

Avaliação *in silico* da atividade anti-inflamatória do monoterpene Ascaridol
***In silico* evaluation of the anti-inflammatory activity of Ascaridol monoterpene**
Evaluación *in silico* de la actividad antiinflamatoria del Ascaridol monoterpene

Recebido: 14/05/2020 | Revisado: 15/05/2020 | Aceito: 19/05/2020 | Publicado: 30/05/2020

Ana Beatriz Bomfim Gomes Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9069-2386>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: abeatrizbomfim98@gmail.com

Viton Dyrk Guimarães Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4901-7391>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: vdyrk@yahoo.com

Lara Danúbia Galvão de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5693-9453>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: lara.danubia@outlook.com

Josilanny Araújo de Souza Alencar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-0773>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: joylany@hotmail.com

Jessika Paiva Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6624-812X>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: jessikapaiva21@gmail.com

Vinícius Grangeiro Leite Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0825-3737>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: viniciusgrangeiroo@gmail.com

André de Lima Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9084-0131>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: andrelima759@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

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

Resumo

O objetivo do presente estudo foi avaliar através de um estudo *in silico* a atividade anti-inflamatória do Ascaridol. Utilizou-se o site gratuito *Chemspider* para o estudo químico da molécula, e o software gratuito Pass Online® para a análise da probabilidade da atividade da molécula. O ascaridol revelou um bom resultado para a probabilidade de ativação (Pa), em relação aos valores da probabilidade de inativação (Pi) para as atividades anti-inflamatória oftálmica e anti-inflamatória intestinal. Logo, pode-se concluir que o monoterpene Ascaridol possui alto potencial teórico de atividade anti-inflamatória, entretanto, são necessários mais estudos *in vitro* e *in vivo* para melhor utilização dessa molécula no tratamento de processo inflamatório.

Palavras - Chave: Ascaridol; Anti-inflamatório; Estudo *in silico*.

Abstract

The aim of the present study was to evaluate the anti-inflammatory activity of Ascaridol through an *in silico* study. The free site *Chemspider* was used for the chemical study of the molecule, and the free software Pass Online® for the analysis of the probability of the molecule's activity. Ascaridol showed a good result for the probability of activation (Pa), in relation to the values of the probability of inactivation (Pi) for the ophthalmic anti-inflammatory and intestinal anti-inflammatory activities. Therefore, it can be concluded that the Ascaridol monoterpene has a high theoretical potential for anti-inflammatory activity,

however, more *in vitro* and *in vivo* studies are needed to better use this molecule in the treatment of inflammatory process.

Key words: Ascaridol; Anti-inflammatory; *In silico* study.

Resumen

El objetivo del presente estudio fue evaluar la actividad antiinflamatoria del ascaridol a través de un estudio *in silico*. El sitio gratuito *Chemspider* se utilizó para el estudio químico de la molécula, y el software gratuito Pass Online® para el análisis de la probabilidad de actividad de la molécula. El ascaridol mostró un buen resultado para la probabilidad de activación (Pa), en relación con los valores de la probabilidad de inactivación (Pi) para las actividades oftálmicas antiinflamatorias y antiinflamatorias intestinales. Por lo tanto, se puede concluir que el monoterpeno Ascaridol tiene un alto potencial teórico para la actividad antiinflamatoria, sin embargo, se necesitan más estudios *in vitro* e *in vivo* para utilizar mejor esta molécula en el tratamiento del proceso inflamatorio.

Palabras clave: Ascaridol; Antiinflamatorio; Estudio *in silico*.

1. Introdução

A inflamação é uma reação fisiológica de defesa do organismo resultante de um dano gerado a uma célula ou tecido causado por um agente endógeno ou exógeno. Sua função é eliminar a infecção ou qualquer outro estímulo nocivo para iniciação do reparo, por meio de alterações bioquímicas, vasculares e celulares (Campos, 2019; Lawrence & Gilroy, 2007). No local da lesão são liberados diversos mediadores químicos como citocinas, óxido nítrico, fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas, entre outros, que irão promover tais alterações e desencadear o processo inflamatório, manifestando-se externamente pelos chamados sinais cardinais da inflamação: edema, calor, rubor, dor e perda de função (Poluha & Grossmann, 2018).

O tratamento mais comumente utilizado para controle da inflamação se dá por meio da utilização de fármacos anti-inflamatórios, podendo estes serem inibidores da síntese da cicloxigenase (COX), denominados anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ou inibidores da fosfolipase A₂, representados pelos corticosteróides. A fosfolipase A₂ é uma enzima responsável por agir nos fosfolípidos de membrana das células da inflamação, formando ácido aracídico que irá sofrer ação da COX e produzir substâncias pró-inflamatórias (De

Andrade, 2014; Freitas et al., 2019). Desse modo, é imperativo a utilização de um tratamento eficaz contra a inflamação e suas manifestações.

O uso de plantas medicinais para o tratamento de doenças é uma prática originária de diferentes civilizações antigas. Ao longo dos anos, a fitoterapia tornou-se uma técnica cada vez mais comum, fazendo parte de crenças e tradições populares. Atualmente, é crescente o interesse de pacientes e pesquisadores em produtos naturais como opção terapêutica, tendo em vista as vantagens atribuídas como a diminuição dos efeitos colaterais e adversos, menor custo à população, maior biocompatibilidade e eficiente atividade farmacológica (Castilho, Murata & Pardi, 2007)

Diversos estudos têm comprovado a eficácia de espécies naturais com potencial biológico anti-inflamatório, como a lavanda (*Lavandula angustifolia*) (Cardia, 2016), o própolis (Machado, De Freitas & De Carvalho Sales-Peres, 2016) e o cinamato de metila (Silveira, 2015). Contudo, ainda é comum à sociedade o pensamento de que produtos naturais podem ser utilizados indiscriminadamente sem risco de danos, tornando-se essencial o estudo e a divulgação de informações à população quanto ao potencial genotóxico e citotóxico de tais compostos (Ferreira & Pinto, 2010).

Os terpenos são compostos originados do metabolismo secundário de vegetais, assim como flavonóides e taninos, os quais são responsáveis pela atividade biológica da planta (Bonifácio et al., 2014). O Ascaridol é uma substância orgânica natural da classe dos monoterpenos bicíclicos, e possui uma ponte formada pelo grupo funcional peróxido, estando presente nos óleos essenciais do boldo do Chile (*Peumus boldus*) e da erva de Santa Maria (*Chenopodium ambrosioides*), também conhecida como mastruz (Azambuja, 2019; Gomes et al., 2020). Sabe-se que o Ascaridol tem demonstrado grande potencial farmacológico como anti-hemíntico (Santos-Lima et al., 2016), anti-bacteriano (Dos Santos et al., 2019), anti-viral e anti-neoplásico (De Souza Alves et al., 2019). Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar *in silico* o potencial anti-inflamatório do monoterpeno Ascaridol.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma pesquisa aplicada, experimental e quantitativa. Segundo Turato (2004) a pesquisa quantitativa utiliza dados coletados por meio do uso de medições de valores, a mensuração realizada através de números com suas respectivas unidades. Assim sendo, há necessidade da aplicação desse método para verificação dos resultados obtidos a partir dos objetivos propostos no estudo.

2.1 Substância-teste

Para a realização dos estudos *in silico*, todas as informações químicas (estrutura química da molécula, massa molecular, polaridade, CAS-number) do monoterpene utilizado (Ascaridol) foram obtidas no site gratuito (<http://www.chemspider.com/>).

2.2 Teste Farmacológico *in silico*

O estudo das propriedades bioativas teóricas do Ascaridol foi analisado pelo software gratuito Previsão do Espectro de Atividade para Substâncias (PASS) online. Esta ferramenta computacional utiliza um software projetado para avaliar o potencial biológico geral de uma molécula orgânica *in silico* sobre o organismo humano. Dessa forma, fornece previsões simultâneas de diversos tipos de atividades biológicas com base na estrutura dos compostos orgânicos. Assim sendo, é possível ter previsões simultâneas de muitos tipos de atividades biológicas com base na estrutura química da molécula, permiti estimar o potencial de atividade de uma substância classificando em índices: Pa (probabilidade "de ser ativo") e Pi (probabilidade "de ser inativo"), podendo ser acessado pelo endereço: (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>) (Srinivas et al., 2014).

3. Resultados e Discussão

Na análise do potencial biológico pelo software Pass Online®, o Ascaridol revelou um bom resultado para a probabilidade de ativação (Pa), em relação aos valores da probabilidade inativação (Pi). Além de revelar uma maior probabilidade de ser ativado para as atividades anti-inflamatória oftálmica e anti-inflamatória intestinal, como pode ser visto na Tabela 1.

Tabela 1 – Atividade anti-inflamatória do Ascaridol.

Pa	Pi	Atividade anti-inflamatória
0,280	0,182	Anti-inflamatório
0,330	0,043	Anti-inflamatório oftálmico
0,287	0,081	Anti-inflamatório intestinal
0,013	0,011	Anti-inflamatório esteroideal

Fonte: Autores.

As plantas são fontes significativas de novas substâncias químicas que apresentam algum potencial efeito terapêutico. Comumente, tais substâncias são extraídas de óleos essenciais, que na prática da medicina popular, já possuem larga tradição de uso. Quimicamente, em sua maioria, são constituídos de substâncias terpenos, com perfil normalmente composto de moléculas de dez a quinze carbonos (monoterpenos e sesquiterpenos) (Alvarenga, Freitas & Medeiros, 2015; Siani, 2000).

Segundo Pavarini e Lopes (2016) as substâncias oriundas do metabolismo das plantas são bioativas não somente por ser oriundas de produtos naturais, mas também sobre seu efeito frente às células e alvos terapêuticos em estudos controlados.

Segundo Grassi (2011), o extrato etanólico da *C. ambrosioides* apresentou potencial anti-inflamatório a partir da obtenção dos monoterpenos prevalentes como o Ascaridol e 1,2,3,4-tetrahidroxi-*p*-mentano. Quando administrados topicamente e oralmente, o extrato resultou em atividade antiedematogênica por meio da inibição dos níveis de nitrito/nitrato, da produção de TNF- α , assim como de enzimas relacionadas à atividade celular (adenosina-deaminase e mieloperoxidase).

Estudos sobre inflamação aguda têm demonstrado ainda a eficácia de outros monoterpenos com atividade anti-inflamatória e baixa citotoxicidade. Entre eles, o *p*-cimeno, também presente na *C. ambrosioides*, reduziu a quimiotaxia de neutrófilos *in vitro*, inibiu a migração de leucócitos totais e polimorfonucleares, além de estimular a atividade fagocítica de macrófagos e reduzir os níveis da citocina TNF- α sem alterar significativamente os níveis de IL-10 (Kummer, 2015; Degenhardt et al., 2016). De acordo com Chen, Zhao, Zhang & Lan (2014) e Guerreiro (2015), o *p*-cimeno, timol e o carvacrol são compostos com grande potencial terapêutico para lesão pulmonar aguda e outras doenças pulmonares inflamatórias.

Outros terpenos além do Ascaridol têm demonstrado ação anti-inflamatória. Estudos desenvolvidos por Cardia (2016) mostraram que o óleo essencial da lavanda (*Lavandula angustifolia*) inibiu o infiltrado celular por meio da redução da enzima mieloperoxidase, apresentou efeito antiedematogênico, reduziu a produção de NO semelhante à dexametasona, mostrou efeito sobre a COX e ainda diminuiu a migração celular. Estas atividades podem estar relacionadas com os constituintes majoritários do óleo, que são 1,8-cineol, borneol e cânfora, respectivamente.

Esses relatos científicos ratificam o potencial farmacológico de terpenos presentes em extratos vegetais, demonstrando possíveis efeitos desses compostos sobre os mediadores químicos da inflamação.

4. Considerações Finais

Dessa maneira, pode-se concluir que o monoterpene Ascaridol possui alto potencial nas atividades anti-inflamatória oftálmica e anti-inflamatória intestinal, apresentadas pelo estudo *in silico*. Entretanto, ainda são escassas pesquisas sobre a bioatividade do Ascaridol no processo inflamatório *in vitro* e *in vivo*. Destarte, é evidente a necessidade de maiores bioensaios e testes de genotoxicidade e toxicidade para a utilização desse composto como tratamento da inflamação de forma segura ao organismo.

Referências

- Alvarenga, E. M., Freitas, R. M., & Medeiros, J. R. (2015). Prospecção tecnológica da atividade biológica, com ênfase em atividade antidiarreica, de carvacrol e acetato de carvacrolila. *Revista GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias*, 5(1), 1639-1651.
- Azambuja, W. (2019). Ascaridol. Disponível em: <https://www.oleos essenciais.org\ascaridou\>. Acesso em: 01 de mai de 2020
- Bonifacio, B. V., da Silva, P. B., dos Santos Ramos, M. A., Negri, K. M. S., Bauab, T. M., & Chorilli, M. (2014). Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review. *International journal of nanomedicine*, 9, 1.
- Campos, C. D. A. (2019). Efeito anti-hiperalgésico e anti-inflamatório dos complexos de inclusão de citral em β -ciclodextrina e hidroxipropil- β -ciclodextrina. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Sergipe.
- Cardia, G. F. E. (2016). *Efeito do óleo essencial da Lavanda (Lavandula angustifolia Mill) sobre a resposta inflamatória aguda* (Master's thesis, Universidade Estadual de Maringá).
- Castilho, A. R., Murata, R. M., & PARDI, V. (2007). Produtos Naturais em Odontologia. *Revista Saúde-UNG-Ser*, 1(1), 11-19.
- Chen, L., Zhao, L., Zhang, C., & Lan, Z. (2014). Protective effect of p-cymene on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Inflammation*, 37(2), 358-364.

de Andrade, E. D. (2014). *Terapêutica medicamentosa em odontologia*. Artes Médicas Editora.

de Souza Alves, M., de Medeiros, M. A. A., Pereira, C. T., Simão, K. D. L. A., Simão, B. D. L. A., & de Oliveira Filho, A. A. (2019). Avaliação da atividade antineoplásica e antiviral do monoterpene Ascaridol presente em plantas da Caatinga: Estudo in silico. *Revista Brasileira de Gestão Ambiental*, 13(3), 23-26.

Degenhardt, R. T., Farias, I. V., Grassi, L. T., Franchi Jr, G. C., Nowill, A. E., Bittencourt, C. M. D. S., ... & Malheiros, A. (2016). Characterization and evaluation of the cytotoxic potential of the essential oil of *Chenopodium ambrosioides*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(1), 56-61.

dos Santos, A. P. G., de Oliveira, V. J. D. S., da Silva, P. P. F., & de Brito, N. M. (2019). Avaliação da Atividade Antibacteriana das Plantas Medicinais Utilizadas pelos Agricultores do Povoado de Escoval–BA. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, 15(2).

Ferreira, V. F., & Pinto, A. C. (2010). A fitoterapia no mundo atual. *Química Nova*, 33(9), 1829-1829.

Freitas, P. R., Mendes, J. W. D. S., Dias, K. J. D. O., Carvalho Filho, M. A. N. D., Araújo, A. C. J. D., & Ribeiro Filho, J. (2019). Abordagens terapêuticas nas doenças inflamatórias: uma revisão.

Gomes, L. L., Araújo Neto, A. P., Medeiros, F. L. S., Santana, M. T. P., dos Santos, T. A., Oliveira, H. M. B. F., ... & Oliveira Filho, A. A. (2020). Avaliação in silico da toxicidade de eucalipitol monoterpene. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 9 (5), 158953092.

Grassi, L. T. (2011). *Chenopodium ambrosioides* L. Erva de Santa Maria (amaranthaceae): estudo do potencial anti-inflamatório, antinociceptivo e cicatrizante. Dissertação (Mestrado). Universidade do Vale do Itajaí, 2011.

Guerreiro, M. P. (2015). Avaliação dos efeitos dos constituintes de óleos essenciais (timol, carvacrol e p-cimeno) na inflamação pulmonar aguda induzida por instilação de lps em camundongos. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de São Paulo, 2015.

Kummer, R. (2015). Efeitos do p-cimeno e do alfa-pineno sobre a resposta inflamatória aguda. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Maringá, 2015.

Lawrence, T., & Gilroy, D. W. (2007). Chronic inflammation: a failure of resolution?. *International journal of experimental pathology*, 88(2), 85-94.

Machado, A. C., De Freitas, A., De Carvalho Sales-Peres, S. H. (2016). Atividade anti-inflamatória de produtos naturais em Odontologia: uma revisão sistemática. *Revista Fitos*, v. 10, n. 1, p. 47-58.

Pavarini, D. P., & Lopes, N. P. (2016). A Ecologia Química e a Biossíntese dos Terpenos Voláteis das “Arnica-da-Serra”(Lychnophora spp.). *Revista Virtual de Química*, 8(1), 242-261.

Poluha, R. L., & Grossmann, E. (2018). Mediadores inflamatórios relacionados às disfunções temporomandibulares artrogênicas. *BrJP*, 1(1), 60-65.

Santos-Lima, T. M., Santos, D. R., Souza, R. M., Bastos, N. G., Santos, M. A. V. D., Nunes, E. S., & Lima, A. G. D. (2016). Plantas medicinais com ação antiparasitária: conhecimento tradicional na etnia Kantaruré, aldeia Baixa das Pedras, Bahia, Brasil.

Siani, A., Sampaio, A., Sousa, M., Henriques, M., & Ramos, M. (2000). Óleos essenciais: potencial antiinflamatório. *Revista Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento*, ano 3, n.16, p.38-43.

Silveira, E. S. (2015). Desenvolvimento e avaliação farmacológica de nanocápsulas de cinamato de metila: potencial anti-inflamatório. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Ceará.

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.

Turato, E. R. (2004). A questão da complementaridade e das diferenças entre métodos quantitativos e qualitativos de pesquisa: uma discussão epistemológica necessária. *Método qualitativo: epistemologia, complementariedades e campos de aplicação*, 17-51.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Ana Beatriz Bomfim Gomes Ribeiro – 15%

Viton Dyrk Guimarães Fernandes – 10%

Lara Danúbia Galvão de Souza – 10%

Josilanny Araújo de Souza Alencar – 10%

Jessika Paiva Medeiros – 10%

Vinícius Grangeiro Leite Bezerra – 10%

André de Lima Ferreira – 10%

Aleson Pereira de Sousa – 10%

Abrahão Alves de Oliveira Filho – 15%