

ESTUDO *IN SILICO* DA ATIVIDADE ANTIVIRAL DO LUPEOL

Karla de Lima Alves Simão (1); Bruna de Lima Alves Simão (1); Camilla Torres Pereira (2);
Millena de Souza Alves (3); Abrahão Alves de Oliveira Filho (4).

(1)Graduanda de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Campina Grande
(UFCG) – Campus Patos/PB, e-mail: karlla_cb@hotmail.com.

(1)Graduanda de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Campina Grande
(UFCG) – Campus Patos/PB, e-mail: brunna_2012pb@hotmail.com.

(2)Graduanda de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Campina Grande
(UFCG) – Campus Patos/PB, e-mail: camilla.pryncess@gmail.com.

(3)Graduanda de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Campina Grande
(UFCG) – Campus Patos/PB, e-mail: millenaasouzaa@gmail.com.

(4) Professor do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) –
Campus Patos/PB, e-mail: abrahao.farm@gmail.com.

RESUMO

Os terpenos são metabólitos secundários, um dos principais, classificado em: monoterpenóides, sesquiterpenóides, diterpenóides e triterpenóides, isolados e especificados a partir do gênero da planta. Estudos na área da saúde comprovam que os terpenos apresentam atividades anti-inflamatórias, antitumorais, antibacterianas, antioxidantes, hepatoprotectoras e entre outros. Um exemplo de terpeno é o Lupeol, um triterpenoide que pode ser extraído de diversas plantas medicinais. Diante dos dados obtidos, este estudo teve como objetivo avaliar *in silico* as atividades antivirais do lupeol. Para a realização do estudo *in silico*, todas as informações químicas (estrutura química da molécula, massa molecular, polaridade, CAS-number) do triterpeno selecionado (lupeol) foram obtidas no site <http://www.chemspider.com/>. Por conseguinte, utilizou-se um software PASS online, planejado para aferir o potencial biológico de uma molécula orgânica *in silico* acerca do organismo humano. Isso posto, o software disponibiliza previsões concomitantes de vários tipos de atividades biológicas fundamentado na estrutura dos compostos orgânicos. O Pass online indica aspectos da ação biológica, adquirindo os índices Pa (probabilidade "de ser ativo") e Pi (probabilidade "de ser inativo"). O estudo *in silico* revelou o potencial inibitório do lupeol, se apresentando como um importante antiviral, em doenças virais como HIV, Hepatites B, Herpes, Influenza A, Influenza, Rhinovirus. Portanto, foi observado que o triterpenóide (lupeol) tem grande potencial e eficácia na atividade antiviral em relação ao estudo *in silico*. Porém, existem poucos estudos *in vitro* e *in vivo* nessa área, o que revela a necessidade de se intensificar mais estudos.

Palavras-chave: lupeol, *in silico*, triterpenóides, atividade antiviral.

INTRODUÇÃO

De acordo a Organização Mundial de Saúde (OMS), plantas medicinais são bastante utilizadas no âmbito da saúde, e essa utilização corresponde a uma ação propagada pelo mundo todo, com impacto econômico acerca do

mercado global, tendo um valor estimado em mais de 60 bilhões de dólares (EDDOUKS et al., 2012). Diante disso, a OMS manifesta o seu posicionamento sobre a necessidade de valorização e utilização de plantas medicinais na atenção básica à saúde (ROSA et al., 2011).

Muitas espécies de plantas medicinais apresentam uma vasta eficiência, porém, depende dos componentes químicos originados do metabolismo secundário das mesmas, particularmente: flavonóides, taninos e terpenos (BONIFÁCIO et al., 2014).

Desde os tempos passados, são realizados estudos com análises de compostos químicos, a respeito de determinados tipos de plantas medicinais, com o objetivo em avaliar substâncias que auxiliem no tratamento de doenças virais. Nesse sentido, diferentes pesquisas com espécies vegetais, têm contribuído significativamente para o fortalecimento na área da saúde e principalmente na indústria farmacêutica, através da segregação de substâncias bioativas, e utilização destas substâncias contra agentes patógenos (NOLDIN; ISAIAS; FILHO, 2006).

As doenças virais são causadas por entidades biológicas, denominados de vírus. Este, é caracterizado por Raoult e Forterre (2008) como, um microorganismo que codifica um composto de proteínas e ácidos nucleicos denominado de cápside, se auto-reúne em uma nucleocápside e usa um organismo que codifica o ribossoma para completar seu desenvolvimento. Embora de tamanho geralmente microscópico, esses parasitas infecciosos podem se replicar rapidamente e ocasionar numerosas doenças progressivas.

Com isso, até o atual momento alguns tratamentos para essas enfermidades têm se revelado parcialmente ou totalmente ineficazes, fazendo com que, sejam investidos cada vez mais em estudos acerca de compostos e substâncias que dispõem de propriedades antivirais. Existem pesquisas relacionadas, que utilizam alguns compostos biologicamente ativos (bioativos), por exemplo, terpenos, flavonóides, lignanas, etc; que possuem função antiviral. Esses metabólitos, presentes em algumas espécies de plantas, podem ser obtidos e utilizados a partir do isolamento.

Os terpenos são caracterizados como compostos químicos provenientes do metabolismo secundário das espécies vegetais que proporciona uma rica fonte de componentes bioativos. (OLIVEIRA, 2016). Os terpenos são metabólitos secundários, um dos principais, classificados em diferentes tipos: monoterpenoides, sesquiterenóides, diterpenoides e triterpenoides, isolados e especificados a partir do gênero de plantas medicinais. Estudos farmacológicos comprovam que os terpenos demonstram variadas atividades, por exemplo, anti-inflamatórias, antitumorais, antibacterianas, antifúngico e antioxidantes. (YAO et al., 2016; OLIVEIRA, 2016)

Estes metabolitos secundários podem ser extraídos de diferentes tipos de plantas medicinais, por exemplo, o eucalipto. Cada tipo de terpeno tem potencial biológico distinto, com isso, o mesmo é analisado isoladamente e verificado sua atividade farmacológica no metabolismo humano (CASTRO, 2010; SAAD et al., 2010; TEMPONE et al., 2008; BAKKALI et al., 2008). Dentre tantos triterpenóides, destaca-se o lupeol, extraído de algumas entidades vegetais (plantas) e podendo também ser encontrado em alguns vegetais e frutas como morangos, manga, uvas, azeite e figo (SALEM, 2009). Várias investigações têm sido realizadas para avaliar a ação do lupeol frente a células tumorais (SALEM, 2009).

Com base nisto, este trabalho na área das Ciências Biológicas e Biomedicina, objetivou-se avaliar *in silico* a eficácia do triterpenóide lupeol quanto à possível atividade antiviral (uso de fármacos para a destruição dos vírus, a fim de impedir a progressão da doença viral), visto que, existem poucos estudos *in silico*.

METODOLOGIA

Para a realização dos estudos *in silico*, todas as informações químicas (estrutura química da molécula, massa molecular, polaridade, CAS-number) do terpeno selecionado (lupeol) foram obtidas com base no site <http://www.chemspider.com/>. Por conseguinte, utilizou-se um software online PASS (Previsão do espectro de atividade para substâncias), planejado para aferir o potencial biológico geral de uma molécula orgânica *in silico* acerca do organismo humano. Diante disso, o software disponibiliza previsões concomitantes de vários tipos de atividades biológicas fundamentado na estrutura dos compostos orgânicos expostos.

O PASS online indica aspectos da ação biológica de um composto, adquirindo os índices Pa, referente a probabilidade "de ser ativo" e os índices Pi, que faz alusão a probabilidade "de ser inativo"; aferindo a categorização de um composto potencial em ser pertencente à subclasse de compostos ativos ou inativos, respectivamente (SRINIVAS et al., 2014).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Várias classes de metabólitos constituídos pela sintetização de unidades de isopreno, já tiveram muitos de seus representantes (ex.: flavonóides, terpenóides,) investigados quanto à aplicações terapêuticas, por exemplo, atividade

antiviral (NAITHANI et al., 2008; OLIVEIRA., 2016).

Os triterpenos são um tipo de terpenóide, por exemplo, o lupeol composto de 30 unidades de carbono, apesar de possuírem uma estrutura relativamente simples, eles estão presentes em muitas plantas, conferindo a essas plantas grande importância. Visto que, o Brasil é um país que possui um alto índice de diversidade de flora, evidenciando uma ampla abundância de plantas medicinais que são matérias-primas para a fabricação de fitoterápicos e convêm serem usados para tratar doenças (FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR., 2014).

O lupeol tem sido extensivamente estudado pelos seus possíveis efeitos inibidores e atividades farmacológicas importantes, por exemplo, anti-inflamatório, anti-câncer, antimicrobiano, antiprotozoário e anti-invasivo. (SALEEM., 2009; SIDDIQUE., 2011; SARATHA; PILLAI; SUBRAMANIAN., 2011; WAL et al., 2011.).

Nesse estudo *in silico*, os resultados revelaram o potencial inibitório do lupeol (Tabela 1), apresentando-se como um importante antiviral, no qual na maior parte dos testes explicitou um potencial de ativação (Pa) do efeito antiviral mais elevado do que em relação ao potencial de inativação (Pi). Especificamente como antiviral geral, em que ele apresenta um Pa de 0,301 mais elevado em relação a um Pi de 0,036, demonstrando uma diferença de 0,265.

Pa	Pi	Atividade
0,301	0,036	Antiviral
0,208	0,027	Antiviral (HIV)
0,178	0,118	Antiviral (Hepatites B)
0,430	0,024	Antiviral (Herpes)
0,254	0,091	Antiviral (Influenza A)
0,667	0,008	Antiviral (Influenza)
0,476	0,034	Antiviral (Rhinovirus)

Tabela 1: Valores de Pa e Pi e atividades antivirais.

Estes dados contradizem os resultados obtidos no estudo da Atividade biológica de extratos de algas e seus metabólitos revelados por MACHADO (2010). No estudo de Machado (2010), foi feito o isolamento de substâncias ativas e a avaliação frente aos vírus HIV, influenza 3, rhinovirus, entre outros. Entretanto, nenhuma das substâncias ativas testadas apresentou uma atividade significativa contra qualquer dos vírus testados, evidenciando que nem todos os seres

fotossintetizantes possuem metabólitos com potencial antiviral.

Simoes (2010) trabalhou com alguns triterpenóides comuns a várias espécies vegetais, e seus resultados demonstraram potenciais atividades antivirais, ressaltando o anti-HIV. Logo, os resultados sugerem uma possível utilização de metabólitos especiais como possibilidade à atual farmacoterapêutica e fitoterapia antiviral.

Dentre os vírus (Tabela 1) apresentados, vale ressaltar o Influeza, no qual o lupeol expressou maior Pa do que em relação aos demais. A influenza (gripe) é uma doença infecciosa aguda de causa viral que aflige a espécie humana e acomete o trato respiratório. Embora às vezes considerada banal, a enfermidade está associada a complicações na homeostase do sistema imune que pode ser mortal em alguns casos.

Segundo Rodrigues et al (2007), o vírus (influenza) é encontrado com maior frequência com relação aos demais vírus respiratórios, porém nem sempre há uma diferença clara entre gripe e resfriado- os resfriados podem ser causados por diversos vírus como parainfluenza, adenovírus e rinovírus. A ocorrência desses microorganismos não está relacionada a fatores socioeconômicos, mas sim, a populações (diversas faixas etárias) susceptíveis à contaminação pelo vírus influenza, em razão da ampla variedade de cepas influenciada pela alta capacidade de recombinação gênica. (RODRIGUES et al., 2007).

O vírus da influenza é do tipo envelopado e acomete indivíduos fazendo com que desenvolvam a doença mais de uma vez durante sua vida. As opções são poucas para o controle da influenza. Dentre essas, a vacinação ainda é a forma mais eficaz para o controle da doença. Para o tratamento da influenza há alternativas como por exemplos, substâncias antivirais. Com o uso, ampliam-se as opções disponíveis para o seu controle.

Pode-se ressaltar que os rinovírus humanos são habitualmente associados com infecção do trato respiratório superior e sinusite. Este vírus é propagado mais facilmente em indivíduos com quadros clínicos vulneráveis, podendo atingir o trato respiratório inferior, particularmente em pacientes com asma, lactentes, pacientes idosos e hospedeiros com o sistema imune comprometido (JACOBS., 2013). Os vírus rinovirus, diferentemente do influenza, não possuem envelope bilípídico, mas são altamente resistentes.

Diante disso, vale salientar que o lupeol apresenta relevantes atividades *in silico*, com ênfase na ação antiviral, podendo ser utilizado na terapêutica. Pois, quando usado com dosagens terapêuticas efetivas, o mesmo, não manifesta toxicidade para tecidos em estados normais. (SALEEM, 2009). Com isso, verificou-se que o triterpeno, lupeol, é farmacologicamente eficaz no tratamento de várias

doenças em contextos pré-clínicos em modelos animais: teste *in vivo* (SALEEM, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de plantas como fonte de substâncias antivirais é uma das alternativas para o controle e tratamento de infecções virais. A seleção de espécies vegetais a partir de dados para estudos fornece um percentual de descoberta de compostos bioativos que podem apresentar-se favoráveis a diferentes atividades. Visto que, a disponibilidade do material vegetal (principalmente as espécies com risco de extinção) pode dificultar as pesquisas, o estudo *in silico* é uma ótima alternativa (expõe beneficência e inovação) para a avaliação do potencial dos metabólitos secundários, antes de uma pesquisa na qual é feita o uso direto de várias plantas sem nenhuma precedência de estudos *in silico*. Pois, é mais favorável e sustentável fazer uma avaliação probabilística do possível potencial de atividade biológica de determinada planta ou vegetal, do que fazer o uso exorbitante da mesma.

Nesse estudo, o triterpenóide (lupeol) apresentou grande potencial e eficácia na atividade antiviral no estudo *in silico*. Desse modo, se revela a necessidade de se intensificar mais estudos sobre o assunto, por exemplo, estudos *in vitro* e *in vivo*. Visto que, nessa área, ainda existem poucos estudos *in vitro* e *in vivo*.

AGRADECIMENTO

Agradeço ao professor Abrahão Alves de Oliveira Filho da Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas (UACB), pela orientação, paciência e toda a ajuda no decorrer do trabalho. A Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) e o grupo de pesquisa LAFBIM pela a ajuda e o apoio na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils – **A review. Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n.2, p.446- 475, 2008.

BONIFÁCIO, B. V.; SILVA, P. B.; RAMOS, M. A. S.; NEGRI, K. M. S.; BAUAB, T. M.; CHORILLI, M. Nanotechnology-based drug delivery

systems and herbal medicines: a review. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, p. 1-15, 2014.

CASTRO, R. D. et al. Atividade antifúngica do óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum* Blume (canela) e sua associação com antifúngicos sintéticos sobre espécies de *Candida*. João Pessoa: **UFPB**, 2010, 169p.

EDDOUKS, M. et al. Medicinal plants in the prevention and treatment of chronic diseases. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 2012.

FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; GURGEL JUNIOR, G. D. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, p. 381-400, 2014.

JACOBS, S. E. et al. Human Rhinoviruses. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 1, p. 135, 2013.

MACHADO, F. L da S. et al. Atividade biológica de metabólitos secundários de algas marinhas do gênero *Laurencia*. **Rev Bras Farmacogn**, v. 20, n. 3, p. 441-452, 2010.

NAITHANI, R. et al. Antiviral activity of phytochemicals: a comprehensive review. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 8, n. 11, p. 1106-1133, 2008.

NOLDIN, V. F; ISAIAS, D. B; CECHINEL-FILHO, V. Gênero *Calophyllum*: importância química e farmacológica. **Quim. Nova**, v. 29, n. 3, p. 549-554, 2006.

OLIVEIRA, H. M. B. F. Avaliação das atividades antifúngica, antioxidante e citotóxica dos monoterpenos (r)-(+)-citronelal, (s)-(-)-citronelal, 7-hidroxicitronelal. 2016. 145 f. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - **Universidade Federal da Paraíba**, João Pessoa, 2016.

RAOULT, D; FORTERRE, P. Redefiningviruses:

lessonsfromMimivirus. **NatureReviewsMicrobiology**, v. 6, n. 4, p. 315-319, 2008.

RODRIGUES, B.F et al. VIRUS INFLUENZA E O ORGANISMO HUMANO . n.2. ed. [S.l.]: **Revista APS**, 2007. 210-216 p. v. 10. Disponível em: <<http://www.ufjf.br/nates/files/2009/12/13virus.pdf>>. Acesso em: 03 mar. 2018

ROSA, C.; CÂMARA, S.G.; BÉRIA, J.U. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciências & Saúde Coletiva**, v, 16, n. 1, p. 311 –318, 2011.

SAAD, A.; FADLI, M.; BOUAZIZ, M.; BENHARREF, A.; MEZRIOUI, N.-E.; HASSANI, L. Anticandidal activity of the essential oils of *Thymus maroccanus* and *Thymus broussonetii* and their synergism with amphotericin B and fluconazol. **Phytomedicine**, v. 17, n. 13, p. 1057–1060, 2010.

SALEEM, M. Lupeol, a novel-inflammatory and anti-cancer dietary triterpene. **Cancer Letters**, p.109-115, 2009.

SARATHA, V.; PILLAI, S. I.; SUBRAMANIAN, S. Isolamento e caracterização de lupeol, um triterpenóide de látex de *Calotropis gigantea*. **Revista Internacional de Ciências Farmacêuticas Review and Research** , v. 10, n. 2, p. 54-56, 2011.

SIDDIQUE, H. R.; SALEEM, M. Beneficial health effects of lupeol triterpene: a review of preclinical studies. **Life sciences**, v. 88, n. 7-8, p. 285-293, 2011.

SIMOES, L. R. Fitoquímica, atividade antiviral e antioxidante de " *Distictella elongata* (Vahl) Urb. (Bignoniaceae)", 2010.

SOUTO, I. C. C. et al. Atividade antimetastática e antineoplásica do monoterpeno 1, 8-cineol: um teste in silico. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 6, n. 4, p. 53-55, 2016.

TEMPONE, A. G.; SARTORELLI, P.; TEIXEIRA, D.; PRADO, F. O.; CALIXTO, I. A.; LORENZI, H.; MELHEM, M. S. Brazilian flora extracts as source of novel antileishmanial

and antifungal compounds. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 5, p. 443-449, 2008.

WAL, P. et al. Atividades biológicas do lupeol. **Revisões Sistemáticas em Farmácia**, v. 2, n. 2, p. 96, 2011.

YAO, Jin-Long et al. A Review on the Terpenes from Genus Vitex. **Molecules**, v. 21, n. 9, p. 1179, 2016.