

**Avaliação da toxicidade *in silico* do monoterpeno Verbenona**

**Evaluation of the *in silico* toxicity of monoterpene Verbenone**

**Evaluación de la toxicidad *in silico* de la Verbenona de monoterpeno**

Recebido: 02/04/2020 | Revisado: 03/04/2020 | Aceito: 06/04/2020 | Publicado: 12/04/2020

**Thallita Alves dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7100-5023>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [thallita\\_28@hotmail.com](mailto:thallita_28@hotmail.com)

**Maria Tays Pereira Santana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6503-7117>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [taayssantana@gmail.com](mailto:taayssantana@gmail.com)

**Lucas Linhares Gomes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6626-4824>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [lucaslinharesg@hotmail.com](mailto:lucaslinharesg@hotmail.com)

**Quemuel Pereira da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0093-6322>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [quemuelpereira7@gmail.com](mailto:quemuelpereira7@gmail.com)

**Flávia Bruna Ribeiro Batista**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0748-9326>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [flaviabruna95@hotmail.com](mailto:flaviabruna95@hotmail.com)

**Elizandra Silva da Penha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6264-5232>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [elizandrapenha@hotmail.com](mailto:elizandrapenha@hotmail.com)

**Raline Mendonça dos Anjos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0751-7523>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [raline.anjos@gmail.com](mailto:raline.anjos@gmail.com)

**Heloisa Mara Batista Fernandes de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8237-9920>

Hospital Universitário Ana Bezerra, Brasil

E-mail: [Heloisambf@gmail.com](mailto:Heloisambf@gmail.com)

**Gymenna Maria Tenório Guênes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5447-0193>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [gymennat@yahoo.com.br](mailto:gymennat@yahoo.com.br)

**Vinícius Filgueiras de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2584-3624>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [filgueirasv@gmail.com](mailto:filgueirasv@gmail.com)

**Aleson Pereira de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3430-477X>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [aleson\\_155@hotmail.com](mailto:aleson_155@hotmail.com)

**Abrahão Alves de Oliveira Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7466-9933>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [abrahao.farm@gmail.com](mailto:abrahao.farm@gmail.com)

## **Resumo**

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a toxicidade *in silico* do monoterpreno verbenona. A avaliação da toxicidade *in silico* foi realizada usando o software gratuito AdmetSAR®, por meio do qual se analisou os seguintes parâmetros: Potencial Mutagênico AMES, Toxicidade Oral Aguda (TOA), Potencial Carcinógeno (PC) e Carcinogenicidade (Car). A verbenona não apresentou potencial mutagênico pelo teste de AMES, assim como demonstrou não ser carcinogênica ou carcinógena e sobre a Toxicidade Oral Aguda, foi classificada na categoria III, segundo dados da USEPA, o que significa que a DL50 varia entre 500-5000mg/kg. Portanto, conclui-se que o monoterpreno verbenona não é mutagênico, carcinógeno ou carcinogênico e apresentou índice de Toxicidade Oral Aguda moderada. Isto é, de acordo com o teste *in silico*, trata-se de uma substância viável para uso em humanos.

**Palavras-chave:** Toxicidade; Bioquímica; Fitoterapia.

## Abstract

The present work aims to evaluate the *in silico* toxicity of the monoterpene verbenone. The *in silico* toxicity assessment was performed using the free software AdmetSAR®, through which the following parameters were analyzed: AMES Mutagenic Potential, Acute Oral Toxicity (TOA), Carcinogenic Potential (PC) and Carcinogenicity (Car). Verbenone did not show mutagenic potential by the AMES test, as well as being non-carcinogenic or carcinogenic and on Acute Oral Toxicity, it was classified in category III, according to USEPA data, which means that the LD50 varies between 500-5000mg/kg. Therefore, it is concluded that the monoterpene verbenone is not mutagenic, carcinogenic or carcinogenic and presented a moderate acute oral toxicity index. That is, according to the *in silico* test, it is a viable substance for use in humans.

**Keywords:** Toxicity; Biochemistry; Phytotherapy.

## Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la toxicidad *in silico* de la verbenona monoterpene. La evaluación de toxicidad *in silico* se realizó utilizando el software gratuito AdmetSAR®, a través del cual se analizaron los siguientes parámetros: potencial mutagénico de AMES, toxicidad oral aguda (TOA), potencial carcinogénico (PC) y carcinogenicidad (automóvil). La verbenona no mostró potencial mutagénico en la prueba AMES, además de no ser carcinogénica o cancerígena y con toxicidad oral aguda, se clasificó en la categoría III, según los datos de USEPA, lo que significa que la DL50 varía entre 500-5000 mg/kg. Por lo tanto, se concluye que la monoterpene verbenona no es mutagénica, cancerígena o cancerígena y presenta un índice moderado de toxicidad oral aguda. Es decir, según la prueba *in silico*, es una sustancia viable para su uso en humanos.

**Palabras clave:** Toxicidad; Bioquímica; Fitoterapia.

## 1. Introdução

Desde os primeiros registros de existência da humanidade, os recursos provenientes do reino vegetal são utilizados e, por isso, essenciais para o desenvolvimento da sociedade e das civilizações (Dias et al., 2017). As plantas medicinais fornecem matéria-prima para a fabricação de drogas, além de serem utilizadas como agentes terapêuticos alternativos (Zhan & Zhou, 2003).

Historicamente falando, as plantas medicinais foram utilizadas em praticamente todas as antigas civilizações (Eldin & Dunford, 2001). Portanto, é inegável o fato de que a utilização das plantas, como medicamento, é tão antiga quanto o próprio homem (Martins et al., 2000).

Diante das limitações financeiras das comunidades mais carentes, a fitoterapia surge como uma alternativa, já que os medicamentos industrializados possuem um maior custo. (Francisco, 2010).

Segundo informações da Organização Mundial da Saúde (OMS), atualmente, a principal opção terapêutica advém do uso de plantas medicinais para aproximadamente 80% da população mundial (Pinto et al., 2002).

Porém, a sociedade culturalmente desenvolveu a ideia de que todo produto natural é seguro e isento de efeitos colaterais (Newman & Cragg, 2007). Mas, os medicamentos fitoterápicos também são capazes de acarretar efeitos adversos e possuem contraindicações. Portanto, é imprescindível conhecer a fundo seus princípios ativos (Soyama, 2007). Ou seja, deve ser dada a devida atenção ao uso indiscriminado e desorientado de plantas com finalidade terapêutica, dada a incidência de espécies com registro de toxicidade e contraindicações de uso (Lorenzi & Matos, 2002).

Assim como a avaliação do efeito biológico de um vegetal, também são importantes os ensaios toxicológicos, como mais um parâmetro para garantir a segurança no seu uso. A análise toxicológica realiza a previsão de possíveis níveis seguros de ingestão das substâncias, traçando os seus possíveis efeitos colaterais que podem surgir no homem após sua administração. Por isso, a toxicologia se torna indispensável nos processos investigativos (Moura et al., 2012).

Das primeiras evidências científicas até a comercialização de um novo medicamento no mercado é um processo demorado e oneroso, pois é preciso a comprovação de sua eficácia e segurança. Nessa perspectiva, as abordagens *in silico* são uma excelente opção, uma vez que economiza tempo e os gastos necessários para trazer um medicamento para o mercado. Ao tornar os perfis de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) previsíveis, tem como resultado um processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos mais rápido e simplificado (Wang et al., 2015).

A expressão “toxicidade *in silico*” refere-se a dados computacionais, cálculos matemáticos ou análise científica de informações de substâncias químicas através de ferramentas de informática que os análise e faça a predição de uma possível atividade toxicológica (Kavlock et al., 2008).

Os terpenos são metabólitos secundários de plantas e podem formar classes com características estruturais e funcionais distintas, formadas a partir de cinco unidades carbono (C5), chamado de isopreno. Os principais terpenos são: monoterpenos (C10) e sesquiterpenos (C15), porém também existe os hemiterpenos (C5), diterpenos (C20), triterpenos (C30) e tetraterpenos (C40). Os monoterpenos são formados a partir da união de duas unidades de isopreno (C10) (Bakkali et al., 2008).

Verbenona é um composto orgânico natural, classificado como um terpeno, presente em várias espécies de plantas. É componente do óleo essencial de espécies de alecrim tais como *Rosmarinus officinalis* L., *Verbena triphylla* e *Eucalyptus globulus* (Atti-Santos et al., 2005; Miyazawa; Sugie & Shimada, 2003). Verbenona também é encontrada no óleo essencial de *Piper aleyreanum* e *Lippia sidoides* e tem demonstrado atividades farmacológicas como antinociceptiva, anti-inflamatória e inibindo formação de úlcera. (Guimarães et al., 2014; Lima et al., 2012).

Com base nisso, este trabalho tem como objetivo avaliar a toxicidade *in silico* do monoterpeno verbenona, uma vez que ele possui importantes atividades farmacológicas já elucidadas cientificamente e se encontra em plantas medicinais testadas na literatura e amplamente usadas na medicina popular.

## **2. Metodologia**

O estudo é caracterizado como uma pesquisa aplicada, experimental e quantitativa. A descrição realizada por Silva, Lopes & Junior (2014), revela que pesquisa quantitativa é realizada através de coleta dos dados por meio do uso de medições de valores, a mensuração feita através de números com suas respectivas unidades. Logo, a aplicação desse método faz-se necessária para verificação dos resultados obtidos a partir dos objetivos propostos no estudo.

### **2.1 Substância-teste**

As informações químicas iniciais do composto Verbenona foram obtidas no site gratuito Pubchem® (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

### **2.2 Teste toxicológico *in silico***

A determinação da toxicidade preditiva da molécula Verbenona foi realizado através de um estudo *in silico* usando o software gratuito AdmetSAR®. Essa ferramenta pode ser

acessada pelo endereço: (<http://Immed.ecust.edu.cn/admetSar1/>). Na análise foi feita a observação de quatro parâmetros: Potencial Mutagênico AMES, Toxicidade Oral Aguda (TOA), Potencial Carcinógeno (PC) e Carcinogenicidade (Car) (Souza, 2015).

### **2.3 AdmetSAR**

A ferramenta admetSAR utiliza banco de dados aberto seu sistema de pesquisa através de texto e estrutura molecular, constantemente atualizado realiza a coleta, organização e gerência dados de propriedades com relação à (Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade - ADMET) disponíveis na literatura publicada. Este banco de dados fornece uma interface simples para consultar de perfil químico específico, usando o número de registro no Chemical Abstract Service - CAS, o nome comum ou à similaridade de estrutura (Cheng et al., 2012).

### **3. Resultados e Discussão**

Para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), medicamento fitoterápico é aquele fabricado somente com matérias-primas de origem vegetal, com qualidade constante e passível de ser reproduzida. Seus riscos e eficácia devem ser obrigatoriamente embasados em levantamentos etnofarmacológicos, documentações técnico científicas em publicações ou ensaios clínicos (Nicoletti et al., 2007).

Em 2006, foi dado um importante passo para o avanço da fitoterapia no Brasil. O Governo Federal, por meio da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) adicionou algumas práticas integrativas e complementares (PIC) ao Sistema Único de Saúde (SUS), entre elas está a Fitoterapia. O objetivo dessa inclusão é o aumento da resolubilidade do sistema de saúde brasileiro e ao mesmo tempo, a ampliação do acesso da população às PIC, de forma a assegurar qualidade, eficácia, eficiência e segurança no uso (Barros, 2006).

Portanto, fica claro que antes de serem utilizadas pela população, as plantas medicinais devem ser objeto de estudo e avaliação de suas propriedades, para que no final se chegue a formulações com indicações de uso seguro e adequado (Maciel et al., 2002).

Durante estudo e avaliação das propriedades dos constituintes de uma planta, um dos principais desafios para o desenvolvimento de fármacos é a avaliação de sua toxicidade em seres humanos (Drews, 2003). Nesse contexto, a informática e a computação se mostram oportunas por permitir de forma rápida a detecção de moléculas com problemas e assim,

direcionar a pesquisa no estudo de moléculas com maior potencial (Collins et al., 2003; Hansch et al., 2004; Troullier et al., 2002).

Nessa intenção, os ensaios *in silico* merecem destaque, pois tem se notado avanços significativos nas áreas de correlação, predição, simplificação e automatização, dentre outros aspectos igualmente relevantes. Os modelos farmacológicos de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET) *in silico*, quando comparados aos ensaios experimentais tradicionais, apresentam uma aplicabilidade maior para atender a enorme demanda gerada na triagem em larga escala de novas moléculas com possíveis propriedades promissoras (Bajorath, 2004).

A análise da toxicidade revelou que durante os 14 dias de observação não houve morte dos camundongos tratados nas doses de 200 e 250mg/kg. Doses superiores revelaram um percentual de morte: 350 mg/kg (33,3%), 500mg/kg (50%), 600 mg/kg (83,3%) e 700mg/kg (100%) O valor da DL50 calculada para (1S)-(-)-verbenona foi de 438,9 mg/kg (371,8 – 518,1 ± E.P.M.).

De acordo com a avaliação da toxicidade *in silico* realizada no presente estudo através do software AdmetSAR®, sobre a Toxicidade Oral Aguda (TOA), o monoterpeno verbenona foi classificado na categoria III segundo a USEPA (Agência de Proteção Ambiental Americana), o que significa que a DL50 (dose necessária de verbenona para matar 50% de uma população em teste) é superior a 500mg/kg e inferior a 5000mg/kg.

As demais categorias I, II e IV contém, respectivamente, os compostos com valores de DL50 inferior ou igual a 50 mg/kg, compostos com DL50 valores superiores a 50 mg/kg e inferior a 500 mg/kg e compostos com DL50 valores superiores a 5000 mg/kg, de acordo com a USEPA.

Com relação ao Potencial Carcinógeno (PC), a verbenona não é carcinógena. Não demonstrou potencial mutagênico (AMES) e não apresentou valor relevante no que se trata de carcinogenicidade (Car). Os dados da análise acima discutidos estão representados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Resultado da avaliação da toxicidade *in silico* do monoterpene verbenona.

Teste	Resultado	Probabilidade
TOA	Classificação III segundo a Agência de Proteção Ambiental Americana (USEPA)	0,7560
PC	Não carcinogênico	0,7742
Car	-	0,4705
AMES	Não mutagênico	0,9454

- (não relevante). **Fonte:** Autor próprio, 2020

Existe uma série de óleos essenciais com contraindicações de uso em crianças menores de seis anos de idade, devido à possibilidade de reações de toxicidade. Entre eles está o óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* quimiótipos camphor e verbenona, por apresentarem cetonas em sua composição (Cunha et al., 2012).

Melo (2017) avaliou a toxicidade aguda de (1S)-(-)-verbenona, administrada em camundongos via intraperitoneal. Dividiu então a população de camundongos em cinco grupos de 12 animais (6 machos e 6 fêmeas) e cada um dos grupos recebeu uma respectiva dose, sendo elas 250, 350, 500, 600 e 700mg/kg. Em um grupo foi administrado uma solução de tween 80 a 5% (veículo) para servir de parâmetro ao grupo experimental. Os animais sobreviventes após a administração foram observados diariamente durante 14 dias, sendo registrado o número de morte destes animais.

#### 4. Conclusão

Tendo em vista os resultados obtidos, conclui-se que o monoterpene Verbenona, além de apresentar promissoras atividades farmacológicas, revelou por meio da avaliação *in silico* não ser mutagênico, carcinógeno ou carcinogênico e apresentou índice de Toxicidade Oral Aguda moderada. Portanto, de acordo com o teste *in silico*, trata-se de uma substância viável para uso em humanos.

Entretanto, se faz necessário maiores detalhes do perfil de toxicidade da molécula Verbenona, o estudo *in silico* a torna candidata para maiores pesquisas sobre seu perfil toxicológico realizado através de estudos *in vitro* e *in vivo*. Assim poderá ser elucidado maiores detalhes do mecanismo molecular em interações nos diferentes tipos de ambiente biológico, tornando a Verbenona uma molécula candidata a um futuro e possível fitoconstituintes.



## Referências

Atti-Santos, A. C., Rossato, M., Pauletti, G. F., Rota, L. D., Rech, J. C., Pansera, M. R., Agostini, F.; Serafini, L. A. & Moyna, P. (2005). Physico-chemical evaluation of *Rosmarinus officinalis* L. essential oils. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 48(6), 1035-1039..

Bajorath, J. (2004). Positioning ADMET *in silico* Tools in Drug Discovery. *Drug Discov. Today Dis. mech.*, 9(1), 14-15.

Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 46(2), 446-475.

Barros, N. F. D. (2006). Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: uma ação de inclusão. *Ciência & Saúde Coletiva*, 11(3), 850-850.

Cheng, F., Li, W., Zhou, Y., Shen, J., Wu, Z., Liu, G., Lee, P. W. & Tang, Y. (2012). admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties.

Collins, F. S., Green, E. D., Guttmacher, A. E., & Guyer, M. S. (2003). A vision for the future of genomics research. *nature*, 422(6934), 835-847.

da Cunha, A. P., Nogueira, M. T., & Roque, O. R. (2012). *Plantas aromáticas e óleos essenciais: composição e aplicações*. Fundação Calouste Gulbenkian.

Dias, G. T., Lima, C. M. B. L., Lira, A. B., Ramalho, J. A., Oliveira, K. M., & Diniz, M. F. F. M. (2017). Toxicidade do extrato hidroalcoólico das folhas de *Cissus sicyoides*. *Acta Brasiliensis*, 1(1), 8-12.

Drews, J. (2003). Strategic trends in the drug industry. *Drug discovery today*, 8(9), 411-420.

Eldin, S., & Dunford, A. (2001). *Fitoterapia: na atenção primária à saúde*. Editora Manole Ltda.

Francisco, K. S. F. (2010). Fitoterapia: uma opção para o tratamento odontológico. *Revista Saúde*, 4(1), 18-24.

de Lima Guimarães, L. G., das Graças Cardoso, M., de Souza, R. M., Zacaroni, A. B., & dos Santos, G. R. (2014). Óleo essencial de *Lippia sidoides* nativas de Minas Gerais: Composição, estruturas secretoras e atividade antibacteriana. *Revista Ciência Agronômica*, 45(2), 267-275.

Hansch, C., Leo, A., Mekapati, S. B., & Kurup, A. (2004). Bioorg. *QSAR and ADME. Med. Chem*, 12, 3391-3400.

Kavlock, R. J., Ankley, G., Blancato, J., Breen, M., Conolly, R., Dix, D., Houck K., Hubal E., Judson R., Rabinowitz J., Richard A., Setzer R. W., Shah I., Villeneuve D. & Richard, A. (2008). Computational toxicology—a state of the science mini review. *Toxicological sciences*, 103(1), 14-27.

Lima, D. K. S., Ballico L. J., Lapa, F. R., Gonçalves, H. P., Souza, L. M., Iacomini M., Werner M. F. P., Baggio, C. H., Pereira, I. T., Silva, L. M., Facundo, V. A. & Santos, A. R. S. (2012). Evaluation of the antinociceptive, anti-inflammatory and gastric antiulcer activities of the essential oil from *Piper aleyranum* C.DC in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 142(1), 274-282.

Lorenzi, H., & Matos, F. J. (2002). *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*.

Maciel, M. A. M., Pinto, A. C., Veiga Jr, V. F., Grynberg, N. F., & Echevarria, A. (2002). Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química nova*, 25(3), 429-438.

Martins E. R.; Castro D. M.; Castellani D. C.; Dias J. E. (2000). *Plantas medicinais*. Viçosa: UFV.

Melo, C. G. F. (2017). *Efeito anticonvulsivante do monoterpene sintético (1S)-(-)-verbenona em animais de laboratório por metodologias específicas comportamentais* (Tese de doutorado). Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

- Miyazawa, M., Sugie, A. & Shimada, T. (2003). Roles of human cyp2a6 and 2b6 and rat cyp2c11 and 2b1 in the 10-hydroxylation of (-)-verbenona by liver microsomes. *Drug metabolismo and disposition*, 31(8), 1049-1053.
- Moura, N. S., Vasconcelos, A. C. M., Bernabé, B. M., Teixeira, L. J. Q. & Saraiva, S. H. (2012). Ensaio toxicológico: Um estudo sobre a utilização de testes *in vivo* e *in vitro*. *Enciclopédia biosfera. Centro Científico Conhecer*, 8(15), 1945-1959.
- Newman, DJ e Cragg, GM (2007). Produtos naturais como fontes de novos medicamentos nos últimos 25 anos. *Jornal de produtos naturais*, 70 (3), 461-477.
- Nicoletti, M. A., Oliveira-Júnior, M. A., Bertasso, C. C., Caporossi, P. Y., & Tavares, A. P. L. (2007). Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma*, 19(1/2), 32-40.
- Pinto, A. C., Silva, D. H. S., Bolzani, V. D. S., Lopes, N. P., & Epifanio, R. D. A. (2002). Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. *Química nova*, 25, 45-61.
- da Silva, D., Lopes, E. L., & Junior, S. S. B. (2014). Pesquisa quantitativa: elementos, paradigmas e definições. *Revista de Gestão e Secretariado*, 5(1), 01-18.
- Souza, J. P. D. A. (2015). *Estudo de ancoragem molecular de derivados de ácido cinâmico frente à enzimas do ciclo replicativo do HIV-1* (Bachelor's thesis, Universidade Tecnológica Federal do Paraná).
- Soyama, P. (2007). Plantas medicinais são pouco exploradas pelos dentistas. *Ciência e Cultura*, 59(1), 12-13.
- Trouiller, P., Olliaro, P., Torreele, E., Orbinski, J., Laing, R., & Ford, N. (2002). Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *The Lancet*, 359(9324), 2188-2194.

Wang Y., Xing J., Xu Y., Zhou N., Peng J., Xiong Z., Liu X., Luo X., Luo C., Chen K., Zheng M. & Jiang, H. (2015). *In silico* ADME/T modelling for rational drug design. *Quarterly reviews of biophysics*, 48(4), 488-515.

Zhan, J., & Zhou, P. (2003). A simplified method to evaluate the acute toxicity of ricin and ricinus agglutinin. *Toxicology*, 186(1-2), 119-123.

### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Thallita Alves dos Santos – 10%

Maria Tays Pereira Santana – 8%

Lucas Linhares Gomes – 8%

Quemuel Pereira da Silva – 8%

Flávia Bruna Ribeiro Batista – 8%

Elizandra Silva da Penha – 8%

Raline Mendonça dos Anjos – 8%

Heloisa Mara Batista Fernandes de Oliveira – 8%

Gymenna Maria Tenório Guênes – 8%

Vinícius Filgueiras de Oliveira – 8%

Aleson Pereira de Sousa – 8%

Abrahão Alves de Oliveira Filho – 10%