

NOTA CIENTÍFICA

Atividades farmacológicas do monoterpeno 1,8-cineol: um estudo *in silico*

The pharmacological activity of the monoterpene 1,8-cineole: a study in silico

Ingrid Carneiro Cavalcante Souto

Graduanda de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Patos/PB. E-mail: ingrid_ccsouto@hotmail.com

José Lucas Soares Ferreira

Graduando de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Patos/PB. E-mail: jlucas_sf@hotmail.com

Heloísa Mara Batista Fernandes de Oliveira

Farmacêutica-Bioquímica do Hospital Universitário Ana Bezerra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Santa Cruz-RN. E-mail: heloisambf@gmail.com

Maria Angélica Sátyro Gomes Alves

Professora Adjunta do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Patos/PB. E-mail: angelicasatyro@hotmail.com

Abraão Alves de Oliveira Filho

Professor Adjunto do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Patos/PB. E-mail: abraham.farm@gmail.com

Resumo: Os óleos essenciais são os principais compostos de uso terapêutico derivados de plantas, amplamente utilizados na produção de perfumes e cosméticos, apresentando também efeito farmacológico. Dentre os vários componentes dos óleos essenciais estão os terpenos; estes resultam do metabolismo secundário das plantas. O 1,8-cineol ou eucaliptol, é um monoterpeno de grande índice terapêutico segundo a literatura. O presente estudo objetiva realizar uma análise *in silico* do 1,8- cineol para atividade anti-hipertensiva, antiasmática e analgésica. Com a análise *in silico* do monoterpeno pode-se observar que este composto apresenta maiores valores de probabilidade de ser ativos para as atividades estudadas, em relação aos valores de Probabilidade de ser inativo. Portanto, conclui-se que o 1,8-cineol é um potente candidato a fármaco com várias atividades terapêuticas, de acordo com os estudos *in silico*.

Palavras-chave: Eucaliptol. Óleos essenciais. Atividade terapêutica. Farmacologia.

Abstract: The essential oils are the main compounds of therapeutic use derived from plants, widely used in the production of perfumes and cosmetics, also featuring pharmacological effect. Among the various components of the essential oils are the terpenes; these are the result of the secondary metabolism of plants. The 1,8-cineole or eucalyptol, is a monoterpene of great therapeutic index according to the literature. The present study aims to perform an analysis *in silico* of 1,8- cineole to antihypertensive therapy activity, asthma and analgesic. With the analysis *in silico* the monoterpene can observe that this compound presents higher probability values to be active ara the activities studied, in relation to the values of the probability of being inactive. Therefore, it is concluded that the 1,8-cineole is a potent candidate to drug with several therapeutic activities, in accordance with the studies *in silico*.

Key words: Eucalyptol. Essential oils. Therapeutic activity. Pharmacology.

INTRODUÇÃO

A utilização de plantas no combate a doenças diversas é secular. As plantas medicinais têm demonstrado elevado poder de cura em estado natural e o conhecimento de suas propriedades terapêuticas permanece arraigado na tradição de diversas culturas. O nordeste brasileiro, por exemplo, é comum a utilização de preparos caseiros de origem vegetal para o tratamento de várias enfermidades (AMARAL et al., 2004)

Os óleos essenciais são os principais compostos de uso terapêutico derivados de plantas, e consistem de uma mistura de substâncias químicas ativas, geralmente odoríferas e líquidas. São amplamente utilizados na produção de perfumes e cosméticos, entretanto apresentam também efeito farmacológico. Dentre os vários componentes dos óleos essenciais estão os terpenos que possuem ação antimicrobiana, antiviral e antineoplásica. (AMARAL et al., 2004; SÁ et al., 2013).

Os terpenos são oriundos do metabolismo secundário das plantas, originados do isopreno, que por sua vez origina-se do ácido mevalônico na via do mevalonato. Os terpenos são classificados quanto ao número de múltiplos de sua unidade estrutural básica formada por cinco carbonos, o isopreno. Desta forma são classificados como: isoprenos ou hemiterpenos (5C), monoterpenos (10C), sesquiterpenos (15C), diterpenos (20C), sesterpenos (25C), triterpenos (30C), tetraterpenos (35C) e polisoprenóides quando possuem mais de 35 carbonos (PASSOS et al., 2009; BAKKALI et al., 2008).

O 1,8-cineol ou eucaliptol, é um monoterpeno de grande índice terapêutico. Santos et al. (2000) relata o cineol com atividade inibitória dos nociceptores e uma redução da atividade gastrointestinal sugerindo ação depressora do sistema nervoso central. Cineol, para Moreira et al. (2011) e Pinto et al. (2009), apresenta também atividade anti-hipertensiva, pela vasodilatação na aorta de ratos e provocando hipotensão em ratos normotensos.

O 1,8-cineol é apto a inibir a ação da interleucina IL-1 β , capaz de ativar o metabolismo do ácido araquidônico que é precursor do fator de necrose tumoral TNF- α , IL-1 β , tromboxano B2 e leucotrieno LTB4, importantes citocinas pró-inflamatórias. Esta atividade inibitória acarreta na consequente classificação do eucaliptol como antiasmático, impedindo a hipersecreção mucosa

(atividade mucolítica) ocasionada pela liberação de citocinas e a congestão dos vasos nos alvéolos pulmonares, ocasionada pelo aumento de leucócitos durante a inflamação aguda (JUERGENS et al, 2003; SÁ et al., 2013).

O presente trabalho objetiva, por meio de um estudo *in silico*, a análise do monoterpeno 1,8-cineol para atividade analgésica, antiasmática, anti-inflamatória e anti-hipertensiva.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização dos estudos *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/>.

A Previsão do espectro de atividade para substâncias (PASS) online é um software 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, respectivamente (SRINIVAS et al., 2014).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os terpenóides resultam do metabolismo secundário das plantas. Dentre suas sub-classificações estão os monoterpenos. Estes possuem alto poder terapêutico como é relatado por Peana et al. (2004) e Granger et al. (2005), evidenciando a atividade analgésica dos monoterpenos linalool e borneol, e Peixoto-Neves et al. (2010), que demonstra a atividade relaxante endotélio-independente do carvacrol sobre o músculo liso arterial. Os resultados obtidos constam na tabela 1.

Tabela 1 – Valores de Pa e Pi para o monoterpeno 1,8-cineol.

Probabilidade de ser ativo (Pa)	Probabilidade de ser inativo (Pi)	Atividade terapêutica
0,225	0,094	Anti-hipercolesterolêmico
0,129	0,090	Anti-hiperlipoproteinêmico
0,439	0,031	Anti-hipertensivo
0,019	0,007	Anti-inflamatório esteroidal
0,676	0,010	Antiasmático
0,768	0,005	Analgésico

Modelos *in silico* são aplicados para a avaliação farmacológica e de toxicidade dos compostos no ambiente metabólico dos mamíferos. Por tanto, 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).

Modelos de predição assistida por computador, chamados ferramentas de previsão, desempenham um papel essencial na proposta de repertório de métodos alternativos para além de modelos *in vitro*. Assim, estas ferramentas são utilizadas para estudar ambos os compostos existentes e hipotéticos, que são rápida, reprodutíveis e tipicamente baseada nos bio-reguladores humanos (SRINIVAS et al., 2014; ANGELO et al. 2006).

O 1,8-cineol demonstrou uma alta probabilidade de possuir efeito anti-hipertensivo, 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, dependente da liberação de óxido nítrico pelo endotélio e com o estudo de Santos et al. (2000) que demonstra a atividade analgésica, por inibir os nociceptores, do eucaliptol.

O resultado obtido para a atividade antiasmática também entra em concordância com o trabalho de Juergens et al. (2003) que elucida todo o mecanismo de ação do eucaliptol, inibindo o metabolismo do ácido araquidônico que é precursor de diversas citocinas, as quais provocam uma hipersecreção de muco nos alvéolos pulmonares e também são fundamentais no desenvolvimento da inflamação aguda, apesar do presente estudo *in silico* evidenciar baixa probabilidade do 1,8-cineol possuir atividade anti-inflamatória.

CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos e as comparações feitas, observa-se que o 1,8-cineol possui potencial terapêutico desejável, entretanto mais estudos devem ser feitos para avaliar sua eficácia e possíveis efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

ANGELO, V.; MAX, D.; MARKUS, A. L. The Challenge of Predicting Drug Toxicity *in silico*. *Bas. Clin. Phar. Tox.*, v.99, n.3, p.195-208, 2006.

AMARAL, J. F.; SANTOS, F. A.; SOUSA, F. C. F.; ALMEIDA, F. Atividade antiinflamatória, antinociceptiva, e gastroprotetora do óleo essencial de *Croton sonderianus* Muell. *Arg. Fortaleza: UFC*, 2004. 150p.

BAKKALI, F.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils—A review. *Food Chem. Toxicol.*, v.46, n.2 , p.446-475, 2008.

BURKHARD, P. R.; BURKHARDT, K.; HAENGGELI, C. A.; LANDIS, T. Plant-induced seizures: reappearance of an old problem. *J Neurol.*, v.246, n.8, p.667-670, 1999.

GRANGER, R. E.; CAMPBELL, E. L.; JOHNSTON, G. A. R. (+)- And (-)-borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant $\alpha 1\beta 2\gamma 2\text{L}$ GABAA receptors. *Biochem Pharmacol.*, v.69, p.1101-1111, 2005.

JUERGENS, U. R.; DETHLEFSEN, U.; STEINKAMP, G.; GILLISSEN, A.; REPGES, R.; VETTER, H. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med.*, v 97, n.3, p.250-256, 2003.

MARCHANT, C. A. Computational toxicology: a tool for all industries. *WIREs Comp. Mol. Sci.*, v.2, n.3, p.424-434, 2012.

MOREIRA, F. V.; FRAGA, B. P.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; DE SOUSA, D. P.; BONJARDIM, L. R.; SANTOS, M. R. V. Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. *Braz J. Pharmacogn.*, v.21, n.4 , p.764-771, 2011.

PASSOS, C. S.; ARBO, M. D.; RATES, S. M. K.; VON POSER, G. L. Terpenoids with activity in the Central Nervous System (CNS). *Braz J. Pharmacogn.*, v.19, n.1A, p.140-149, 2009.

PEANA, A. T.; DE MONTIS, M. G.; NIEDDU, E.; SPANO, M. T.; D'AQUILA, P. S.; PIPPIA, P. Profile of spinal and supra-spinal antinociception of (-)-linalool. *Eur J Pharmacol.*, v.485, n.1-3 , p.165-174, 2004.

PEIXOTO-NEVES, D.; SILVA-ALVES, K. S.; GOMES, M. D.; LIMA, F. C.; LAHLOU, S.; MAGALHÃES, P.J.; CECCATTO, V. M.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; LEAL-CARDOSO, J. H. Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. *Fundam Clin Pharmacol.*, v.24, n.3, p.341-350, 2010.

PINTO, N. V.; ASSREUY, A. M.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; CECCATTO, V. M.; MAGALHÃES, P. J.; LAHLOU, S.; LEAL-CARDOSO, J. H. Endothelium-dependent vasorelaxant effects of the essential oil from aerial parts of *Alpinia zerumbet* and its main constituent 1,8-cineole in rats. *Phytomedicine*, v.16, n.12, p.1151-1155, 2009.

SÁ, R. C. S.; ANDRADE, L. N.; DE SOUSA, D. P. A review on anti-inflammatory activity of monoterpenes. *Molecules*, v.18, n.1, p.1227-1254, 2013.

SANTOS, F. A.; RAO, V. S. N. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phytotherapy Research*, v.14, n.4, p.240-244, 2000.

SRINIVAS, N.; SANDEEP, K. S.; ANUSHA, Y.; DEVENDRA, B. N. In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An In Silico Approach. *Int. Inv. J. Biochem. Bioinform.*, v.2, n.3, p.20-29, 2014.