

Toxicologia *in silico* como possibilidade para análise de impacto toxicológico

In silico toxicology as a possibility for toxicological impact analysis

Jorge da Cruz Moschem¹, Paola Rocha Gonçalves²

¹Universidade de São Paulo, Instituto de Química, Departamento de Bioquímica, São Paulo, São Paulo, Brasil

²Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Jorge da Cruz Moschem

Universidade de São Paulo

Instituto de Química, Departamento de Bioquímica

Avenida Prof. Lineu Prestes, 748, Butantã, CEP 05508-000

São Paulo, São Paulo, Brasil

Tel: +55 11 3815-3257

Email: jorge.moschem@usp.br

Submetido em 09/07/2022

Aceito em 12/08/2022

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i2.38633>

RESUMO

Desde a antiguidade são encontrados relatos de pesquisas pela exposição a animais ou plantas como modelo para estudos toxicológicos. Para minimizar o uso de animais, uma alternativa são os ensaios *in vitro* e as estratégias metodológicas baseadas em métodos *in silico* que buscam compreender os mecanismos relacionados à interação entre constituintes bioquímicos e xenobióticos, pelo uso do ambiente computacional. Neste contexto, esta revisão objetivou realizar um levantamento bibliográfico sobre programas e bases de dados de possível aplicação em toxicologia *in silico*, direcionada à aplicação investigação toxicológica de compostos químicos em contexto biológico. Assim, foi consultada literatura científica sem recorte temporal ou linguístico, a partir das palavras-chave: “Toxicologia *in silico*”; “Softwares utilizados em toxicologia”; “Metodologias *in silico*”; “Modelos computacionais empregados na toxicologia”. Para a composição textual deste artigo foram descritas características dos softwares: Quantum espresso, SMARTcyp e MetaPrint2D-React, Chemicalize, OSIRIS Property Explorer, SwissADME, PASS online, PreADMET, Molinspiration Cheminformatics, VEGA ZZ e dos bancos de dados e informações toxicológicas virtuais: AdmetSAR, Agência de Registro de Doenças e Substâncias Tóxicas (ATSDR), Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), Rede de dados de toxicologia (TOXNET). Estes pacotes computacionais apresentam como vantagens reduzido custo e uso de animais na pesquisa e maior replicabilidade experimental. Por fim, baseado no respeito a todas as normas e padrões éticos já estabelecidos, a toxicologia *in silico* pode configurar como uma importante ferramenta para a sociedade científica atual, possibilitando estudos para avaliação de impacto toxicológico de compostos químicos que podem interferir direta ou indiretamente na saúde humana e ambiental.

Palavras-chave: Avaliação da Toxicidade. Simulação Computacional. Softwares. Banco de Dados.

ASBTRACT

Since antiquity, reports of research on exposure to animals or plants have been found as a model for toxicological studies. To minimize the use of animals an alternative is *in vitro* assays and methodological strategies based on *in silico* methods that seek to understand the mechanisms related to the interaction between biochemical and xenobiotic constituents, through the use of the computational environment. In this context, this review aimed to carry out a bibliographic survey on programs and databases of possible application in toxicology *in silico*, directed to the application of toxicological investigation of chemical compounds in a biological context. Thus, scientific literature was consulted without temporal or linguistic cut, from the key words: “Toxicology *in silico*”; “Software used in toxicology”; “*In silico* methodologies”; “Computer models used in toxicology”. For the textual composition of this article, characteristics of the software were described: Quantum espresso, SMARTcyp and MetaPrint2D-React, Chemicalize, OSIRIS Property Explorer, SwissADME, PASS online, PreADMET, Molinspiration Cheminformatics, VEGA ZZ and from the databases and virtual toxicological information: AdmetSAR, Agency for the Registry of Diseases and Toxic Substances (ATSDR), National Toxicopharmacological Information System (SINITOX), Toxicology Data Network (TOXNET). These computational packages have the following advantages: reduced cost and use of animals in research and greater experimental replicability. Finally, based on respect for all ethical norms and standards already established, toxicology *in silico* can be an important tool for the current scientific society, enabling studies to assess the toxicological impact of chemical compounds that can directly or indirectly interfere with health human and environmental.

Keywords: Toxicity Assessment. Computer Simulation. Software. Database.

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

INTRODUÇÃO

Com os processos de globalização cada vez mais evidentes, o mundo vem sofrendo diversas transformações promovidas pela espécie humana em seu espaço físico (BAUMAN, 1999). Porém, nem todos os processos relacionados a tais mudanças são totalmente benéficos e diferentes práticas inadequadas podem trazer desequilíbrios e sérios impactos à saúde humana e ambiental (MOREIRA et al., 1996).

Ao longo das últimas décadas o número crescente de notícias de acidentes envolvendo contaminantes químicos são acompanhados pelo crescimento da industrialização e da exploração de recursos naturais e os produtos e/ou substâncias produzidas ou resultantes da exploração do meio ambiente podem apresentar um elevado potencial de risco ao ecossistema. Muitos destes produtos, tais como medicamentos, baterias e pilhas são constituídos por uma gama de substâncias comuns no cotidiano e nem mesmo o consumidor conhece os perigos existentes por trás das suas propriedades químicas, podendo camuflar uma importante toxicidade, quando manipulados e ou descartados de forma errônea (MOURA et al., 2011).

Na toxicologia as substâncias presentes nestes produtos são conhecidas como xenobióticos, as quais são moléculas incomuns aos tecidos vivos, que podem gerar diversos danos ao ambiente celular, desde a desnaturação proteica até genotoxicidade e carcinogênese e têm entrada no organismo vivo animal por meio da ingestão, inalação ou contato pela pele e mucosas (ACOSTA & ACOSTA, 2019).

Os efeitos sobre o meio celular dependem de fatores, como a dose, a forma de contaminação, as características físicas e químicas das substâncias envolvidas (grupos funcionais orgânicos, polaridade, eletroafinidade), dentre outras. Os xenobióticos, em geral, têm grande facilidade de interação com constituintes bioquímicos presentes nos organismos vivos, sejam eles proteínas como a hemoglobina, a albumina sérica e os citocromos ou lipídeos, o que permite interagir com o tecido adiposo. Estes compostos podem afetar órgãos como fígado, rins e cérebro e alguns afetam tecidos mineralizados, como dentes e ossos (BAIRD, 2002; MUNIZ & OLIVEIRA-FILHO, 2006).

Um grupo de contaminantes ambientais mais comuns, presente em um grande número de registros de acidentes, é o de metais pesados, dentre eles o cobre, ferro, zinco, mercúrio, chumbo, alumínio e cádmio que são encontrados naturalmente no ambiente, em pequenos teores. Entretanto, seus níveis no ambiente podem ser bastante alterados pelo despejo inadequado de rejeitos de mineração, descarte errôneo de lixo eletrônico, garimpos ilegais e

devido a várias outras situações, desencadeando inúmeros efeitos tóxicos (BOSLE; MINGHETTI; SOMENSI, 2015; RODRIGUES et al., 2017).

Isto decorre do fato de que em contato com organismos vivos, os metais pesados causam diversas alterações dentro do ambiente celular, como por exemplo inibição enzimática e da síntese proteica, danos ao ciclo redox, alterações nas membranas e material genético. Ainda, seus efeitos podem ser potencializados pela sua capacidade de sofrer bioacumulação, o que possibilita a sua deposição em vários tecidos de animais e transferência ao longo da cadeia alimentar (MOSCHEM & GONÇALVES, 2020). No ambiente, muitos destes elementos são causadores de severa contaminação em rios, solos, lençóis freáticos e ecossistemas costeiros, como foi observado pelos eventos de Mariana e Brumadinho, ambos em Minas Gerais. (CARVALHO et al., 2017; MIRANDA et al., 2017).

Outro grupo de compostos químicos que merece destaque por apresentar elevado potencial toxicológico é o de medicamentos, pela sua capacidade de atuarem como intoxicante quando utilizados de forma inapropriada ou pelo seu descarte incorreto no ambiente (CARVALHO et al, 2009). Os medicamentos têm propriedades medicinais, mas em algumas ocasiões, como no uso além do prescrito, em dosagens muito elevadas, ou por interações com compostos químicos diversos, podem ocasionar quadros de intoxicação, desenvolvimento de lesão hepática e renal, e várias outras disfunções no funcionamento celular (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006; ACEVEDO-BARRIOS; SEVERICHE-SIERRA; MORALES, 2017; GOMES & FERREIRA, 2021).

Além dos metais e dos medicamentos, nas últimas décadas um grupo de agentes químicos tóxicos que são utilizados no controle de pragas e ervas-daninhas, os agrotóxicos, vêm ganhando um destaque perigoso. Ao longo dos últimos anos, o uso de defensivos agrícolas cresceu consideravelmente, tanto em aplicação por área quanto no número de lavouras aplicadas, movimentando um grande mercado em países como o Brasil (VALADARES; ALVES; GALIZA, 2017). Segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) (2021) o Brasil registrou entre os anos de 2000 e 2010 cerca de 60.000 casos de intoxicações provocados por agrotóxicos, decorrentes de causas diversas que ocasionaram efeitos variados nos indivíduos afetados, incluindo a morte.

Ainda, é cada vez mais frequente a incidência de notificações de contaminação em alimentos por resíduos de agrotóxicos encontrados no ambiente ou presentes diretamente nas frutas, verduras e até em alguns produtos industrializados (JARDIM & ANDRADE, 2009; ISMAEL et al., 2015). Segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

foram encontrados aproximadamente 120 tipos de resíduos de agrotóxicos em alimentos produzidos e consumidos rotineiramente pelos brasileiros e alguns desses resíduos pertencem a produtos químicos não registrados no país, mostrando ilegalidade na sua utilização e incentivo ao uso indiscriminado de pesticidas (RIGOTTO; VASCONCELOS; ROCHA, 2014; ANVISA, 2020).

Desde a antiguidade são encontrados relatos de investigações científicas pela exposição a animais ou plantas como modelo para estudos toxicológicos, visando avaliar a interação de um dado agente químico em um sistema biológico vivo (MENDES & SOUZA, 2017). Entretanto, o uso de experimentação animal tem enfrentado diversas polêmicas relacionadas a questões éticas, o que tem pressionado e incentivado pesquisadores a inovarem com metodologias que evitem ou minimizem o uso desta prática (CAZARIN; CORRÊA; ZAMBRONI, 2004; FERREIRA; ROCHMAN; BARBOSA, 2005; MELO et al., 2019; RÊGO et al., 2019).

Para minimizar o uso de cobaias vivas, uma alternativa metodológica é a experimentação *in vitro*, como por exemplo aplicação de substância ou formulação em estudo diretamente a uma cultura de células (NETO et al., 2020). Neste tipo de testagem, a resposta atingida pode ser bem próxima ao observado em experimentos *in vivo*, porém na maioria das vezes não abrangem todas as variáveis encontradas nos modelos mais complexos. Apesar disso, a aplicação destes métodos tem tido um bom crescimento nas últimas décadas, em várias áreas, não restringindo à toxicológica (SATO et al., 2007; YAMAGATA et al., 2014).

Dentro deste contexto, buscando compreender os mecanismos relacionados à interação entre constituintes bioquímicos e possíveis contaminantes ambientais, a toxicologia vem desenvolvendo técnicas cada vez mais precisas e avançadas, utilizando testes e simulações em ambiente computacional. Tais métodos auxiliam na elucidação de mecanismos de ação de xenobióticos sobre a fisiologia e a maquinaria bioquímica da fauna e da flora e seus impactos em curto e longo prazo, sem o uso de experimentação direta em células ou em organismos vivos (BARBOSA, 2005; RODRIGUES et al., 2020).

Esta evolução científica apresenta metodologias em *softwares* específicos de computadores que unem diferentes áreas do conhecimento científico, desde a química à física, pela utilização de uma série de algoritmos e propriedades físico-químicas para simular as interações entre o composto químico em estudo com biomoléculas de interesse, como se o mesmo estivesse inserido em um meio biológico.

Os modelos *in silico*, assim como são chamados, são muito utilizados nas análises

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

dentro do estudo de fármacos, em testes de novos medicamentos em que são avaliadas a sua eficácia e, também, o seu potencial toxicológico. Dentro destas avaliações, parâmetros importantes podem ser obtidos pelas informações geradas nos programas, tais como as interações com outras moléculas, solubilidade, excreção, taxa de metabolização, risco toxicológico, dentre outras (WATERBEEMD & GIFFORD, 2003; MENDES & SOUZA, 2017).

Neste contexto, identificando o potencial promissor voltado para a análise e investigação toxicológica de compostos químicos, dentro de um contexto biológico, e considerando a sua ação no homem ou no ambiente exposto, esta revisão teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre programas e bases de dados de possível aplicação em toxicologia *in silico*. Com isto, e considerando uma visão geral sobre o assunto, a divulgação das metodologias alternativas e complementares para estudos em diversas áreas da saúde e biológicas reforça a sua relevância para a sociedade científica atual.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata de uma revisão narrativa sobre alguns dos principais *softwares* e bancos de dados gratuitamente disponíveis na *internet* que apresentam potencial para serem utilizados como metodologia para testagem *in silico* na avaliação de possível impacto toxicológico de compostos químicos, pela avaliação da interação do xenobiótico com moléculas importantes em organismos vivos, ou mesmo, pela simulação do seu comportamento em um meio biológico.

Assim, foi realizado um levantamento de dados bibliográficos nas principais fontes de pesquisa de literatura científica, *LILACS*, *SciELO*, *PUBMED* e *Google Acadêmico*. Para a confecção do texto foram considerados pertinentes artigos científicos que evidenciam o uso de métodos em programas computacionais, como alternativa para minimizar o uso de animais em testes toxicológicos e, que ressaltam a relevância científica das metodologias *in silico*.

A literatura utilizada para a escrita dessa revisão foi obtida através de trabalhos científicos, livros, *websites*, sem recorte temporal ou linguístico, a partir da busca com as palavras-chave: “Toxicologia *in silico*”; “*Softwares* utilizados em toxicologia”; “Metodologias *in silico*”; e “Modelos computacionais empregados na toxicologia”. Para a composição textual deste artigo, trabalhos científicos que não apresentaram uma descrição metodológica do uso e das funcionalidades dos programas foram excluídos. Por fim, para a elaboração e argumentação

do presente estudo foram utilizados 59 artigos científicos, 3 *websites*, 2 livros e uma dissertação, além das próprias informações disponibilizadas nas páginas dos programas e dos bancos de dados.

SOFTWARES, FERRAMENTAS ONLINE E BANCOS DE DADOS COM POTENCIAL USO NA TOXICOLOGIA

A toxicologia e o uso de programas computacionais

O uso de animais e plantas como modelos experimentais para estudos toxicológicos é uma prática antiga e embora isto tenha levado a um expressivo desenvolvimento da área, a realização de pesquisas em modelo animal apresenta grande polêmica relacionada a aspectos éticos. Isto pois, pode ocasionar a morte ou deixar sequelas importantes nos organismos testados, obrigando o pesquisador a passar por detalhados e rigorosos questionamentos sobre a continuidade do seu trabalho (RAYMUNDO & GOLDIM, 2009).

Desta forma, impulsionado pelo evidente e acelerado avanço de diversas áreas da ciência, incluindo a toxicologia, a comunidade científica buscou metodologias alternativas visando minimizar o uso e o sofrimento de cobaias vivas utilizadas em experimentação laboratorial. Com isto, sem ser retirada a eficácia e a segurança dos procedimentos e dos dados gerados, linhas metodológicas de pesquisa, como cultivos de células e modelagens moleculares computacionais ganharam frente no cenário científico. Estas últimas apresentam grande praticidade e confiabilidade e têm menor custo para a implementação da investigação, já que não requerem o uso de reagentes e, por isso, foram difundidas por diversos centros de pesquisa (CAZARIN; CORRÊA; ZAMBRONI, 2004).

Deste modo, o uso de sistemas e programas computacionais vem crescendo a um ritmo acelerado e diversos segmentos científicos estão optando pela utilização de abordagens *in silico*, como nas áreas da Biologia e da Saúde, promovendo a movimentação do mercado tecnológico para a criação e adaptação de novos softwares e estimulando a diminuição e a otimização do uso de animais experimentais (AMORIM; PESTANA; MENDES, 2017).

O uso de programas específicos de computador possibilita a realização de simulações que avaliam as interações entre moléculas orgânicas, de forma bem similar aos processos observados dentro de sistemas vivos (CARVALHO et al., 2003) e, embora sejam práticos em seu uso, estes métodos são bastante complexos na verificação dos resultados gerados. Isto

porque possibilitam inúmeras e intrincadas investigações, incluindo análise da conformação molecular e suas interações intermoleculares e o dimensionamento da energia de interação entre biomoléculas e a substância alvo em estudo (SANT'ANNA, 2009).

Esta abordagem *in silico* também pode ser uma ferramenta importante na área do ensino, tanto da Química, mostrando aspectos como conformação molecular, padrões de ligações químicas, interações moleculares, como também em áreas como as Ciências Farmacêuticas e Biológicas, pois possibilitam ao estudante uma melhor percepção da relação entre a estrutura e a conformação das moléculas, suas propriedades e níveis de solubilidade com os processos que ocorrem normalmente em sistemas vivos (BRITO, 2010).

Na pesquisa, dependendo do resultado almejado, a metodologia e o programa utilizado podem variar seguindo viés clássicos, os quais envolvem a mecânica e a dinâmica molecular, ou podem seguir por métodos quânticos. Quanto aos programas computacionais para a modelagem, também podem variar, e os mais utilizados para realizar os processos de docking molecular (ancoragem molecular) são DOCK, Gold, FlexX, Autodock, entre outros, os quais geralmente são empregados para analisar e simular a dinâmica entre duas moléculas ou mudanças conformacionais na própria estrutura alvo (GUIDO & ANDRICOPULO, 2008).

As vantagens de se utilizar modelagens computacionais como métodos de estudo alternativo (*in silico*) são configuradas pelo maior rendimento e rapidez, pelos menores custos, já que evitam uso de reagentes e manutenção de animais e aparelhagem de pesquisa, pela ótima reprodutibilidade e otimização, além de reduzirem potencialmente o uso de cobaias vivas na pesquisa. Existem disponíveis no mercado um significativo número de programas que têm capacidade de serem utilizados diretamente ou indiretamente para área de toxicologia *in silico*, fornecendo dados toxicológicos diretos ou simulando o encontro do xenobiótico com uma molécula importante do organismo, por exemplo, indicando uma possível alteração e predizendo uma toxicidade sobre a via afetada (RAUNIO, 2011).

Softwares e ferramentas online potenciais para a toxicologia in silico

Existem diversas bases de dados e programas computacionais que podem ser importantes ferramentas para estudos dentro da toxicologia. Alguns destes softwares são disponibilizados de forma gratuita e acessíveis aos pesquisadores. A escolha do software a ser utilizado é feita por meio do conhecimento prévio sobre as possibilidades e as particularidades que têm cada um deles (LILIENBLUM et al., 2008; YOUNG et al., 2008; RODRIGUES &

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

COSTA, 2021). A seguir, alguns exemplos de programas que podem ser utilizados em simulações dentro de análise toxicológica.

**Quantum espresso*

Com o avanço tecnológico e a busca por novas metodologias outros programas foram criados ou melhorados buscando atender às normas e padrões vigentes pelas instituições de pesquisa, como por exemplo a utilização do Quantum espresso, um software gratuito para o cálculo da estrutura eletrônica e modelagem molecular de materiais em nanoescala, disponível para todos os pesquisadores em seu site oficial (<https://www.quantum-espresso.org>). Este software possibilita diversas finalidades, tais como cálculo de estado fundamental, dinâmica molecular, transporte quântico, dentre outras, demonstrando um grande potencial a ser explorado em pesquisas *in silico* (GIANNOZZI et al., 2009).

O Quantum espresso utiliza técnicas de estrutura eletrônica bem avançadas, permitindo simulações de diversos materiais, escalas e áreas e seu uso pode ser observado em diferentes áreas das ciências, tais como a química e a física, e pode servir de apoio a outros programas, fornecendo informações importantes, como interações de moléculas em meio aquoso (DE PAULA, 2013). Dentre os principais pacotes ou adicionais tem-se o PWscf e CP de cálculos de dinâmica molecular, XSpectra para os cálculos de absorção de raios x, PHonon para cálculos e respostas lineares de propriedades vibracionais (GIANNOZZI et al., 2017).

**SMARTcyp e MetaPrint2D-React*

As plataformas SMARTcyp e MetaPrint2D-React são ferramentas muito utilizadas na farmacologia e podem fornecer dados importantes como uma previsão de metabolismo e os possíveis sítios de metabolização da molécula em estudo. O SMARTcyp é baseado em cálculos da teoria funcional da densidade (DFT), usando a energia de ativação da principal enzima do metabolismo de drogas (Citocromo P450 oxidase) e esta plataforma está disponível em <http://smartcyp.sund.ku.dk/>. Já a plataforma virtual MetaPrint2D-React, disponível em <http://www-metaprint2d.ch.cam.ac.uk/metaprint2d-react>, é utilizada como previsão dos sítios de metabolização da molécula estudada a partir de reações de fase 1 (oxidação e redução) e de fase 2 (conjugação) (AMORIM; PESTANA; MENDES, 2019).

**Chemicalize*

Esta plataforma virtual encontra-se disponível em <https://chemicalize.com/welcome> e é utilizada para cálculos e predições de suas propriedades físico-químicas, como massa molar, contagem de átomos, doadores de ligações de hidrogênio, área de superfície, polaridade, solubilidade, pKa, ponto isoelétrico, as quais fornecem um suporte para melhor compreender dados toxicológicos e particularidades da molécula a ser estudada (GONÇALVES et al., 2018).

**OSIRIS Property Explorer*

Este software, disponível em <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>, é uma das principais ferramentas utilizadas para avaliar e gerar algoritmos preditivos quanto ao potencial toxicológico de uma substância, a partir da análise estrutural da molécula, e comparação com outros fragmentos moleculares, cujos dados de toxicidade já são conhecidos e armazenados em um sistema como o “Registro de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas” (RTECS). Após a realização dos testes, este software é capaz de informar a probabilidade da molécula ocasionar algum efeito tóxico nos organismos, sejam eles mutagenicidade, carcinogênese, irritabilidade e interrupções ou interferências nos processos de reprodução humana (BRITO, 2010; RODRIGUES & COSTA, 2021).

**SwissADME*

Este software fornece um conjunto de dados físico-químicos como massa molar, número de doadores de ligações de hidrogênio, número de violações da regra de Lipinski, além de fornecer dados como absorção gastrointestinal e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. SwissADME é bastante utilizado pela química farmacêutica e toxicologia e pode ser encontrado em <http://www.swissadme.ch/> (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

**PASS online*

Utilizando métodos de relação quantitativa de estrutura-atividade (QSAR) esta ferramenta atua avaliando o potencial biológico de uma molécula orgânica frente ao organismo humano, e analisando possíveis atividades biológicas, sejam elas farmacológicas e/ou toxicológicas. Por meio do PASS online é possível buscar e comparar informações em banco de dados sobre substâncias químicas conhecidas, fornecendo a probabilidade da molécula em estudo de ser ativa ou inativa para uma determinada função ou atividade biológica. Sua utilidade pode extrapolar outros modelos biológicos, além do humano, possibilitando simulações de

toxicidade *in silico* em microrganismos, organismos terrestres e aquáticos, e muitos outros sistemas vivos que podem ser utilizados como indicadores de qualidade ambiental (CHAND, 2011; MALGORZATA & GRIFFITH, 2013). Esta plataforma encontra-se disponível em <http://www.way2drug.com/passonline/>.

**PreADMET*

Esta ferramenta online está disponível no endereço eletrônico <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/e> e é muito utilizada na toxicologia, química orgânica e farmacêutica. Este programa é capaz de predizer as propriedades toxicológicas das moléculas baseadas na sua estrutura e atividade, como a mutagenicidade e a carcinogênese através de uma busca de dados em diversos bancos (BASTOS et al., 2020).

**Molinspiration Cheminformatics*

A ferramenta Molinspiration encontra-se disponível no endereço eletrônico <https://molinspiration.com/> e oferece uma ampla variedade de ferramentas moleculares utilizadas para a geração de tautômeros, fragmentação de moléculas, cálculo de várias propriedades moleculares, designer de drogas, além de fornecer um banco de dados de informações. Esses dados podem ser utilizados para ajudar a compreender as propriedades físico-químicas e toxicocinéticas das moléculas a serem testadas (OLIVEIRAL, 2018).

**VEGA ZZ*

O software VEGA ZZ, disponível no endereço eletrônico https://www.ddl.unimi.it/cms/index.php?Software_projects:VEGA_ZZ:Main_features, é um programa computacional muito utilizado na química farmacêutica, na bioquímica e em outras áreas voltadas para as ciências da natureza, além de se encontrar fortemente empregado para facilitar os métodos de ensino-aprendizagem dos mais variados conteúdos. Este sistema permite diversos cálculos e resultados de propriedades moleculares da substância alvo, como por exemplo construção e manipulação das estruturas químicas das moléculas, interação molecular, análises da dinâmica e mecânica molecular e similaridade molecular. Seu uso está ligado desde a testagem de novos fármacos, ensino nos cursos de graduação e como ferramenta de apoio para a toxicologia, principalmente na interação de diversas moléculas com proteínas (PEDRETTI; VILLA; VISTOLI, 2002; ANDRADE; TROSSINI; FERREIRA, 2010).

Bases de dados e informações toxicológicas virtuais

Existem diversas bases de dados de informações toxicológicas, estruturas moleculares, e propriedades físico-químicas das moléculas que servem de auxílio e base para as pesquisas na toxicologia e em outras ciências. Algumas delas estão descritas a seguir:

**AdmetSAR*

O AdmetSAR é uma rede de dados gratuitos disponibilizados em <http://lmm.d.ecust.edu.cn/admetSar1/>, sendo um enorme banco de dados abertos, relacionadas às características toxicológicas de uma molécula, já publicada, dentro dos parâmetros: absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade (ADMET), concedendo mais de 21.0000 dados referentes a ADMET de mais de 90.000 compostos. Para a obtenção do dado basta apenas utilizar o nome comum ou similaridade de estrutura da molécula (CHENG et al., 2012).

Neste mesmo programa, os dados coletados podem ser utilizados para gerar diversas informações toxicológicas, como potencial mutagênico, carcinogenicidade, toxicidade oral aguda, e têm sido uma ferramenta muito utilizada nos campos da toxicologia e farmacologia geral (SANTANA et al., 2020).

**Agência de Registro de Doenças e Substâncias Tóxicas (ATSDR)*

A Agência de Registro de Doenças e Substâncias Tóxicas (ATSDR) dos Estados Unidos é outra importante fonte de registro de dados toxicológicos de várias substâncias químicas e seus efeitos sobre a população. Nos seus acervos contam com registros sobre pesticidas, metais pesados, fármacos, dentre outros, disponibilizando informações úteis à toxicologia (EL-MASRI, 2002). Pode ser acessado por meio do link <https://www.atsdr.cdc.gov/>.

**Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX)*

O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) existe desde 1980 com ligação direta à Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), reunindo diversos dados e registros de envenenamento por químicos no país. Esse sistema de registros pode fornecer dados de cada região específica do Brasil, tais como a ocorrência de casos para cada agente químico e número de óbitos. Ainda, o SINITOX é muito procurado para acompanhar o número de intoxicação por agrotóxicos em solo brasileiro, permitindo uma noção de uso no território, além

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

de fornecer dados de defensivos agrícolas não liberados para o uso, mas que mesmo assim levam a quadros de acidentes toxicológicos no país (BOCHNER, 2007). O SINITOX pode ser acessado a partir de <https://sinitox.icict.fiocruz.br/>.

**Rede de dados de toxicologia (TOXNET)*

A TOXNET foi criada em 1985 para ampliar e facilitar o acesso às informações toxicológicas, estando entre uma das maiores fontes de dados online disponibilizados de forma gratuita aos pesquisadores. Conta com diversos registros e dados de diversas substâncias, sejam elas medicamentos, produtos utilizados pela indústria, agrotóxicos, e seus dados podem fornecer informações das possíveis interações dos xenobióticos com moléculas importantes do organismo humano (WEXLER, 2001). O TOXNET encontra-se disponível em <https://infocus.nlm.nih.gov/2015/11/04/toxnet-the-nlm-toxicology-databases/>.

Exemplo de simulação utilizando o software OSIRIS PROPERTY EXPLORER

O software OSIRIS Property Explorer é disponibilizado de forma gratuita a todos interessados em seus serviços, apresentando uma interface bem simples de se operar e compreender os resultados obtidos. Como já mencionado, este programa fornece uma série de predições toxicológicas com base em uma busca de dados e informações a respeito da molécula trabalhada, ou pela similaridade de algumas partes de sua estrutura com outras substâncias já estudadas. Seus resultados sobre a toxicidade são expressos em cores, em que as cores significam: VERDE - baixa probabilidade do composto químico ser efetivamente tóxico, AMARELO - indica uma escala moderada de toxicidade e VERMELHA - indica alta predição do mesmo ser tóxico. Todas as predições do programa estão agrupadas na potencialidade da molécula em ocasionar riscos de mutagênese, tumorigênese, irritação e efeitos sobre a reprodução (Figura 1).



Figura 1. Área principal do programa *OSIRIS Property Explorer* mostrando uma simulação realizada com a análise da toxicidade do alumínio.

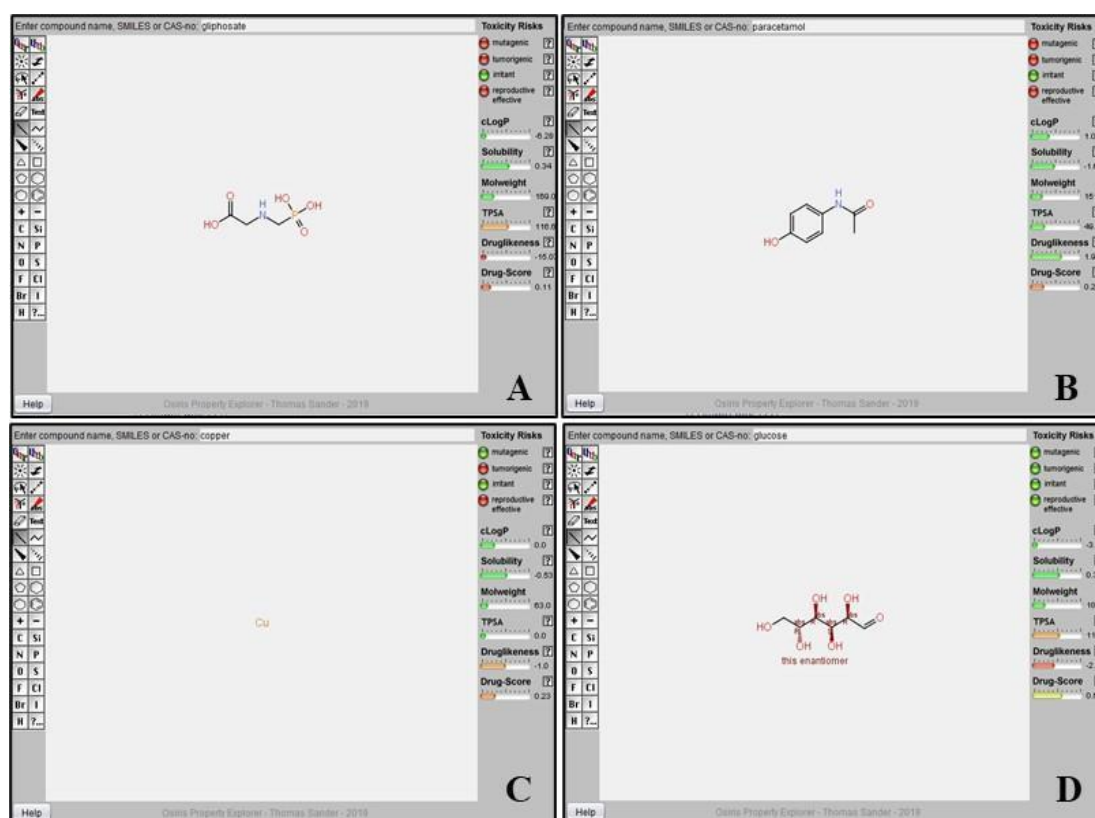
O programa também fornece outros dados físico-químicos importantes sobre o composto, entre eles a solubilidade, onde os valores são estimados aplicando um sistema de incremento baseado no tipo do átomo, o peso molecular, o *Druglikeness*, que é a similaridade dos compostos analisados com outras drogas ou substâncias, calculadas por exemplo pelo peso molecular e descritores topológicos da estrutura de fármacos comerciais, gerando um diagrama com faixa de valores próximos a -13 a 7 e o potencial de ser utilizado como uma droga (*Drug-Score*), através do qual o próprio programa, por meio das análises de toxicidade do composto, peso molecular e outras propriedades, fornece este indicativo na escala de 0 a 1.0. Os resultados, ao se aproximarem do 1.0, indicam boa efetividade como fármaco.

O *Osiris Property Explorer* permite ao usuário desenhar sua própria estrutura ou buscar em bancos de dados estruturas semelhantes. A Tabela 1 e a Figura 2 mostram resultados que podem ser gerados pelo *software* levando em consideração as estruturas das moléculas e o potencial em ocasionar toxicidade. Cabe destacar que muitas das substâncias indicadas já tem o seu potencial toxicológico bem conhecido, cujas informações estão constantes em bases de dados e fontes bibliográficas.

Tabela 1. Testagem de algumas substâncias químicas pelo *OSIRIS Property Explorer*.

Substância	Mutagênico	Tumorigênico	Irritante	Reprodução	Solubilidade	Druglikeness	Drug-Score
AAC	-	-	-	-	-0,35	0,02	0,74
Cobre	-	+	-	+	-0,53	-1	0,23
Cloroquina	+	-	+	-	-4,06	7,39	0,25
DDT	+	+	+	+	-5,49	1,06	0,04
Ferro	-	+	-	-	-0,53	-1	0,38
Glicose	-	-	-	-	0,33	-2,34	0,54
Glifosato	+	+	-	+	0,34	-15,02	0,11
Paracetamol	+	+	-	+	-1,66	1,93	0,2
Paraquat	+	-	-	-	-1,44	-7,78	0,29
Piretrina	+	+	+	+	-3,41	-8,9	0,05
Potássio	-	-	-	-	-0,53	-1	0,63
Sódio	-	-	-	-	-0,53	-1	0,63

Legenda: (+) indicam um risco moderado ou elevado para cada fator apresentado, predizendo um risco toxicológico à saúde humana; (-) indicam ausência ou baixa probabilidade de ocasionar os riscos apresentados.

**Figura 2.** Exemplos de simulações para avaliação do risco toxicológico em *OSIRIS Property Explorer*. Em A – agrotóxico, B – medicamento, C – metal e D – molécula de baixa toxicidade.

Segundo o programa, os agrotóxicos testados acima podem ocasionar diversas complicações à saúde humana e ambiental, ocasionando desde mutagênese (todos os

agrotóxicos testados), tumorigênese (DDT, Glifosato, Piretrina) e ações irritantes (DDT e Piretrina). Com efeitos adversos na reprodução, os agrotóxicos DDT, Glifosato e Piretrina apresentaram seu *drug-score*, potencial de ser utilizado como fármaco, bem baixo, influenciado por sua elevada toxicidade. Os dados apresentados pelo *Osiris* coincidem com dados literários obtidos em bibliografias como as disponíveis pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) (2021), e por algumas pesquisas desenvolvidas por Kwiatkowska et al. (2017), Van Bruggen (2018) e Domingues (2004), sugerindo confiabilidade nos resultados gerados pelo *software*.

Quanto aos medicamentos analisados (Cloroquina, Ácido Ascórbico, Paracetamol e Glicose) apenas a cloroquina e o paracetamol apresentaram toxicidade, tendo seu *drug-score* diminuído. Consequentemente, a literatura comparada também fundamenta os valores toxicológicos preditos pelo programa (SHEEN et al., 2002; BASTOS et al., 2020).

Quanto aos metais, o sódio e o potássio desempenham importantes funções biológicas, sendo facilmente encontrados compondo o balanço eletrolítico do corpo, e apresentam uma toxicidade quase nula, exceto em dosagens muito além dos níveis fisiológicos. No entanto, os metais cobre e ferro, apesar de sua importância como cofatores em diversas reações bioquímicas, em doses mais elevadas são acentuadamente tóxicos, especialmente pela capacidade destes metais de transição em induzir a geração de espécies reativas de Oxigênio (EROS), podendo facilmente ocasionar danos ao material genético e outras estruturas celulares, como já notificados por diversas pesquisas (PRÁ et al., 2006; MOSCHEM & GONÇALVES, 2020; MESSIAS et al., 2021).

Esta simulação demonstrou elevada confiabilidade do programa computacional *Osiris* em suas predições toxicológicas, já que se apoia em pesquisas em bases de dados e simulações de diversos fatores levando em consideração as propriedades físico-químicas da molécula analisada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxicologia *in silico* utiliza modelos computacionais por meio de códigos e *softwares* específicos que são desenhados para simular a interação de um composto químico com um meio biológico, com possibilidade de estudos associando muitas variáveis que buscam a aproximação ao máximo da realidade. Nos tempos atuais, diversos programas são capazes de realizar tais tarefas, muitos deles estão disponibilizados na internet livremente, de forma gratuita e com suporte de banco de dados com informações toxicológicas sobre vários compostos ou substâncias químicas já registradas.

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

Diversos aspectos positivos podem ser levantados a respeito das técnicas *in silico*, como a redução do uso de seres vivos em testes, menor influência da subjetividade do pesquisador na montagem e análise de dados, maior rapidez, alta replicabilidade dos modelos que na maior parte podem ser disponibilizados de forma gratuita e com menores gastos, necessidade reduzida de montagem de grandes experimentos em laboratórios, consumo de reagentes e mão de obra, além dos equipamentos.

Os *softwares* e bases de dados apontados nesta revisão apresentam vantagens que fornecem ao pesquisador um caminho alternativo ao uso da prática laboratoriais ou de experimentação em animais como modelos e possibilitam a realização de trabalhos científicos em momentos de restrição de deslocamento e acesso a laboratórios de pesquisa, como o que aconteceu durante a pandemia do Sars-Cov-2.

Além da pesquisa, estes programas computacionais e bases de dados podem ser utilizados como ferramentas importantes para o ensino em diversas áreas da ciência, como na toxicologia e na farmacologia. Neste contexto, os alunos serão preparados para novos métodos cada vez mais utilizados no mercado de trabalho em diferentes setores, fornecendo informações mais lúdicas a respeito de conformação estrutural de biomoléculas e a interação com os ligantes, propriedades químicas entre outras funcionalidades. Estes métodos com uso de *softwares* podem ser utilizados até mesmo para substituir ou reforçar diversas práticas laboratoriais.

Por fim, os métodos *in silico*, em toxicologia, sejam eles realizados pelos programas aqui apresentados, ou em outros *softwares* disponíveis, podem fornecer uma alternativa eficaz e econômica para a substituição ou complementação às metodologias até então utilizados para as análises toxicológicas. Baseado no respeito a todas as normas e padrões éticos já estabelecidos, a toxicologia *in silico* pode configurar como uma importante ferramenta para a sociedade científica atual, possibilitando estudos para avaliação de impacto toxicológico de compostos químicos que podem interferir direta ou indiretamente na saúde humana e ambiental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACEVEDO-BARRIOS RL, SEVERICHE-SIERRA CA, JAIMES MORALES JDC. Efectos tóxicos del paracetamol en la salud humana y el ambiente. *RIAA* 8(1): 139 -149, 2017.
2. ACOSTA GB, ACOSTA SB. Xenobióticos. *Cienc. desarro* 6: 27-33, 2019.
3. AMORIM IPS, PESTANA ER, MENDES SJF. Predição do metabolismo ao candidato a fármaco cinamaldeído: uma abordagem *in silico*. *Rev Ceuma Perspectivas* 30(1): 111-120,

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

2017.

4. ANDRADE CH, TROSSINI GHG, FERREIRA EI. Modelagem molecular no ensino da química farmacêutica. *Rev. eletrônica farm* 7(1): 1-23, 2010.
5. ANVISA. Programa de Análise de Resíduos de Alimentos. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/agrotoxicos/programa-de-analise-de-residuos-em-alimentos>. Acesso em 03 de agosto de 2021.
6. BAIRD C. Química Ambiental, 2.ed., Porto Alegre: Bookman, 2002, 622p.
7. BARBOSA EM. A toxicologia na saúde ambiental: a aplicação dos conceitos da toxicocinética. *Cad. saúde colet* 13(4): 869-886, 2005.
8. BASTOS KZC, CORTÊZ AHS, CORTÊZ THC, PINTO IS, SOUSA JA. Análise *in silico* do perfil farmacocinético e toxicológico de fármacos em pesquisa para o tratamento da COVID-19. *Res Soc Dev* 9(11): 1-18, 2020.
9. BAUMANZ. Globalização: as consequências humanas. Rio de Janeiro: Zahar, 1999, 148p.
10. BOCHNER R. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas -SINITOX e as intoxicações humanas por agrotóxicos no Brasil. *Cien Saude Colet* 12(1): 73-89, 2007.
11. BOSLE J, MINGHETTI LR, SOMENSI LR. Interferências do lixo eletrônico no ambiente e na qualidade de vida: Problemas e soluções. *Rev Gepesvida* 1(2): 142-153, 2015.
12. BRITO MA. Avaliação de propriedades toxicológicas de fármacos *in silico* no curso experimental de química medicinal. *Rev. eletrônica farm* 7(4): 22 -29, 2010.
13. CARVALHO EV, FERREIRA E, MUCINI L, SANTOS C. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. *Rev. bras. toxicol* 22 (1-2):1-8, 2009.
14. CARVALHO I, PUPO MT, BORGES ADL, BERNADES LSC. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. *Qim. nova* 26 (3): 428-438, 2003.
15. CARVALHO M, MOREIRA RM, RIBEIRO KD, ALMEIDA AM. Concentração de metais no rio Doce em Mariana, Minas Gerais, Brasil. *Acta Bras* 1(3): 37-41, 2017.
16. CAZARIN KCC, CORRÊA CL, ZAMBRONE FAD. Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual. *Braz. J. Pharm. Sci* 40(3): 289-299, 2004.
17. CHAND B. Structure – Bioactivity – Relationships and crystallographic analysis of secondary interactions in Pregnane-Based Steroids. *J Chemic Crystal* 41(12): 1901-1926, 2011.
18. CHENG F, LI W, ZHOU Y, SHEN J, WU Z, LIU G, LEE PW, TANG Y. admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J. Chem. Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

Inf. Mode 52(1): 3099-3105, 2012.

19. DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. rep* 7(1): 1-13, 2017.

20. DE PAULA AR. Simulação de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello da Estrutura Geométrica do SnCl₂ em Solução Aquosa. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares), Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Goiás, 2013, 74f.

21. DOMINGUES MR, BERNARDI MR, ONO EYS, ONO MA. Agrotóxicos: risco à saúde do trabalhador rural. *Semina cienc. biol. saude* 25(1): 45-54, 2004.

22. FERREIRA LM, HOCHMAN B, BARBOSA MVJ. Modelos experimentais em pesquisa. *Acta cir. bras* 20(2): 28-34, 2005.

23. GIANNOZZI P, ANDREUSSI O, BRUMME T, BUNAU O, NARDELLI MB, CALANDRA M, CAR R, CAVAZONNI C, CERESOLI D, COCOCCIONIM, COLONNA N, CARNIMEO I, DAL CORSO A, GIRONCOLI S, DELUGAS P, DISTASIO RA, FERRETTI A, FLORIS A, FRATESI G, FUGALLO G, GEBAUER R, GERSTMANN U, GIUSTINO F, GORNI T, JIA J, KAWAMURA M, H-Y KO, KOKALJ A, KÜÇÜKBENLIE, LAZZERI M, MARSILI M, MARZARI N, MAURI F, NGUYEN NL, NGUYEN H-V, OTERO-DE-LA-ROZA A, PALAUTTO L, PONCÉ S, ROCCA D, SABATINI R, SANTRA B, SCHLIPF M, SEITSONEN AP, SMOGUNOV A, TIMROV I, THONHAUSER T, UMARI P, VASTN, WU X, BARONI S. Advanced capabilities for materials modelling with Quantum espresso. *J. phys. condens. matter* 29(46): 1-30, 2017.

24. GIANNOZZI P, BARONI S, BONINI N, CALANDRA M, CAR R, CAVAZZONI C, CERESOLI D, CHIAROTTI GL, COCOCCIONI M, DABO I. QUANTUM ESPRESSO: a modular and open-source software project for quantum simulations of materials. *J. phys. condens. matter* 21(39): 395502, 2009.

25. GOMES LIM, FERREIRA AC. Avaliação bibliográfica do novo coronavírus - COVID19 e a toxicidade dos tratamentos com os fármacos: Hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina e ivermectina. *Rev Eletr Saberes Múltiplos* 11(5): 3-19, 2021.

26. GONÇALVES VLC, DOMARD AM, OLIVEIRA HÁ, BITZER RS. Docking molecular e toxicologia *in silico* de novas séries de candidatos a inibidores da enzima FAAH1. *Rev Jopic* 1(3): 10-18, 2018.

27. GUIDO RVC, ANDRICOPULO AD. Modelagem molecular de fármacos. *RPQ* 2(4): 24-
Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

36, 2008.

28. INCA. Instituto Nacional do Câncer. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxicos>. Acesso em 15 de setembro de 2021.

29. ISMAEL LL, ROCHA EMR, FILHO LAL, LIMA RPA. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: preocupação ambiental e de saúde para população paraibana. *Rev Verde de Agroecol Desenv Sustentável* 10(3): 24-29, 2015.

30. JARDIM ICSF, ANDRADE JA. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: uma preocupação ambiental global- um enfoque às maçãs. *Qim. nova* 32(4): 996-1012, 2009.

31. KWIATKOWSKA M, RESZKA E, WOZNIAK K, JABIONSKAE, MICHALOWICZ J, BUKOWSKA B. DNA damage and methylation induced by glyphosate in peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Food chem. toxicol* 105: 93-98, 2017.

32. LILIENBLUM W, DEKANT W, FOTH H, GEBEL T, HENGSTLER JG, KAHL R, KRAMER PJ, SCHWEINFURTH H, WOLLIN W. Alternative methods to safety studies in experimental animals: role in the risk assessment of chemicals under the new European Chemicals Legislation (REACH). *Arch Toxicol* 82: 211-236, 2008.

33. MALGORZATA ND, GRIFFITH R. Combination of ligand- and structure based methods in virtual screening. *Drug discovery today. Technologies* 10(3): 395-401, 2013.

34. MELO CAS, SILVA PAS, REIS KL, MORAES RFS, SOARES RHFC. Validação de métodos alternativos em animais: um estudo retrospectivo. *Rev. Soc. Bras. Ciênc. Anim. Lab.* 7(1): 52-55, 2019.

35. MENDES MMPG, SOUZA CSAJ. Aplicação de modelos animais na pesquisa biomédica experimental. *Rev Saúde da Fiaciplac* 4(2): 41-58, 2017.

36. MESSIAS JB, BRITO RL, BELTRÃO GTA, MESSIAS IMO, FLORÊNCIO MS, LUZ BRA, ROCHA SWNS, FILHO JFS. Citogenotoxicidade e mutagenicidade do sulfato de cobre em diferentes variedades de allium cepa linn. *Braz J of Develop* 7(9): 88231-88244, 2021.

37. MIRANDA MG, FRIEDER, RODRIGUES AC, ALMEIDA DS. Cadê a minha cidade, ou o impacto da tragédia da Samarco na vida dos moradores de Bento Rodrigues. *Interações* 18(2): 3-12, 2017.

38. MOREIRA LF. OLIVEIRA JS, ARAÚJO JGF, BRAGA GM. Impacto ambiental e administração de problemas toxicológicos na utilização de inseticidas agrícolas. *Cad. Adm. Rural* 8(1): 28-35, 1996.

39. MOSCHEMJC, GONÇALVES PR. Impacto toxicológico dos metais pesados: uma análise *Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

- de efeitos bioquímicos e celulares. *HB* 1(2): 88-100, 2020.
40. MOURA JF, CARDOZO M, BELO MSSP, HACON S, SICILIANO S. A interface da saúde pública com a saúde dos oceanos: produção de doenças, impactos socioeconômicos e relações benéficas. *Cien Saude Colet* 16(8): 3469-3480, 2011.
41. MUNIZ DHF, OLIVEIRA-FILHO EC. Metais pesados provenientes de rejeitos de mineração e seus efeitos sobre a saúde e o meio ambiente. *Universitárias: Ciênc. Saúde* 4(1/2): 83-100, 2006.
42. NETO BPS, MAGALHÃES NA, AMORIM LV, BALDOINO LS, DOS SANTOS PORTO TNR, DE SOUSA MARTINS V, CARVALHO DP, ARAÚJO RCR, ALCÂNTARA, S. M. L. Animais como modelos experimentais nos cursos de graduação na área da saúde: revisão sistemática. *Rev Eletr Acervo Saúde* (50): e2878-e2878, 2020.
43. OLIVEIRAL VF, OLIVEIRA HMBF, MEDEIROS CIS, FILHO AAO, REGO TG. Análise farmacológica e toxicológica *in silico* do flavonoide 5-Hidroxi-4', 7-Dimetoxiflavona. *J Med Health Promotion* 3(1): 913-921, 2018.
44. PRÁ D, GUECHEVA T, FRANKE SIR, KNAKIEVICZ T, ERDTMANN B, HENRIQUESJAP. Toxicidade e genotoxicidade do sulfato de cobre em planárias de água doce e camundongos. *J Braz Soc Ecotoxicol* 1(2): 171-175, 2006.
45. PEDRETTI A, VILLA L, VISTOLI G. VEGA: a versatile program to convert, handle and visualize molecular structure on Windows-based PCs. *J. mol. graph. model* 21(1): 47-49, 2002.
46. RAUNIOH. *In silico* toxicology- non-testing methods. *Front. Pharmacol* 2(33): 1-8, 2011.
47. RAYMUNDO MM, GOLDIM JR. Ética da pesquisa em modelos animais. *Rev Bioética* 10(1): 31-44, 2009.
48. RÊGO JF, SILVA CB, ALCÂNTARA DS, RIBEIRO IMM, RODRIGUES HWS, COSTA FMJ, MENDONÇA IL. Ética e bem-estar em animais de laboratório. *R. Soc. bras. Ci. Anim. Lab* 7(1): 69-76, 2019.
49. RODRIGUES ICG, GARCIA IF, SANTOS VLP, RIBAS JLC. Contaminação ambiental decorrente do descarte de medicamentos: participação da sociedade nesse processo. *Braz J of Development* 6(11): 86701-86714, 2020.
50. RODRIGUES JSM, COSTA ED. Previsão *in silico* ADME/T de novos inibidores potenciais contra o vírus da dengue. *Res Soc Dev* 10 (4): e53010414459, 2021.
51. RODRIGUES TF, PONTES AS, JESUS AP, MARQUES HMS, SILVA CCJ, BARLETTA RV, NASCIMENTO MB, ROCHA RO. A ação dos metais pesados originários de rejeitos de mineração sobre a saúde humana e seu impacto ao meio ambiente. *Rev Semioses Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022

11(2): 82-87, 2017.

52. RIGOTTO RM, VASCONCELOS DP, ROCHA MM. Uso de agrotóxicos no Brasil e problemas para a saúde pública. *Cad. Saúde Pública* 30(7): 1-3, 2014.

53. SANTANA MTP, DOS SANTOS TA, GOMES LL, OLIVEIRA HMBF, GUÊNES GMT, ALVES MASG, PENHA ES, ANJOS RM, OLIVEIRA VF, SOUSA AP, OLIVEIRA FILHO AA. Evaluation of *in silico* toxicity of monoterpene ascaridol. *Res Soc Dev* 9(5): 1-12, 2020.

54. SANT'ANNA CMR. Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução. *RVq* 1(1): 49-57, 2009.

55. SATO MEO, GOMARA F, PONTAROLO R, ANDREAZZA IF, ZARONIM. Permeação cutânea *in vitro* do ácido kójico. *Braz. J. Pharm. Sci* 43(2): 195-203, 2007.

56. SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, 2021. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-de-agentes-toxicos>. Acesso em 03 Agosto de 2021.

57. SHEEN CL, DILLON JF, BATEMAN DN, SIMPSON KJ, MACDONALD TM. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM* 95(9): 609-619, 2002.

58. TUROLLA MSR, NASCIMENTO ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Braz. J. Pharm. Sci* 42(2): 289-306, 2006.

59. VALADARES AA, ALVES F, GALIZA M. O Crescimento do uso de agrotóxicos: uma análise descritiva dos resultados do Censo Agropecuário 2017. RCIPEA 65, 2020. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/9947/1/NT_65_Disoc_O%20Crescimento%20do%20uso%20de%20agrototoxicos.pdf. Acesso em 20 de maio de 2022.

60. VAN BRUGGEN AHC, HE MM, SHIN K, MAI V, JEONG KC, FINKH MR, MORRIS JGJ. Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. *Sci. total environ* 616-617: 255-268, 2018.

61. WATERBEEMD HV, GIFFORD E. ADMET *in silico* modelling towards prediction Paradise? *Nature rev. drug discov* 2: 192-204, 2003.

62. WEXLER P. TOXNET: an evolving web resource for toxicology and environmental health information. *Toxicology* 157(1-2): 3-10, 2001.

63. YAMAGATA AT, JÚNIOR JAG, DUARTE NCB, SILVA ICR. Metodologias *in vitro* como alternativa ao uso de animais em avaliações toxicológicas de produtos cosméticos. *Acta Ciênc e Saúde* 3(2): 77-94, 2014.

64. YOUNGD, MARTINT, VENKATAPATHY R, HERTEN P. Are the Chemical Structures in Your QSAR Correct? *QSAR & Combinatorial Sciences. EPA* 27(11):1337-1345, 2008.

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>