

Atividade antiviral do monoterpeno 1,8-cineol: estudo *in silico*

Antiviral activity of 1,8-cineole monoterpene: *in silico* study

Actividade antiviral del monoterpeno 1,8-cineol: estudio *in silico*

Recebido: 24/02/2022 | Revisado: 04/03/2022 | Aceito: 11/03/2022 | Publicado: 19/03/2022

Thamires Olimpio Marinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1560-722X>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: thamiresmarinho94@gmail.com

Haycha Lopes de Lucena

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6586-0157>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: haycha.lopes@estudante.ufcg.edu.br

Aleson Pereira de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3430-477X>
Universidade Federal da Paraíba, Brasil
E-mail: aleson_155@hotmail.com

Francisco Araújo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3210-4061>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: franciscosilvasje@gmail.com

Thayná Kelly Formiga de Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7540-1293>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: thaynak98@gmail.com

Ozivaldo Ferreira de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4888-2116>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: ozivaldo321@gmail.com

Millena de Souza Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7981-7608>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: millenaasouzaa@gmail.com

Maria Alice Araújo de Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5563-7955>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: medeirosallice22@gmail.com

Luciano de Brito Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1787-4316>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: lbritojunior@gmail.com

Abrahão Alves de Oliveira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7466-9933>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: Abrahao.alves@professor.ufcg.edu.br

Resumo

O presente trabalho objetivou por meio de análise com estudo *in silico* avaliar a atividade antiviral do eucaliptol. Utilizou-se o software gratuito PASS Online® para a realização do estudo do monoterpeno eucaliptol, com finalidade de avaliar a atividade farmacológica por meio de previsões. Na análise farmacológica realizada através do estudo *in silico* observou-se que o eucaliptol obteve um melhor resultado no potencial de ativação (Pa) se comparado aos valores de probabilidade de inativação (Pi) para diversos tipos de atividade antiviral com destaque para o Picornavírus, Adenovírus, Citomegalovírus – CMV, como também demonstrou vários possíveis efeitos biológicos no corpo humano e é um potente candidato a fármaco com várias atividades terapêuticas, de acordo com os dados apresentados. Entretanto, vale ressaltar a importância de maiores detalhes que comprovem a eficácia da molécula através de mais estudos *in vitro* e *in vivo*, elucidando com mais particularidade sobre o mecanismo de interação molecular em ambiente biológico, revelando o potencial bioativo do eucaliptol.

Palavras-chave: Óleos essenciais; Farmacológico; Eucaliptol.

Abstract

The present work aimed, through analysis with an *in silico* study, to evaluate the antiviral activity of eucalyptol. The free software PASS Online® was used to carry out the study of the monoterpene eucalyptol, in order to evaluate the

pharmacological activity through predictions. In the pharmacological analysis carried out through the *in silico* study, it was observed that eucalyptol obtained a better result in the activation potential (Pa) compared to the values of probability of inactivation (Pi) for different types of antiviral activity, especially Picornavirus, Adenovirus, Cytomegalovirus – CMV, but also demonstrated several possible biological effects on the human body and is a potent drug candidate with various therapeutic activities, according to the data presented. However, it is worth emphasizing the importance of more details that prove the effectiveness of the molecule through more *in vitro* and *in vivo* studies, elucidating with more particularity the mechanism of molecular interaction in a biological environment, revealing the bioactive potential of eucalyptol.

Keywords: Essential oils; Pharmacological; Eucalyptol.

Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo, a través del análisis con estudio *in silico*, evaluar la actividad antiviral del eucaliptol. Se utilizó el software libre PASS Online® para realizar el estudio del monoterpeno eucaliptol, con el fin de evaluar la actividad farmacológica a través de predicciones. En el análisis farmacológico realizado a través del estudio *in silico* se observó que el eucaliptol obtuvo un mejor resultado en el potencial de activación (Pa) frente a los valores de probabilidad de inactivación (Pi) para diferentes tipos de actividad antiviral, especialmente Picornavirus, adenovirus, citomegalovirus – CMV, pero también demostró varios posibles efectos biológicos en el cuerpo humano y es un potente candidato a fármaco con diversas actividades terapéuticas, según los datos presentados. Sin embargo, vale la pena enfatizar la importancia de más detalles que prueben la efectividad de la molécula a través de más estudios *in vitro* e *in vivo*, dilucidando con más particularidad el mecanismo de interacción molecular en un ambiente biológico, revelando el potencial bioactivo del eucaliptol.

Palabras clave: Aceites esenciales; Farmacológico; Eucaliptol.

1. Introdução

Os fármacos oriundos de produtos naturais têm sido uma alternativa terapêutica utilizada por diversos povos por muitos anos, os brasileiros possuem uma vasta variedade de espécies vegetais com propriedades bioativas, logo o consumo desses produtos farmacológicos tem crescido entre os brasileiros. As plantas fornecem matéria-prima para a fabricação de fármacos (folhas, raízes e frutos), além de serem utilizadas em terapias alternativas (Santos & Rao, 1997; Dias et al., 2017).

Segundo Santana et al. (2018), as experiências e conhecimentos acerca das plantas medicinais em todo o mundo foram sendo acumuladas através da utilização autônoma, da tentativa e erro, ocupando lugar de grande relevância na cultura, medicina e alimentação. Uma parcela da população recorre a plantas medicinais em decorrência de todo um contexto que foi criado ao longo da história, contexto esse de que existem plantas com propriedades medicinais, capazes de curar algumas doenças.

O aumento do consumo de fitoterápicos pode ser explicado por dois fatores, primeiro os avanços ocorridos na área científica, que permitiram o desenvolvimento de fármacos naturais com maior segurança e eficácia, e o segundo é a crescente tendência de busca pela população por terapias menos agressivas destinadas ao atendimento primário à saúde (Amaral, 2004).

Diante dos escassos recursos financeiros de muitas populações carentes, a terapia através de produtos naturais como a fitoterapia torna-se uma alternativa, já que os medicamentos industrializados possuem alto custo (Francisco, 2010; Bastos & Lopes, 2010).

É por matéria prima vegetal que os fitoterápicos são produzidos. Eles possuem compostos conhecidos quimicamente como terpenos que são um dos fatores que dão o efeito terapêutico desempenhado pelas plantas medicinais. Estão presentes em 90% dos óleos essenciais de vários órgãos de plantas tais como caules, folhas, raízes, sementes e flores (Bakkali et al., 2008).

Os óleos essenciais possuem uma variedade de ações farmacológicas, tornando-os potenciais fontes para o desenvolvimento de novas drogas. Dentre estas ações estão à antiviral, antiparasitária, antimicrobiana, analgésica, diurético, antimalárico, anti-hemorroidário, miorrelaxante, antiespasmódico, anti-inflamatório, anticonvulsivante e gastroprotetora (Oliveira, 2005).

Grande parte dos efeitos terapêuticos atribuídos pelos produtos naturais é relacionado aos metabólitos secundários das plantas, os compostos conhecidos quimicamente como terpenos, também chamados de terpenoides. São substâncias

encontradas nos monoterpenos (C10) e sesquiterpenos (C15), que cada vez são mais estudados devido às diversas propriedades biológicas desempenhadas por estas moléculas (Dubey et al., 2003). Dessa forma, os terpenos apresentam reconhecidas atividades biológicas/farmacológicas comprovadas para diferentes óleos essenciais, tais como anti-inflamatória, inseticida, antimicrobiana, antitumoral, antiviral, imunomoduladora, anticonvulsivante, antiespasmódica, ansiolítica, entre outras (Leal-Cardoso & Fonteles, 1999; Gomes et al., 2020).

O monoterpeno 1,8 cineol, também conhecido como (Eucaliptol) é um composto encontrado em vários óleos essenciais o que justifica o sucesso na aromaterapia na atualidade. Além disso, é válido mensurar que o Eucaliptol é um monoterpeno éter cíclico encontrado em vários óleos essenciais provenientes das mais diversas famílias botânicas, como também o principal componente encontrado na Artemísia, no Eucalipto e no óleo de Alecrim, como composto principal ou em menor quantidade (Asanova et al., 2003; Galan et al., 2020).

Desta forma, como base nas propriedades biológicas do monoterpeno 1,8-cineol (Eucaliptol) o presente trabalho objetivou por meio de análise com estudo *in silico* avaliar a atividade antiviral do eucaliptol.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma pesquisa aplicada, experimental e quantitativa. Segundo Dalfovo, Lana & Silveira (2008) a pesquisa quantitativa utiliza dados coletados por meio de medições dos valores, realiza-se a mensuração através de números com suas unidades. Assim sendo, ocorre a necessidade da aplicação desse método para verificação dos resultados obtidos no estudo.

Ensaio *in silico*

2.1 Substância - Teste

Para a realização do estudo *in silico*, todas as informações químicas (estrutura química da molécula, massa molecular, polaridade, CAS-number) do monoterpeno selecionado (1,8-cineol) foram obtidas no site <http://www.chemspider.com>

2.2 Teste farmacológico *in silico*

A previsão do espectro de atividade para substâncias (PASS Online) é um software gratuito projetado para avaliar o potencial biológico geral de uma molécula orgânica *in silico* sobre o organismo humano. Ele fornece previsões simultâneas de muitos tipos de atividades biológicas com base na estrutura dos compostos orgânicos. O espectro de atividade biológica de um composto químico é o conjunto de diferentes tipos de atividade biológica, que refletem os resultados de interação do composto com várias entidades biológicas. PASS Online dá várias facetas da ação biológica de um composto, obtendo os índices Pa (probabilidade "de ser ativo") e Pi (probabilidade "de ser inativo") estimando a categorização de um composto potencial em ser pertencente à subclasse de compostos ativos ou inativos (Srinivas et al., 2014).

3. Resultados e Discussão

Na análise farmacológica realizada através do estudo *in silico* observou-se que o eucaliptol obteve um melhor resultado no potencial de ativação (Pa) se comparado aos valores de probabilidade de inativação (Pi) para diversos tipos de atividade antiviral.

Pode-se destacar os principais efeitos antivirais apresentados pela análise *in silico* do Eucaliptol, visto que o Picornavirus apresentou um valor de Pa 0,483 em relação ao Pi 0,058, já o Adenovírus obteve um Pa 0,343 em relação ao Pi 0,058 e Citomegalovírus- CMV com Pa 0,290 em relação ao Pi 0,035, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Atividades farmacológica *in silico* do eucaliptol.

Atividade	Pa	Pi
Antiviral (<i>Picornavirus</i>)	0,483	0,058
Antiviral (<i>Adenovirus</i>)	0,343	0,058
Antiviral (<i>Citomegalovirus - CMV</i>)	0,290	0,035
Antiviral (<i>Herpes</i>)	0,319	0,078
Antiviral (<i>Influenza</i>)	0,269	0,113
Antiviral (<i>Poxvirus</i>)	0,221	0,128
Antiviral (<i>Rhinovirus</i>)	0,322	0,209

Probabilidade de ser ativo (Pa), Probabilidade de ser inativo (Pi). Fonte: Autores (2020).

Neste contexto, destaca-se o uso de modelos *in silico*, que tem evoluído com avanços notáveis nas áreas de correlação, predição, simplificação, automatização, entre outros aspectos relevantes. Claramente, os modelos farmacológicos de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET) *in silico*, em comparação com os ensaios experimentais tradicionais, possuem uma aplicabilidade maior para atender a enorme demanda gerada na triagem em larga escala de novas moléculas (Modi, 2004).

A utilização de modelos *in silico* tem se mostrado uma ótima estratégia para acelerar a descoberta de possíveis fármacos. O desenho de protótipos farmacológicos *in silico* envolve desde o estudo da relação estrutura-atividade, até estudos que consideram a farmacocinética dos compostos. Portanto, vários métodos eficientes de aprendizagem estatística foram utilizados para desenvolver ferramentas *in silico* para a predição de riscos farmacológicos e toxicológicos da estrutura molecular (Marchant, 2012).

Segundo Moda (2011) a utilização desse método computacional vai desde a identificação até a seleção e otimização de possíveis atividades terapêuticas. Assim, estas ferramentas são utilizadas para estudar ambos os compostos existentes, moléculas e alvos são analisados, com ação rápida, reprodutível e tipicamente baseada nos biorreguladores humanos (Srinivas et al., 2014; Vedani et al., 2006).

O 1,8-cineol demonstrou uma alta probabilidade de possuir efeito anti-hipertensivo, antiviral, antiasmático e analgésico, sendo passível de comparação com outros estudos do tema, ainda que escassos. Este estudo entra em concordância com o estudo de Pinto et al. (2009) que evidencia a atividade vasodilatadora do 1,8-cineol.

O resultado descrito no presente estudo também corrobora com o trabalho de Astani et al. (2010) que avaliou a atividade antiviral de monoterpenos contra HSV1 (Herpes vírus simplex) e o modo de ação antiviral desses monoterpenos durante o ciclo de multiplicação viral. Tendo como resultado a baixa citotoxicidade dos monoterpenos e níveis elevados de atividade antiviral contra HSV-1 em testes de suspensão viral.

4. Conclusão

O presente estudo revela através da análise *in silico* do 1,8-cineol a promissora atividade antiviral, em especial para os vírus (Picornavirus, Adenovirus e Citomegalovirus), tal potencial teórico de atividade antiviral mostra a capacidade que os produtos naturais possuem através de suas moléculas bioativas.

Entretanto, vale ressaltar a importância de maiores detalhes que comprovem a eficácia da molécula através de mais estudos *in vitro* e *in vivo*, elucidando com mais particularidade sobre o mecanismo de interação molecular em ambiente biológico, revelando o potencial bioativo do eucaliptol.

Referências

- Amaral, J. F. D (2004). Atividade antiinflamatória, antinociceptiva e gastroprotetora do óleo essencial de croton sonderianus muell. arg.
- Asanova, Z. K., Suleimenov, E. M., Atazhanova, G. A., Dembitskii, A. D., Pak, R. N., Dar, A., & Adekenov, S. M. (2003). Atividade biológica de 1,8-cineol de absinto levant. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 37 (1), 28-30.
- Astani, A., Reichling, J., & Schnitzler, P. (2010). Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 24(5), 673-679.
- Bastos, R.A.A., & Lopes, A.M.C. (2010). A fitoterapia na rede básica de saúde: o olhar da enfermagem. *Rev. bras. ciênc. saúde*, 21-28.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 46(2), 446-475.
- Dalfovo, M. S., Lana, R. A., & Silveira, A. (2008). Métodos quantitativos e qualitativos: um resgate teórico. *Revista interdisciplinar científica aplicada*, 2(3), 1-13.
- 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.
- Dubey, V.S., Bhalla, R., & Luthra, R. (2003). Uma visão geral da via não mevalonato para a biossíntese de terpenóides em plantas. *Journal of biosciences*, 28 (5), 637-646.
- Francisco, K. S. F. (2010). Fitoterapia: uma opção para o tratamento odontológico. *Revista saúde*, 4(1), 18-24.
- Galan, D. M., Ezeudu, N. E., Garcia, J., Geronimo, C.A., Berry, N. M., & Malcolm, B. J. (2020). Eucaliptol (1,8-cineol): um aliado subutilizado nas doenças respiratórias? *Journal of Essential Oil Research*, 32 (2), 103-110.
- Gomes, L. L., de Araújo Neto, A. P., de Medeiros, F. L. S., Santana, M. T. P., dos Santos, T. A., de Oliveira, H. M. B. F., ... & de Oliveira Filho, A. A. (2020). Análise in silico da toxicidade do monoterpeno eucaliptol. *Research, Society and Development*, 9(5), e158953092-e158953092.
- Leal-Cardoso, J. H., & Fonteles, M. C. (1999). Pharmacological effects of essential oils of plants of the northeast of Brazil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 71(2), 207-213.
- Marchant, C.A. (2012). Toxicologia computacional: uma ferramenta para todas as indústrias. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2 (3), 424-434.
- Moda, T. L. (2011). Modelagem In silico de propriedades farmacocinéticas para a avaliação de candidatos a novos fármacos (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Modi, S. (2004). Positioning ADMET in silico tools in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 9(1), 14-15.
- Oliveira, M. F. S. D. (2005). Fitoterapia e Biodiversidade no Brasil: saúde, cultura e sustentabilidade. *Revista Ideas Ambientales*, 1(1).
- Pinto, NV, Assrey, AMS, Coelho-de-Souza, AN, Ceccatto, VM, Magalhães, PJC, Lahlou, S., & Leal-Cardoso, JH (2009). Efeitos vasorrelaxantes endotélio-dependentes do óleo essencial de partes aéreas de *Alpinia zerumbet* e seu principal constituinte 1,8-cineol em ratos. *Phytomedicine*, 16 (12), 1151-1155.
- Santos, F. A., & Rao, V. S. (1997). Mast cell involvement in the rat paw oedema response to 1, 8-cineole, the main constituent of eucalyptus and rosemary oils. *European journal of pharmacology*, 331(2-3), 253-258.
- Santana, M. D. O., de Sá, J. S., Neves, A. F., Figueredo, P. G. J., & Viana, J. A. (2018). O Poder das Plantas Medicinais: uma Análise Histórica e Contemporânea sobre a Fitoterapia na visão de Idosas. *Multidebates*, 2(2), 10-27.
- Srinivas, N., Sandeep, K. S., Anusha, Y., & Devendra, B. N. (2014). In vitro cytotoxic evaluation and detoxification of monocrotaline (Mct) alkaloid: an in silico approach. *Int. Inv. J. Biochem. Bioinform*, 2(3), 20-29.
- Vedani, A., Dobler, M., & Lill, MA (2006). O desafio de prever a toxicidade de medicamentos in silico. *Farmacologia e toxicologia básica e clínica*, 99 (3), 195-208