

Faculdades Integradas de Patos
 Curso de Medicina
 v. 3, n. 2, abr./jun 2018, p. 994-999
 ISSN: 2448-1394



ATIVIDADE ANTIVIRAL DO MONOTERPENO TIMOL: UM ESTUDO *IN SILICO*

ANTIVIRAL ACTIVITY OF THYMOL MONOTERPENE: A STUDY IN SILICO

Maria Tays Pereira Santana

Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil
taayssantana@gmail.com

Lucas Linhares Gomes

Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil
lucaslinharesg@hotmail.com

Flávia Bruna Ribeiro Batista

Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil
lflaviabruna95@hotmail.com

Thallita Alves dos Santos

Universidade Federal de Campina Grande - UFCG – Patos – Paraíba – Brasil
thallita_28@hotmail.com

Lucas Brito Matias

Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba – Brasil
lucasbm1914@gmail.com

Heloísa Mara Batista Fernandes de Oliveira

Hospital Universitário Ana Bezerra – UFRN - Santa Cruz – Brasil
heloisambf@gmail.com

Cássio Ilan Soares Medeiros

Universidade Federal da Paraíba – UFPB – João Pessoa - Paraíba – Brasil
cassioism@hotmail.com

Abrahão Alves de Oliveira Filho

Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos- Paraíba – Brasil
abrahao.farm@gmail.com

RESUMO

Objetivo: avaliar as propriedades antivirais *in silico* do timol. **Métodos:** Foi utilizado o PASS (Previsão do espectro de atividades para substâncias) *online*. Este software foi 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, oferecendo várias facetas da ação biológica de um composto, obtendo o índice Pa (probabilidade "de ser ativo") estimando a categorização de um composto potencial em ser pertencente à subclasse de compostos ativos. **Resultados:** Os resultados encontrados mostram que o timol apresenta 0,454 de Pa para atividade antiviral em relação ao vírus da *Influenza*,

0,451 de Pa para atividade antiviral em relação ao *Proxvírus*, 0,371 de Pa para atividade antiviral em relação ao *Picornavírus*, 0,366 de Pa para atividade antiviral em relação ao vírus da *Herpes* e 0,351 de Pa para atividade antiviral em relação ao *Adenovírus*. **Conclusões:** Concluiu-se que o timol apresentou alta probabilidade de ser ativo (Pa) quando levada em consideração a sua atividade antiviral, comparando-se sua estrutura química com a de outros compostos existente no *PASS online*.

Palavras-Chave: Vírus, Fitoterapia e Farmacologia

ABSTRACT

Objective: To evaluate the in vitro antiviral properties of thymol. **Methods:** Online PASS (Prediction of the spectrum of activities for substances) was used. This software was designed to evaluate the general biological potential of an *in silico* organic molecule on the human organism. It provides simultaneous predictions of many types of biological activities based on the structure of organic compounds, providing various facets of the biological action of a compound, obtaining the Pa (probability of being active) index estimating the categorization of a potential compound into being to the subclass of active compounds. **Results:** The results show that thymol presents 0.454 Pa for antiviral activity in relation to the Influenza virus, 0.451 Pa for antiviral activity in relation to Poxvirus, 0.371 Pa for antiviral activity in relation to Picornavirus, 0.366 of Pa for antiviral activity compared to the Herpes virus, 0.351 Pa for antiviral activity in relation to Adenovirus. **Conclusions:** It was concluded that thymol presented a high probability of being active (Pa) when considering its antiviral activity, comparing its chemical structure with that of other compounds in the online PASS.

Keywords: Virus, Pharmacology and Phytotherapy.

1. Introdução

Fitoterápicos são medicamentos preparados exclusivamente com plantas ou partes de plantas medicinais (raízes, folhas, flores, frutas ou sementes), que possuem propriedades reconhecidas de cura, prevenção, diagnóstico ou tratamento sintomático de doenças, validadas em estudos etnofarmacológicos, documentações tecnocientíficas ou ensaios clínicos de fase 3 ¹. Com o desenvolvimento da ciência e da tecnologia as plantas medicinais estão tendo seu valor terapêutico pesquisado e retificado pela ciência e vem crescendo sua utilização recomendada por profissionais da saúde ². De acordo com a OMS (1998) ³, planta medicinal é todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semi-sintéticos.

A utilização das plantas, como medicamento, é provável que seja tão antiga quanto o próprio homem. Quanto às práticas da medicina tradicional, observou-se que são baseadas em crenças existentes há centenas de anos, antes mesmo do desenvolvimento da medicina científica moderna e prevalecem até hoje, fazendo parte da tradição de cada país, onde as pessoas passam seus conhecimentos de uma geração a outra e sua aceitação é fortemente condicionada pelos fatores culturais ⁴.

Nos países em desenvolvimento, entre eles o Brasil assim como em países desenvolvidos, a partir da segunda metade dos anos 70 e década de 80, tem-se verificado o crescimento das "medicinas alternativas" e entre elas, a fitoterapia ⁵.

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 ⁶⁻⁷.

O timol é um terpeno, composto fenólico monocíclico, presente em óleos essenciais de *Thymus vulgaris*, tomilho, e elecrim-pimenta. Estudos demonstram que esse terpeno apresenta inúmeras propriedades, dentre as quais se destaca Antiinflamatória, antioxidante, antimicrobiana, anti-séptica e cicatrizante ⁸⁻⁹.

É uma substância pouco solúvel em água, com pH neutro, muito solúvel em álcool e outros solventes orgânicos. Estudos demonstram que terpenos possuem um amplo espectro de atividade biológica e são utilizados no tratamento de várias doenças, razão que o torna uma fonte de moléculas promissoras ¹⁰. O objetivo do presente trabalho é avaliar as propriedades antiviral *in silico* do Timol.

2. 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 (Timol) foram obtidas pelo site <http://www.chemspider.com/>.

A previsão do espectro de atividade para substância (PASS) online é um software gratuito, o qual foi desenvolvido para avaliar o potencial biológico de uma molécula orgânica *in silico* sobre o organismo humano, onde 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 corresponde aos diferentes tipos de atividade biológica de acordo com a interação do composto com as várias entidades biológicas. O *Pass Online* dá várias facetas da ação biológica, obtendo os índices Pa (probabilidade "de ser ativo") e Pi (probabilidade "de ser inativo") estimando a categorização de um composto potencial de ser pertencente a subclasse de compostos ativos ou inativos respectivamente ¹¹.

3. Resultados e Discussão

A experimentação computacional, denominada análise *in silico*, possibilita construir e simular sistemas voltados para a predição de propriedades e comportamentos biológicos ¹². Os estudos *in silico* têm como vantagem a rapidez na sua execução, o baixo custo e a capacidade de reduzir o uso de animais em ensaios de toxicidade ¹³.

Quimicamente, os terpenos podem ser definidos como "alcenos naturais", isto é, apresentam uma dupla ligação carbono-carbono, sendo caracterizado como um hidrocarboneto insaturado ¹⁴. O timol é um monoterpeneo que tem possibilitado inúmeros benefícios para saúde humana, por apresentar ação contra muitos microorganismos, principalmente contra vírus, demonstrando assim sua atividade antiviral, como mostra a tabela 1.

Tabela 1- Análise *in silico* da atividade antiviral do timol.

Atividade Antiviral	Pa	Pi
Antiviral	0,178	0,123
adenovírus	0,351	0,053
Citomegalovírus	0,267	0,056
HIV	0,166	0,050
Herpes	0,366	0,052
Influenza	0,454	0,031
Parainfluenza	0,039	0,036
Picomavírus	0,371	0,136
Poxvírus	0,235	0,112
Rhinvírus	0,451	0,048

*Pa (probabilidade " de ser ativo") e Pi, (probabilidade "de ser inativo")

Os estudos *in silico* demonstraram que o timol apresenta um alto potencial no combate a diversos vírus, sendo essa capacidade evidenciada nos testes os quais demonstraram que o (PA) do efeito antiviral é mais elevado que o (PI) quando comparado a sua ação terapêutica frente as mesmas doenças.

Estudos fitoquímicos do *T. vulgaris* indicam a presença de timol, linalol, borneol e geraniol em seu óleo essencial, além de saponinas ácidas, pectinas, resinas e princípios amargos ¹⁵⁻¹⁶.

A atividade anti-herpética do *T. vulgaris* tem sido relatada por muitos autores ¹⁷⁻¹⁹.

Dos trinta e três compostos já identificados na espécie *Lippia graveolens* HBK., o timol e o carvacrol foram relatados os componentes marjoritários do seu óleo essencial, bem como os principais responsáveis pelas atividades antimicrobiana e antioxidante ²⁰⁻²¹.

4. Conclusões

De acordo com os resultados observa-se que o timol apresenta um elevado potencial terapêutico, principalmente em relação ao seu efeito antiviral, no entanto mais estudos precisam ser realizados para comprovar a eficácia farmacológica desse composto.

5. Referências

1. Agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA). Medicamentos Fitoterápicos, 2004.
2. Armous AH, Santos AS, Beininger RPC. Plantas Medicinais de Uso Caseiro - conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. Revista Espaço para a Saúde, v.6, n. 2, 2005.
3. Bulletin of the World Health Organization (WHO). Regulatory situation of herbal medicines. A worldwide review, Geneva, 1998.
4. Martins ER, Castro DM, Castellani DC, Dias JE. Plantas medicinais. Viçosa: Ed. UFV; 2000.
5. Alves DL, Silva CR. Fitohormônios: abordagem natural da terapia hormonal. São Paulo: Atheneu; 2002.
6. Bakkali F, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils—A review. Food Chem. Toxicol., v.46, n.2, p.446-475, 2008.
7. Passos CS, Arbo MD, Rates SMK, Von Poser GL. Terpenoids with activity in the Central Nervous System (CNS). Braz J. Pharmacogn., v.19, n.1A, p.140-149, 2009.
8. Botelho MA. et al. *In Vitro* and *In Vivo* Cytotoxicities and Antileishmanial Activities of Thymol and Hemisynthetic Derivatives. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 40(3): 349-356, 2007.
9. Priestley CM, Williamson EM, Wafford KA, Sattelle DB. Thymol, a constituent of thyme essential oil, is a positive allosteric modulator of human GABAA receptors and a homooligomeric GABA receptor from *Drosophila melanogaster*. British Journal of Pharmacology, 140(8): 1363-1372, 2003.
10. Sanchez B, Gabriel J, Martinez M, Jairo R, Stashenko E. Actividad antimicrobacteriana de terpenos Antimycobacterial activity of terpenes. Revista de la universidad industrial de Santander, 41(3): 231-243, 2009.

11. Srinivas N, Sandeep KS, Anusha Y, Devendra BN. In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An *In Silico* Approach. *Int. Inv. J. Biochem. Bioinform*, 2(3) 20-29, 2014.
12. Palsson B. The challenges of *in silico* biology. *Nat Biotechnol* [Internet].18(11):1147-50. 2000 nov.
13. Gleeson MP, Hersey A, Hannongbau S. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011, 11, 358.
14. McMurry J. 7º Ed. *Química Orgânica - Combo*. São Paulo: Cengage Learning, 2011. 1344 p.
15. Lorenzi H, Matos FJA. *Plantas medicinais do Brasil: nativas e exóticas*. Instituto Plantarum, Nova Odessa, 2002. 512p.
16. Lee SJ. et al. Identification of volatile componentes in basil (*Ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties. *Food Chemistry*. v. 91, p. 131-137. 2005.
17. Nolkemper S. et al. Antiviral effect of aqueous extracts from species of the Lamiaceae Family against Herpes simplex vírus type 1 and type 2 in vitro. *Planta Med.*v.72, n.15, p. 1378-82, dec. 2006.
18. Schnitzler P, Koch C, Reichling J. Susceptibility of Drug-Resistant Clinical Herpes Simplex Virus Type 1 Strains to Essential Oils of Ginger, Thyme, Hyssop and Sandalwood. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, p. 1859-1862, may. 2007.
19. Koch C. et al. Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex vírus type 2. *Phytomedicine*. v. 15, p. 71-78, 2008.
20. Pino JA. et al. Analysis of the essential oil of Mexican Oregano (*Lippia graveolens* Hbk). *Nahrung*, v.33, p 289-295,1989.
21. Baracivic D, Bartol T. The biological/pharmacological activity of the *Origanum* genus. *Medicinal and Aromatic Plants – Industrial Profiles*, v. 25, p. 177-213, 2002.