 28/04/2015.

PAULSEN, E.; CHRISTENSEN, L. P.; ANDERSEN, K. E. Monoterpenes released from feverfew (*Tanacetum parthenium*) plants cause airborne Compositae dermatitis? **Contact Dermatitis**, Copenhagen, v.47, n.1, p.14-18, Jul. 2002.

PIEROZAN, M. K. et al. Chemical characterization and antimicrobial activity of essential oils of *Salvia L.* species. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v.29, n.4, p.764-770, out./dez. 2009.

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.

RAVEN, P. H.; EVERT, R. F.; EICHHORN, S. E. **Biologia Vegetal**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2001. 906p.

REBOREDO, M. M.; LUCINDA, L. M. F.; ROCHA, C. B.; QUEIROZ, G. T.; FARIA, V. C.; VIEIRA, V. A. Avaliação da toxicidade do extrato aquoso de *Caesalpinia ferrea* em órgãos vitais, no sistema reprodutor e na produção de espermatozoides de ratos Wistar submetidos a tratamento subagudo. **Bol. Cent. Biol. Reprod.** Juiz de Fora, v.26, p.11-17, 2007.

ROMANO, B.; PGANO, E.; MONTANARO, V.; FORTUNATO, A. L.; MILIC, N.; BORRELLI, F. Novel insights into the pharmacology of flavonoids. **Phytother. Res.**, London, v.27, p.1588–1596, 2013.

ROSAN, B.; LAMONT, R. J. Dental plaque formation. **Microbes infect.**, Paris, v.2, p.1599-1607, 2000.

SCHREIER, H.; GAGNÉ, L.; BOCK, T.; ERDOS, G. W.; DRUZGALA, P.; CONARY, J. T.; MULLER, B. W. Physicochemical properties and *in vitro* toxicity of cationic liposome cDNA complexes. **Pharm. acta helv.**, Zurich. v.72, p.215-223, 1997.

SIVROPOULOU, A.; PAPANIKOLAOU, E.; NIKOLAOU, C.; KOKKINI, S.; LANARAS, T.; ARSENAKIS, M. Antimicrobial and cytotoxic activities of *Origanum* Essential Oils. **J. Agric. Food Chem.**, Washington, v.44, n.5, p.1202-1205, 1996.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Dental Biofilms: Difficult Therapeutic Targets. **Periodontol.**, v.28, p.12–55, 2002.

SOUSA, R.G.; FALCÃO, H.S.; BARBOSA FILHO, J.M.; MELO DINIZ, M.M.F.; BATISTA, L.M. Atividade anti-helmíntica de plantas nativas do continente americano: uma revisão. **Rev. bras. plantas med.**, Botucatu, v.15, n.2, p.287-292, 2013.

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.

TOSCANO RICO, J. M. Plantas Mediciniais. Academia das Ciências de Lisboa, Instituto de Estudos Acadêmicos para Seniores, Lisboa, 2011.

VALEJO, F. A. M. **Transição epitélio- mesenquimal e presença de células CD44<sup>+</sup> e CD24<sup>-</sup> como fatores de predição de metástase axilar no câncer de mama inicial.** Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2010.

VIEIRA, A.; GUIMARÃES, M. A.; DAVID, G. Q.; KARSBURG, I. V.; CAMPOS, A. R. Efeito genotóxico da infusão de capítulos florais de camomila. **Rev. Tróp. Ciênc. Agrárias e Biológicas**, v. 3, n. 1, 2009.


VINCENZI, M. D.; STAMMATI, A.; VINCENZI, A.; SILANO, M. Constituents of aromatic plants: carvacrol. **Journ. Fitoterapia**, Milano, v.75, p.801– 804, 2004.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No estudo realizado pôde-se perceber que os monoterpenos selecionados apresentam algum nível de toxicidade, seja mutagênica, tumorigênica ou irritante. O carvacrol apresenta um potencial irritante severo; o linalol mostrou tanto um potencial mutagênico quanto um potencial irritante com um grau de severidade, já o *p*-cimeno revelou um potencial tumorigênico moderado e um grau de irritação severo. Todos esses resultados foram comparados com a clorexidina, que não apresentou nenhum grau de toxicidade, sendo portanto considerada o padrão ouro na odontologia.

Essa pesquisa foi importante para verificar que apesar dos monoterpenos escolhidos apresentarem boa ação antimicrobiana contra as bactérias do biofilme dentário, estes compostos revelam variados níveis de toxicidade contra o organismo. Dessa forma, faz-se necessário avaliar o risco-benefício das substâncias antes da sua devida utilização para a produção de um futuro medicamento. Porém, estudos clínicos precisam ser realizados para confirmar estes resultados obtidos, já que os dados encontrados envolvem resultados *in silico* e estudos pré-clínicos.

## ANEXO A- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA INTERDISCIPLINAR EM SAÚDE



# Revista Interdisciplinar Em Saúde

INÍCIO

A REVISTA

EDIÇÕES ANTERIORES

CONSELHO CIENTÍFICO

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

EXPEDIENTE


ERRATA


CONTATO


### NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DE ARTIGOS

1. Os textos devem conter no mínimo 10 e no máximo 15 laudas, redação em português; Resumo [cerca de 250 a 500 palavras] em português e inglês; conteúdo: objetivo, método, resultados e conclusão. O resumo deve acompanhar ainda de três a cinco descritores cadastrados no Descritores de Ciências da Saúde (DCS). O título do texto deve ser escrito em português e inglês, seguido do nome de seu (s) autor (es), com breve apresentação [à guisa de currículo] em notas de rodapé. Máximo de seis autores por artigos;
2. O texto deve ser escrito em fonte Times New Roman, tamanho 12 e espaçamento 1,5; Número máximo de figuras: cinco; A página deve ser configurada para impressão em papel A4, contendo margens superior e esquerda iguais a 3 cm, inferior e direita iguais a 2 cm; A paginação deve ser inserida no canto superior direito;
3. Citações e referências devem estar de acordo com as normas da ABNT;
4. No caso de pesquisas envolvendo seres humanos deve ser anexado o parecer de aprovação por um comitê de ética em pesquisa;
5. Enviar dois arquivos: um contendo a identificação dos autores e outro sem. Ideias e conceitos neles contidos são de responsabilidade de seus autores;
6. Taxa de submissão R\$ 60,00 (sessenta reais) e publicação R\$ 140,00 (cento e quarenta reais). Conta para o depósito: Banco do Brasil - Agência: 1619-5 - Conta Poupança: 7508-6 - Variação 51 - em nome de Anulima do Nascimento Andrade Feitosa;
7. Enviar os artigos para o e-mail: [contato@interdisciplinaremsaude.com.br](mailto:contato@interdisciplinaremsaude.com.br).

**FACULDADE SANTA MARIA**







© Copyright 2014 - Revista Interdisciplinar em Saúde - Todos os direitos reservados  
Desenvolvido por: AOG Designer

**ANEXO B- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DA REVISTA INTERDISCIPLINAR EM  
SAÚDE**

Cajazeiras, 07 de Maio de 2015.

Aos Autores,

*Revista Interdisciplinar em Saúde*  
ISSN 2358 7490

Ref.: Submissão de artigo

O Corpo Editorial desta revista confirma a submissão do artigo intitulado  
**"AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TÓXICO DOS MONOTERPENOS  
CARVACROL, LINALOL E *p*-CIMENO: UMA ABORDAGEM *IN SILICO*"** de  
autoria de Eduardo Bitu Pinto, Clarissa de Moraes Martins Neri e Abrahão Alves de  
Oliveira Filho.

Atenciosamente,



**Elisângela Vilar de Assis**  
Editora Executiva