

AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA POR MEIO DE BIOENSAIO COM ARTEMIA SALINA E ESTUDO *IN SILICO* DE UM NOVO O-GLICOSÍDEO 2,3-INSATURADO ACETILADO

Ryan H. G. da Silva¹; Jonatas T. da Silva¹; Aysla F. L. Araújo¹; Clécio S. Ramos¹, João R. F. Filho¹

1 Universidade Federal Rural de Pernambuco
ryan.silva@ufrpe.br

Palavras-Chave: Toxicidade, Náuplios, farmacocinética.

Introdução

Os glicosídeos são compostos orgânicos complexos formados pela união de um carboidrato (frequentemente uma molécula de glicose ou um de seus derivados) a uma aglicona (ou a uma outra unidade de carboidrato) através de uma ligação glicosídica. Este tipo de ligação é estabelecido entre o carbono anomérico do açúcar e um grupo funcional pertencente a outra molécula, que pode variar entre açúcares adicionais, álcoois, fenóis ou bases nitrogenadas, além de compostos com ligações π pertencentes ao carbono, dando origem aos *O*-; *S*-; *N*-; *C*-; *P*-; *Se*-glicosídeos (Moura, 2018). Essa classe de compostos desempenha diversos papéis cruciais na natureza, pois estão envolvidos em múltiplas funções fisiológicas nas plantas, animais e microrganismos. Frequentemente, são encontrados naturalmente como metabolitos secundários de plantas atuando na defesa contra herbívoros e patógenos, além disso, podem ser utilizados na agroindústria devido às suas propriedades toxicológicas (Kytidou *et al.*, 2020).

Dentre os principais glicosídeos com atividades farmacológicas comprovadas, destaca-se como por exemplo, a digoxina, que é um fármaco utilizado no tratamento de problemas cardíacos (Figueiredo; Machado, 2010; Mojarro, 2023). A digoxina é um glicosídeo cardiotônico isolado por Claude-Adolphe Nativelle da planta *Digitalis lanata*, também conhecida popularmente como Dedaleira lanata, ou simplesmente dedaleira. É uma planta usada principalmente no tratamento de insuficiência cardíaca, taquicardia, arritmias e fibrilação atrial (Calixto; Siqueira Junior, 2008; Moura *et al.*, 2018). Ademais, outros exemplos de glicosídeos bioativos de origem natural que apresentam atividades farmacológicas e que são usados no tratamento de doenças, são a Salicina, que é um glicosídeo natural encontrado na casca do salgueiro branco e muito utilizado como anestésico, anti-inflamatório e antirreumático (Akao *et al.*, 2002). O Catalpol, que é um glicosídeo iridóide que possui fortes propriedades inseticidas, além de apresentar potenciais terapêuticos contra doenças neurodegenerativas como o Alzheimer (Jiang *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2023).

Contudo, a síntese de novos compostos com potenciais farmacológicos é demasiadamente complexa e requer uma série de fatores que envolvem, majoritariamente, modificações moleculares planejadas que visam aumentar a potência, a seletividade, a adequação do perfil farmacocinético e, principalmente, diminuir efeitos colaterais. (Sangi, 2016; Singh; Pathak; Rai, 2022). Assim como a obtenção de compostos como os *O*-glicosídeos 2,3-insaturados contendo como aglicona uma unidade terpênica, como referenciado no parágrafo anterior. E ao ser usado para fins farmacoterapêuticos, é devidamente necessário a aplicação em testes citotóxicos para verificação de fatores toxicológicos, com a finalidade de um uso seguro em seres humanos ou no meio ambiente no âmbito da agricultura, proporcionando a segurança da sua utilidade (Da Silva *et al.*, 2020).

Nesse sentido, o teste de toxicidade com *Artemia salina* é uma ferramenta eficiente e acessível para avaliar o potencial toxicológico de substâncias químicas e extratos naturais. Por ser um organismo sensível e de fácil cultivo, seus náuplios permitem uma triagem rápida e confiável, servindo como indicador preliminar de segurança biológica. Essa abordagem é amplamente utilizada em pesquisas farmacológicas, ambientais e agroquímicas, contribuindo para a seleção de compostos com atividade biológica promissora e baixo risco toxicológico (Santos *et al.*, 2023).

Além disso, um aspecto crucial no desenvolvimento de novos fármacos é o estudo de predição de **ADMET** (**A**bsorção, **D**istribuição, **M**etabolismo, **E**xcreção e **T**oxicidade). Neste estudo, pode-se prever como um novo medicamento irá se comportar no corpo humano antes de realizar os testes *in vitro* e *in vivo*, permitindo assim estabelecer uma maior faixa de segurança e eficácia dos novos medicamentos antes de serem testados clinicamente. Pela predição ADMET é possível identificar rapidamente quais compostos são promissores e, assim, eliminar aqueles com potenciais de apresentar efeitos colaterais ou baixa eficiência (Aver; Kreutz; Suyenag, 2015; Ancajas *et al.*, 2024).

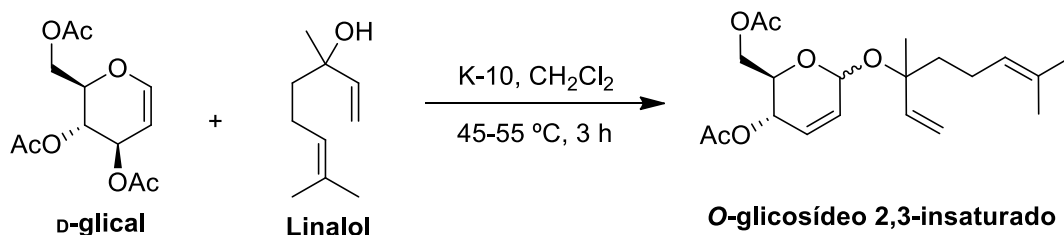
Desta forma, compreende-se que é evidente a necessidade de sintetizar e avaliar a estabilidade de novos *O*-glicosídeos que apresentam grandes potenciais de compor o quadro de novos medicamentos. Logo, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a propriedade toxicológica de um *O*-glicosídeo 2,3-insaturado acetilado contendo como aglicona o linalol (monoterpeno, líquido incolor obtido de forma comercial) frente a *Artemia salina* e por meio de parâmetros farmacocinéticos.

Material e Métodos

Síntese do *O*-glicosídeo 2,3-insaturado

O composto *O*-glicosídeo 2,3-insaturado foi obtido por meio do Rearranjo de Ferrier com base na proposta de Toshima *et al.* (1995). De início, em um balão de 100 mL, adicionou-se 0,0018 mol de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicol, 50 mL de diclorometano anidro (CH_2Cl_2) e 0,0027 mol do linalol. Em seguida, adicionou-se Na_2SO_4 anidro para remoção das moléculas de água. Posteriormente, a mistura foi filtrada e colocada em banho de gelo a 0 °C por 15 min, onde adicionou-se lentamente o catalisador montmorilonita K-10 (60%, m/m do D-glicol) deixando sob agitação por 30 min. Depois, a mistura foi acoplada em um sistema de refluxo sob aquecimento a uma temperatura entre 45-55 °C, deixando em agitação por aproximadamente 3 h (Esquema 01). A reação foi acompanhada por meio de cromatográfica em camada delgada (CCD) usando como sistema de eluição diclorometano:acetato de etila (9:1). A purificação do produto ocorreu mediante cromatografia em coluna.

Esquema 01: Síntese do *O*-glicosídeo 2,3-insaturado.



Fonte: Os autores (2025).

Eclusão dos cistos de *Artemia Salina* e Teste de Toxicidade

Inicialmente, foram coletados cerca de 1,5 L de água do mar, que em seguida passou por um tratamento de esterilização, com as seguintes etapas: filtração em carvão ativado, aquecimento em 150 °C e irradiação em luz UV de 365 nm. Assim, o meio salino foi preparado dissolvendo 0,7 g de NaHCO₃ em 250 ml da água salina tratada. Posteriormente, os cistos de *Artemia salina* foram colocados para eclodirem na solução preparada sob iluminação artificial durante 24 h. Além disso, preparou-se uma solução estoque de 100 mL contendo o composto glicosídico sintetizado, 2% de DMSO e solução salina tratada. Após a eclusão, foram adicionados 10 náuplios em tubos de ensaio, onde o teste foi conduzido em Delineamento Inteiramente Casualizado (DIC) com sete grupos de tratamento: seis grupos correspondentes a solução estoque com as seguintes concentrações: 25, 20, 15, 10, 5 e 2 µg/mL + solução salina até completar 8 mL em cada tubo, e o outro com o controle negativo: 2% de DMSO + 8 mL de solução salina. O teste foi realizado em triplicata, com duração de 24 h e os dados foram tratados usando o software Polo-Plus 2.0.

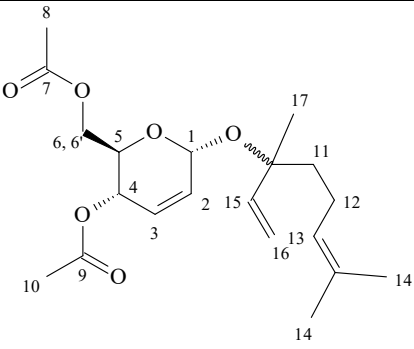
Procedimento *in silico*

A estrutura do composto sintetizado foi desenhada no ChemDraw Ultra, e convertida para código SMILES (representação da estrutura molecular em uma forma de sequências de caracteres normais). Logo depois, o código gerado foi anexado nas seguintes plataformas: SwissADME, pkCSM e OSIRIS *Property Explorer*, por serem softwares livres comumente utilizados na literatura para esse tipo de análise. E assim, foram processados dados sobre a solubilidade, coeficiente de partição, área de superfície polar, massa molar, regra de Lipinski, biodisponibilidade, taxa de absorção no organismo, Permeabilidade da Barreira Hematoencefálica, e efeitos mutagênicos, tumorigênicos, de irritação no tecido celular e toxicidade no sistema reprodutivo.

Resultados e Discussão

A reação de glicosilação entre o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal e o 2,6-dimetilocta-1,6-dien-3-ol (linalol) na presença do catalisador montmorilonita K-10 gerou seu respectivo *O*-glicosídeo 2,3-insaturado contendo uma unidade monoterpênica de linalol como aglicona em um tempo reacional de 3 horas e rendimento de 82%. O produto foi obtido como um óleo amarelo levemente esverdeado com forte aroma cítrico herbal. O Fator de Retenção (R_f) por meio da CCD, e o composto foi caracterizado em um espectrofotômetro de IV por ATR, e a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H com frequência de 400 MHz foi obtida usando clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente e tetrametilsilano (TMS) ou o sinal residual do solvente como padrão interno de referência (Tabela 01).

Tabela 01: Dados espectroscópicos do *O*-glicosídeo 2,3-insaturado.

Composto	Dados Espectroscópicos e Reacional
	<p>Purificação [hexano:EtOAc (98:2); Rendimento 82%; Rf: 0,92 [CH₂Cl₂: EtOAc (9:1)]; óleo amarelo-esverdeado à 25°C.; IV: 2960; 1742; 1614; 1225; 1025 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,91 (dd, 1H, H3), 5,88 (dd, 1H, H2), 5,78 (m, 1H, H15), 5,12-5,06 (m, 3H, H4, H6 e H6'), 5,02 (s, 1H, H1), 2,06 (s, 3H, H10 (-OAc)), 1,66 (s, 3H, H8 (-OAc)), 1,56 (s, 6H, H14), 1,27 (s, 3H, H17) ppm.</p>

dd: duplo duplete. **m:** multipeto. **s:** simpleto. **EtOAc:** acetato de etila. **OAc:** acetato. **δ (delta):** deslocamento químico. **ppm:** partes por milhão.

Fonte: Os autores (2025)

Os resultados do ensaio de toxicidade frente aos náuplios de *Artemia salina* foram expressos na Tabela 02, onde foram evidenciados os valores da Taxa de Mortalidades para as concentrações estudadas. Pode-se observar que, em 25 µg/mL da solução contendo o composto *O*-glicosídico, todos os náuplios morreram com taxa de 100% de mortalidade. E assim, à medida que as concentrações eram reduzidas, a Taxa de Mortalidade também reduzia. Além disso, após as 24 h foi possível observar que, as *Artemias* que permaneceram vivas nas concentrações de 20 a 5 µg/mL apresentavam uma menor atividade de mobilidade no meio, enquanto que na concentração de 2 µg/mL, os microcrustáceos demonstraram uma maior mobilidade em solução.

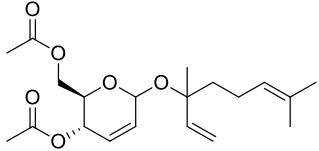
Tabela 02: Taxa de Mortalidade obtida para as diferentes concentrações da solução do composto sintetizado.

Concentração (µg/mL)	Taxa de Mortalidade (%)
25	100
20	93,3
15	50
10	23,3
5	10
2	6,6
0	0

Fonte: Os autores (2025).

Outrossim, os dados obtidos pelo Polo-Plus foram postos na Tabela 03. Sendo assim, pode-se observar que para o teste com o *O*-glicosídeo 2,3-insaturado acetilado, foram utilizados um total de 210 *Artemias*, um número estatisticamente adequado para testes toxicológicos. Quanto a inclinação da curva dose/resposta (Gráfico 01), obtêm-se um valor de inclinação de 8,39 considerado relativamente alta. E quanto ao EP, que correspondente a incerteza associada à estimativa da inclinação, é posto que quanto menor o EP, há uma redução da margem de erro tornando o intervalo de confiança mais estreito, o que indica uma estimativa mais precisa e uma maior confiança de que o valor considerado representa a população (Mendonça *et al.*, 2015). Logo, o valor de ± 1,62 é razoavelmente preciso, pois é moderadamente menor.

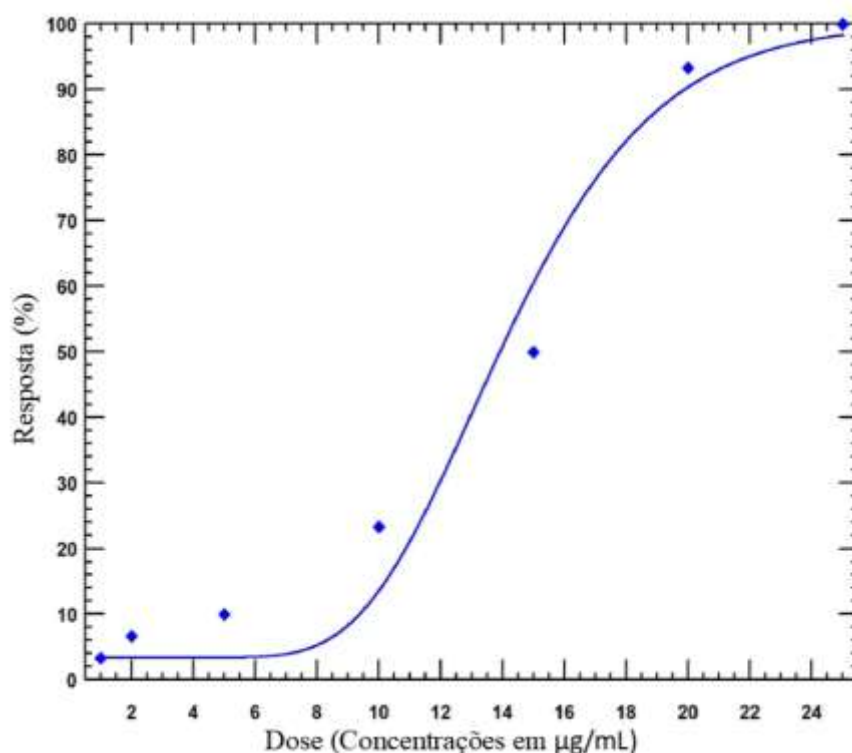
Tabela 03: Resultados do Bioensaio com *Artemia salina* expressos em DL_{50} , além de dados como inclinação, EP, X^2 e GL.

Composto	N	Inclinação \pm EP	DL_{50} ($\mu\text{g/mL}$) (Intervalo de Confiança)	X^2	GL
	210	$8,39 \pm 1,62$	14,06 (12,08 – 15,55)	5,24	5

N: Número de microcrustáceos utilizados. **EP:** Erro padrão. **DL_{50} :** Dose letal para 50% da população. **X^2 :** Qui-quadrado. **GL:** Grau de Liberdade.

Fonte: Os autores (2025).

Gráfico 01: Curva da relação entre o percentual resposta e as concentrações utilizadas do composto.



Fonte: Os autores (2025).

Quanto ao Qui-quadrado e o Grau de Liberdade, os quais correspondem o quanto o modelo do Gráfico 01 se ajusta aos dados reais observados e a relação entre o número de doses e parâmetros estabelecidos, respectivamente. Pode-se verificar a relação entre esses números, através da tabela de teste de Qui-quadrado e seus valores críticos (X^2_c) com uma probabilidade (P) de 0,05 (pré-selecionado) e $GL = 5$, $X^2_c = 11,070$. Logo, se $X^2 = 5,24$ nesse teste, consta-se que $X^2 < X^2_c$ ($5,24 < 11,070$), assim, o modelo se ajusta bem aos dados estimados (Beiguelman, 1996). Quanto ao DL_{50} , os bioensaios com *A. salina* são agrupados em relação aos seguintes parâmetros: $DL_{50} < 100 \mu\text{g/mL}$ são altamente tóxicos; DL_{50} entre 100 e $500 \mu\text{g/mL}$ são moderadamente tóxicos; DL_{50} na faixa de 500 a $1000 \mu\text{g/mL}$ são levemente tóxicos; DL_{50} acima de $1000 \mu\text{g/mL}$ são pouco tóxicos ou praticamente não tóxicos (Nguta *et al.*, 2012).

Nessa perspectiva, o composto *O*-glicosídeo 2,3-insaturado apresentou um DL_{50} correspondente a $14,06 \mu\text{g/mL}$ ($12,08 - 15,55 \mu\text{g/mL}$), o que é bem inferior a $100 \mu\text{g/mL}$, classificando-o como um composto altamente tóxico. Como o composto glicosídico é

proveniente do linalol, é estimado que o composto possua propriedades bioisostéricas semelhantes ou mais aprimoradas ao do monoterpeno. No trabalho de Niculau *et al.* (2013), foram avaliados os efeitos inseticidas de óleos essenciais e seus compostos terpênicos majoritários por meios de ensaio toxicológicos, e os autores constataram que o linalol apresentou uma mortalidade larval significativa em comparação com o controle negativo Azamax utilizado. Dessa forma, o *O*-glicosídeo 2,3-insaturado também pode apresentar um potencial considerável como um inseticida no campo da agricultura no combate contra larvas, ácaros e o outras pragas.

Em relação aos parâmetros farmacocinéticos estabelecidos, os resultados foram expostos na Tabela 04. De início, sabe-se que a solubilidade é um aspecto fundamental para os processos ADMET, e que os valores de LogS entre -4 e -3 são classificados como solúveis, sendo assim, observa-se que o composto apresentou uma solubilidade de $-3,69$, sendo significativamente solúvel (Daiana; Michielin; Zoete, 2017). Em seguida, pode-se notar que o composto atendeu as regras de Lipinski, sem violações dessas instruções para potenciais fármacos, demonstrando valores de $\text{LogP} < 4,15$, $\text{TPSA} < 140 \text{ \AA}^2$, $\text{MM} < 500 \text{ g/mol}$, além de não violarem as regras sobre as regiões aceptoras e doadoras de ligações de hidrogênio (Lipinski *et al.*, 2012). Além disso, o composto expressou uma biodisponibilidade de 0,55, sugerindo uma biodisponibilidade parcialmente moderada, o que é consideravelmente aceitável, típico de um fármaco de administração oral (Duarte *et al.*, 2024).

Tabela 04: Estimativa *in silico* mensurados nas plataformas de predição utilizadas.

Parâmetros	Dados obtidos do composto sintetizado
Solubilidade (LogS)	$-3,69$
Coeficiente de Partição (LogP)	$3,47$
Área de Superfície Polar (TPSA, \AA^2)	$71,06$
Massa Molar (MM, g/mol)	$366,45$
Lipinski	0
Biodisponibilidade	$0,55$
Taxa de Absorção no Organismo (ABS, %)	$84,4843$
Permeabilidade da Barreira Hematoencefálica (Log BB)	Sim, $-0,746$
Mutagênico	Não
Tumorigênico	Alta
Irritação no Tecido Celular	Baixa
Toxicidade no Sistema Reprodutivo	Não

Fonte: Os autores (2025).

Ademais, a biodisponibilidade é diretamente proporcional a taxa de absorção, a qual também se associa a TPSA. Assim, um composto farmacológico precisa possuir um valor de ABS acima ou igual a 75%, e conforme a Tabela 04, o composto estudado apresentou um resultado satisfatório, com cerca de 84,5% de absorção. Para mais, o composto demonstra uma permeabilidade da barreira hematoencefálica, com LogBB de $-0,756$, o que sugere uma capacidade moderada de penetrar o Sistema Nervoso Central (SNC) (Duarte *et al.*, 2024). Por fim, observa-se que o composto se mostrou não ter efeitos mutagênicos e de toxicidade no sistema reprodutor, e uma baixa irritação no tecido celular, porém uma alta capacidade de ações tumorigênicas. No trabalho de Pinto *et al.* (2015), constata-se um estudo *in silico* de alguns terpenos como o linalol, e esse apresentou um grau severo de irritabilidade e um potencial



mutagênico. E nesse trabalho, com a obtenção do *O*-glicosídeo contendo como aglicona o linalol, esses parâmetros foram significativamente ajustados, reduzindo a capacidade desses efeitos prejudiciais ao organismo.

Conclusões

O composto *O*-glicosídeo 2,3-insaturado acetilado apresentou ser altamente tóxico frente ao bioensaio com *Artemia salina*, demonstrando um DL_{50} de 14,06 $\mu\text{g/mL}$ e uma variação de 6,6-100% da Taxa de Mortalidade das concentrações usadas. Pode-se constatar que esse tipo de ensaio de letalidade é relevante para verificar a toxicidade de uma forma geral e prévia do composto com um potencial farmacológico e como uma substância tóxica. Portanto, ao considerar a capacidade do linalol (usado como composto de partida para obtenção do produto de interesse) de atuar como um inseticida, é esperado que o composto glicosídico também possua a potencialidade de operar como um agente inseticida no âmbito da agricultura combatendo determinadas pragas.

Além disso, os estudos *in silico* como nesse caso, a avaliação dos parâmetros farmacocinéticos de ADMET, são importantes para a descoberta de novas substâncias com atividade farmacológica promissoras. E a partir dessa análise, verificou-se que o produto estudado pode apresentar altos efeitos tumorigênicos ao organismo. Porém, existe a possibilidade de realizar modificações estruturais nesse composto com a finalidade de amenizar esses efeitos, assim como ocorreu entre a estrutura isolada do linalol em comparação com o linalol usado como aglicona em carboidratos, em que houve a redução dos efeitos mutagênicos e de irritação do tecido celular. Ademais, os outros parâmetros estipulados demonstraram estar dentro do esperado, o que deve ser notável ao desenvolver um composto específico para uso tanto medicinal quanto industrial.

Agradecimentos

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco pelo fomento das bolsas e ao DQF pelas análises realizadas.

Referências

- AKAO, T.; YOSHINO, T.; KOBASHI, K.; HATTORI, M. Evaluation of salicin as an antipyretic prodrug that does not cause gastric injury. **Planta medica**, 68(08), 714-718, 2002.
- ANCAJAS, C. M. F.; OYEDELE, A. S.; BUTT, C. M.; WALKER, A. S. Advances, opportunities, and challenges in methods for interrogating the structure activity relationships of natural products. **Natural Product Reports**, 41, 1543-1578, 2024.
- AVER, G. M.; KREUTZ, O. C.; SUYENAG, E. S. Métodos de obtenção de fármacos sob a óptica da química medicinal. **Revista Conhecimento Online**, 7(2), 63-73, 2015.
- BEIGUELMAN, B. Curso de bioestatística básica. **Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética**, 1996.
- CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JUNIOR, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. **Gazeta médica da Bahia**, 78(1), 2008.
- DA SILVA, E. E.; BARBOSA, M. V. D. S.; DE FREITAS, J. J. R.; FREITAS, J. R.; DE FREITAS FILHO, J. R. Síntese, caracterização e avaliação da toxicidade frente a *artemia salina* de glicosídeos 2, 3-insaturados. **Periódico Tchê Química**, 17(36), 2020.
- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, 7, 42-717, 2017.



DUARTE, G. D.; FERREIRA, M. D. L.; DE OLIVEIRA, B. H. M.; SILVA, D. L. S.; FAHEINA-MARTINS, G. V.; BARBOSA FILHO, J. M.; RODRIGUES, L. C. Síntese de chalcona quinolinica e investigação in silico de suas propriedades farmacológicas. **Revista Delos**, 17(62), e3291, 2024.

FIGUEIREDO, E. L.; MACHADO, F. P. Los roles de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca: Una revisión. **Insuficiencia cardíaca**, 5(2), 59-64, 2010.

JIANG, B.; SHEN, R. F.; BI, J.; TIAN, X. S.; HINCHLIFFE, T.; XIA, Y. Catalpol: a potential therapeutic for neurodegenerative diseases. **Current Medicinal Chemistry**, 22(10), 1278-1291, 2015.

KYTIDOU, K.; ARTOLA, M.; OVERKLEEF, H. S.; AERTS, J. M. Plant glycosides and glycosidases: a treasure-trove for therapeutics. **Frontiers in plant science**, 11, 357, 2020.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, 64, 4-17, 2012.

MENDONÇA, J. G.; MENDES, M.; HWANG, S.; SANTOS, N.; LIMA, F. Validação da curva dose-resposta do cren-ne para 60co: resultados preliminares. **Brazilian Journal of Radiation Sciences**, 3(1A), 2015.

MOJARRO, E. M.; GIL, V.; SORIANO, P. L.; ÁLVAREZ, J.; FLORES, S.; UNGERER, O. T.; ALQUÉZAR-ARBÉ, A.; JACOB J.; HERRERO-PUENTE, P.; ESPINOSA, B.; SÁNCHEZ, C.; LLAUGER, L.; TOST, J.; SERRANO, L.; DÁVILA, A.; GARATE, R. T.; LÓPEZ-GRIMA, M. L.; LUCAS-IMBERNÓN, F. J.; ALONSO, H.; PÁGAN, F.; GARRIDO, J. M.; ANDREW, O. M. Uso de digoxina endovenosa en urgencias para tratar pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y su impacto en la evolución a corto plazo. **Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias**, 35(6), 437-446, 2023.

MOURA, A. L.; LIMA, L. M. A.; BEZERRA, G. B.; FREITAS, J. J. R.; BELIAN, M. F.; RAMOS, C. S.; AVELINO, R. A.; FILHO, J. R. F. O-glicosídeos 2,3-isanturados: Aplicações, Rearranjo de Ferrier e Reações. **Química Nova**, 41(5), 550-566, 2018.

NGUTA, J. M.; MBARIA, J. M.; GAKUYA, D. W.; GATHUMBI, P. K.; KABASA, J. D.; KIAMA, S. G. Cytotoxicity of antimalarial plant extracts from Kenyan biodiversity to the brine shrimp, *Artemia salina* L.(Artemiidae). **Drugs and Therapy Studies**, 2(1), e12, 2012.

NICULAU, E. D. S.; ALVES, P. B.; NOGUEIRA, P. C. D. L.; MORAES, V. R. D. S.; MATOS, A. P.; BERNARDO, A. R.; VOLANTE, A. C.; FERNANDES, J. B.; SILVA, M. F. G. F.; CORRÊA, A. G.; BLANK, A. F.; SILVA, A. C.; RIBEIRO, L. D. P. Atividade inseticida de óleos essenciais de *Pelargonium graveolens* L'Herit e *Lippia alba* (Mill) NE Brown sobre *Spodoptera frugiperda* (JE Smith). **Química Nova**, 36, 1391-1394, 2013.

PINTO, E. B.; NERI, C. M. M.; FILHO, A. A. O.; FILHO, N. B. Avaliação do potencial tóxico dos monoterpenos carvacrol, linalol e p-cimeno: uma abordagem in silico. **Revista Interdisciplinar em Saúde**, 2(2), 210-224, 2015.

SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: O emprego a síntese orientada pela diversidade estrutural. **Química Nova**, 39(8), 995-1006, 2016.

SANTOS, B. F. S.; OLIVEIRA, G. L. M.; OLIVEIRA, G. R. S.; DO CARMO MAZZINGHY, A. C.; RAMOS, A. L. C. C.; COELHO, V. S.; SILVA, V. D. M.; SILVA, C. J.; ARAÚJO, R. L. B.; MELO, J. O. F. Toxicidade de produtos naturais e a artemia salina. **Editora Científica**, 3, 2023.

SINGH, D. B.; PATHAK, R. K.; RAI, D. From Traditional Herbal Medicine to Rational Drug Discovery: Strategies, Challenges, and Future Perspectives. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 32, 147-159, 2022.

TOSHIMA, K.; ISHIZUKA, T.; MATSUO, G.; NAKATA, M. Practical glycosidation method of glycals using montmorillonite K-10 as an environmentally acceptable and inexpensive industrial catalyst. **Synlett**, (4), 306-308, 1995.

ZHANG, Z.; DAI, Y.; XIAO, Y.; LIU, Q. Protective effects of catalpol on cardio-cerebrovascular diseases: A comprehensive review. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 13(10), 1089-1101, 2023.