

Faculdades Integradas de Patos
 Curso de Medicina
 v. 3, n. 3, jul./set. 2018, p. 1029-1035.
 ISSN: 2448-1394



**ATIVIDADE ANTIVIRAL E ANTINEOPLÁSICA DO MONOTERPENO ESPATULENOL:
 UM ESTUDO *IN SILICO***

*ANTIVIRAL AND ANTINEOPLASIC ACTIVITY OF ESPATULENOL MONOTERPENE: A STUDY
 IN SILICO*

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

Lucas Brito Matias
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG– Patos – Paraíba- Brasil
lucasbm1914@gmail.com

Maria Tays Pereira Santana
 Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Patos – Paraíba - Brasil
taayssantana@gmail.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

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

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

RESUMO

Objetivo: O objetivo da presente pesquisa é avaliar as propriedades antivirais e antineoplásica *in silico* do espatulenol. **Métodos:** Foi utilizado o PASS (Previsão do espectro de atividade 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:** De acordo com a análise computacional pelo PASS online, pode-se observar

que o espatulenol apresenta valores superiores de probabilidade de ser ativo para as atividades estudadas, em semelhança aos valores de probabilidade de ser inativo. **Conclusões:** Concluiu-se que o espatulenol apresentou alta probabilidade de ser ativo (Pa) quando levada em consideração a sua atividade antiviral e antineoplásica, comparando-se sua estrutura química com a de outros compostos existente no PASS online.

Palavras-Chave: Estudo *in silico*. Fitoterapia. Farmacologia. Atividade antiviral. Efeito antineoplásico.

ABSTRACT

Objective: The objective of the present study is to evaluate the antiviral and intracellular antineoplastic properties of espatulenol. **Methods:** The PASS (Activity Spectrum Prediction for Substances) was used online. 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:** According to the online PASS computational analysis, it can be observed that the spatulenol presents higher values of probability of being active for the studied activities, in similarity to the values of probability of being inactive. **Conclusions:** It was concluded that espatulenol presented a high probability of being active (Pa) when taking into account its antiviral and antineoplastic activity, comparing its chemical structure with that of other compounds in the online PASS.

Keywords: Study *in silico*. Phytotherapy. Pharmacology. Antiviral activity. Antineoplastic effect.

1. Introdução

Superado apenas por doenças cardiovasculares, o câncer é uma das principais causas de mortes no mundo, na população da maioria dos países desenvolvidos ¹. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em nível global, o câncer foi responsável por cerca de 8,2 milhões de mortes em 2012. Estima-se a ocorrência de 27 milhões de casos incidentes de câncer até 2030, dos quais 17 milhões de mortes e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com a doença ².

Inúmeros fármacos empregados no tratamento do câncer são de origem vegetal e consistiram em protótipos para o desenvolvimento de medicamentos anticâncer, tais como vimblastina, vincristina, taxol, camptotecina ³.

Dentre os medicamentos disponibilizados no mercado entre 1981 e 2002, cerca de 28% destes possuem princípios ativos isolados de produtos naturais ou semi-sintéticos; aproximadamente 24% são sintéticos, contudo, com grupos farmacofóricos baseados em estrutura de substâncias naturais. Deste modo, a maioria dos medicamentos lançados neste período é derivado de produtos naturais, mostrando que essa fonte é de grande relevância nos estudos de desenvolvimento de novos fármacos ^{4,5}.

A busca por recursos genéticos e bioquímicos que possam ser transformados ou que contenham moléculas bioativas com potencialidade terapêutica tem sido alvo de intensas investigações que contemplam produtos naturais ⁶.

A comunidade científica enfrenta novos desafios com relação à vigilância, tratamento e prevenção de viroses emergentes como é o caso das infecções pelos vírus zika, chikungunya e dengue, que vêm causando alerta, principalmente nas Américas ^{7, 8}.

Essas dentre outras viroses levam à busca por novos compostos antivirais, que por sua vez têm levado à descoberta ou à síntese de substâncias que causam euforia momentânea no panorama de enfermidades de difícil tratamento, porém, às vezes, é rapidamente frustrada frente ao rápido aparecimento de cepas resistentes aos novos fármacos, como foi o caso da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), das infecções pelas várias faces do vírus influenza, assim como diversas outras viroses ⁹.

De maneira semelhante, permanece insuficiente a disponibilidade dos fármacos antivirais oriundos de produtos naturais, devido à utilidade terapêutica limitada e o grau de toxicidade ^{10, 11}.

O conhecimento sobre plantas medicinais simboliza muitas vezes o único recurso terapêutico de muitas comunidades e grupos étnicos. O uso de plantas no tratamento e na cura de enfermidades é tão antigo quanto a espécie humana ¹².

Segundo Moraes (2009) ¹³, óleos essenciais são misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, com baixo peso molecular, geralmente odoríferas e líquidas, constituídos na maioria das vezes, por moléculas de natureza terpênica.

Dentre os compostos terpênicos, os monoterpenos tem sido alvo de estudos e experimentos fitoterápicos para avaliação de seus potenciais terapêuticos ¹⁴. O espatulenol é um monoterpene encontrado em diversas plantas que são utilizadas mundialmente, principalmente na América do Sul, no tratamento de diversas condições de saúde ¹⁵. Com base nestas informações, o objetivo deste estudo foi avaliar as propriedades antivirais e antineoplásicas *in sílico* do espatulenol.

2. Material e Métodos

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

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 (<http://www.way2drug.com/PASSOnline/>). 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 ¹⁶.

3. Resultados e Discussão

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 ^{16, 17}.

Os terpenóides resultam do metabolismo secundário das plantas. Dentre suas sub-classificações estão os monoterpenos. Estes possuem alto poder terapêutico como é relatado por Cagno et al. (2017) ¹⁸ evidenciando a atividade anti-herpes vírus 2 de óleos essenciais extraídos da *Salvia desoleana*, e por Brochot et al. (2017) ¹⁹ que desmontra efeitos antibacterianos, antifúngicos e antivirais de misturas de óleos essenciais (Tabela 1).

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

Atividade Antiviral	Pa*	Pi*
Adenovirus	0,262	0,125
Citomegalovirus	0,197	0,193
Hepatitis B	0,215	0,073
Hepatitis C	0,119	0,036

Hepatitis	0,173	0,021
Herpes	0,210	0,166
Picornavirus	0,281	0,260
Trachoma	0,086	0,062

***Pa: probabilidade de ser ativo; *Pi: probabilidade de ser inativo**

Os resultados do estudo *in silico* desmonstraram que o espatulenol apresentou uma alta probabilidade de possuir efeito antiviral, sendo expressa pelos resultados de "Pa" e "Pi", nos quais os valores com a probabilidade de ser ativo foram mais altos que os valores com a probabilidade de ser inativo, para as mesmas enfermidades.

Estudos *in silico* revelaram que o espatulenol é um monoterpeneo que tem atribuído consideráveis benefícios para saúde humana, por oferecer intervenções contra vários tipos de neoplasias, inibindo suas metástases, na maioria dos testes apresentou um probabilidade de ser ativo "Pa", do efeito antineoplásico, bem mais elevado que o a probabilidade de ser inativo "Pi", demonstrando assim sua alta atividade antineoplásica, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2- Análise *in silico* da atividade antineoplásica do espatulenol.

Atividade terapêutica (antineoplásica)	Pa*	Pi*
Câncer de Cérebro	0,205	0,121
Carcinoma	0,216	0,026
Melanoma	0,327	0,018

***Pa: probabilidade de ser ativo; *Pi: probabilidade de ser inativo**

A literatura indica que muitos produtos naturais estão disponíveis como agentes quimioterápicos contra câncer de ocorrência frequente ²⁰. Desde aproximadamente 1500 a.C., plantas e extratos de plantas têm sido reconhecidos como tendo atividade anticâncer. Entretanto, o estudo racional e organizado de plantas como fontes de agentes antineoplásicos somente começou com os estudos pioneiros de Hartwell e colaboradores durante o período de 1947-1953, quando pela primeira vez, constituintes puros originados de plantas foram caracterizados e associados com a atividade antitumoral ²¹.

A busca por medicamentos anticancerígenos tem aumentado com vistas a se encontrar tratamentos mais efetivos e seletivos, ou que visem à descoberta de novas estratégias que impeçam o avanço da doença. Baseadas em avanços significativos na biologia do câncer, as pesquisas buscam moléculas que atuem com mecanismos específicos para cada tipo da enfermidade, como inibição da polimerização da tubulina, atuação no DNA, bloqueadores enzimáticos ou de microtúbulos celulares entre outros.

Todos os mecanismos visam à interrupção do ciclo de células cancerosas, tendo como característica essencial o máximo de distinção entre estas com as células normais ⁴.

Dentro do grupo de produtos naturais com atividade antitumoral estão os terpenos, que possuem atividade antimitótica de grande interesse médico ²³. Sendo o caso da molécula selecionada para o presente estudo, mostrando resultados na Tabela 2 acima.

4. Conclusões

Com base nos resultados obtidos e as comparações feitas, observa-se que o monoterpene espatulenol possui potencial terapêutico desejável, tendo grande potencial e eficácia na atividade antimetastática e antiviral, entretanto vê-se a necessidade de mais estudos serem feitos para avaliar sua eficácia e possíveis efeitos colaterais.

5. Referências

1. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2011: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
2. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2012.
3. Mantle D, Eddeb F, Pickering AT. Comparison of relative antioxidant activities of British medicinal plant species in vitro, *J. Ethnopharmacol.* 2000; 72: 47-51.
4. Brandão HN. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *QUÍMICA NOVA.* 2010; 33: 1359-1369.
5. Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *Journal of Natural Products.* 2003; 66(7): 1022-1037.
6. Bastos EMAF et al. Indicadores físico-químicos e atividade antibacteriana de própolis marrom frente à *Escherichia coli*. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2011; 63(5):1255-1259.
7. Heukelbach J, et al. Zika virus outbreak in Brazil. *The J. of Infection in Developing Countries, North America*, 10, Feb. 2016.
8. Kantor Isabel N. Dengue, Zika y Chikungunya. *Medicina on line.* 2016; 76(2): 5.
9. De Clercq E. New developments in anti-hiv chemotherapy. *PURE APPL. CHEM.* 2001; 73(1):55-66.
10. Strohl WR. The role of natural products in a modern drug discovery program. *Drug Discov Today.* 2000; 5(2):39-41.
11. Faulkner DJ. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.* 2011; 19(1):1-48.
12. López, CAA. Considerações gerais sobre plantas medicinais. Universidade Estadual de Roraima – Uerr. *Ambiente: Gestão e Desenvolvimento.* 2006; 1(1):19-27.

13. Moraes Las. Influência dos fatores abióticos na composição química dos óleos essenciais. *Horticultura Brasileira*. 2009; 27: S4050- S4063.
14. Viegas J, Cláudio. Terapia com inseticida: uma alternativa para o controle químico de insetos. *QUÍMICA NOVA*. 2003; 26(3): 390-400.
15. Kamilla Felipe do Nascimento, et al. Composição química e avaliação da atividade anti-mycobacterium tuberculosis do óleo essencial de psidium guineense sw. E composto espatulenol. IN: *Anais do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2017, Resumos... Campinas, Galoá, 2018.
16. Srinivas N. et al. *In vitro* cytotoxic evaluation and detoxification of monocrotaline (mct) alkaloid: an *in silico* approach. *Int. Inv. J. Biochem. Bioinform*. 2014; 2(3): 20-29.
17. Angelo V, Max D, Markus AL. The Challenge of Predicting Drug Toxicity *in silico*. *Bas. Clin. Phar. Tox*. 2006; 99(3): 95-208.
18. Cagno Valeria et al. *In vitro* anti-herpes simplex virus-2 activity of Salvia desoleana Atzei & V. Picci essential oil. *PLOS ONE* (2017).
19. Brochot A, Quilbot I, Haddioui C, Roques. Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends. *Microbiology open*. 2017; 6: e459-e464.
20. Reddy L, Odhav B, Bhoola KD. Natural products for cancer prevention: a global perspective. *Pharmac. Therap*. 2003; 99: 1-13.
21. Hartwell JL. Plants used against cancer. *A. Survey Lloydia (CINCI)*. 1967; 30: 379-436.
22. Fernandes J. et al. Perillyl alcohol induces apoptosis in human glioblastoma multiforme cells. *Oncol. Rep*. 2005; 13: 943-947.