

ATIVIDADE TERAPÊUTICA DO MONOTERPENO 1,8-CINEOL: UM TESTE *IN SILICO*

Emanuelle Ferreira Alves¹; José Lucas Soares Ferreira¹; Abrahão Alves de Oliveira Filho²;

¹*Acadêmicos do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) – Campus Patos/PB.*

E-mail: jlucas_sf@hotmail.com

E-mail: emanuelle-alves2013@hotmail.com

²*Professor Adjunto do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) – Campus Patos/PB.*

E-mail: abrahão.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 monoterpene de grande índice terapêutico segundo a literatura. O presente estudo objetiva realizar uma análise *in silico* do 1,8- cineol para atividade antihipertensiva, antiasmática e analgésica.

Palavras-chave: 1,8-cineol, monoterpene, terapêutica.

1. 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; ANDRADE 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 (ARBO 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 BONJARDIM et al. (2011) e PINTO et al. (2009), apresenta também atividade antihipertensiva, 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; ANDRADE et al.,

2013). O presente trabalho objetiva, por meio de um estudo *in silico*, a análise do monoterpeneo 1,8-cineol para atividade analgésica, antiasmática, antiinflamatória e anti-hipertensiva.

2. METODOLOGIA

Para a realização dos estudos *in silico*, todas as informações químicas (estrutura química da molécula, massa molecular, polaridade, CAS-number) do monoterpeneo selecionado (carvona) 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).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os terpenóides resultam do metabolismo secundário das plantas. Dentre suas sub-classificações estão os monoterpeneos. Estes possuem alto poder terapêutico como é relatado por PEANA et al. (2004) e GRANGER et al. (2005), evidenciando a atividade analgésica dos monoterpeneos 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 abaixo:

Probabilidade de ser ativo (PA)		Atividade terapêutica
Probabilidade de ser inativo (PB)		
0,225	0,094	Anti-hipercolesterolêmico
0,129	0,090	Antihiperlipoproteinêmico
0,439	0,031	Antihipertensivo
0,019	0,007	Antiinflamatório esteroidal
0,676	0,010	Antiasmático
0,768	0,005	Analgésico

O 1,8-cineol demonstrou uma alta probabilidade de possuir efeito antihipertensivo, 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 antiinflamatória.

4. CONCLUSÃO

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 adversos como o potencial convulsivante evidenciado por Burkhard et al. (1999).

REFÊRENCIAS

- AMARAL, J. F., SANTOS, F. A., SOUSA, F. C. F., ALMEIDA, F. (2004). Atividade antiinflamatória, antinociceptiva, e gastroprotetora do óleo essencial de *Croton sonderianus* Muell. Arg. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
- ARBO, M.D.; PASSOS, C.S.; RATES, S.M.K.; VON POSER, G.L. Terpenoids with activity in the Central Nervous system (CNS). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19, p. 140-149, 2009.
- BAKKALI, F.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils—A review. *Food Chem. Toxicol.* 2008, 46, 446-475.
- Burkhard PR, Burkhardt K, Haenggeli C-A, Landis T 1999. Plant-induced seizures: reappearance of an old problem. *J Neurol* 246: 667-670.
- GRANGER RE, CAMPBELL EL, JOHNSTON GAR 2005. (+)- And (-)-borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$ GABAA receptors. *Biochem Pharmacol* 69: 1101-1111.
- JUERGENS UR; 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, p. 250-6, 2003.
- MOREIRA FV, FRAGA BP, QUINTANS-JÚNIOR LJ, DE SOUSA DP, BONJARDIM LR, SANTOS MRV (2011). Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. **Rev Bras Farmacognosia** 21:764-771.
- PEANA AT, DE MONTIS MG, NIEDDU E, SPANO MT, D'AQUILA PS, PIPPIA P 2004. Profile of spinal and supra-spinal antinociception of (-)-linalool. *Eur J Pharmacol* 485: 165-174.
- PEIXOTO-NEVES D, SILVA-ALVES KS, GOMES MD, LIMA FC, LAHLOU S, MAGALHÃES PJ, CECCATTO VM, COELHO-DE-SOUZA AN, LEAL-CARDOSO JH 2010. Vasorelaxant effects of the monoterpene phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. *Fundam Clin Pharmacol* 24: 341-350.

PINTO NV, ASSREUY AM, COELHO-DE-SOUZA AN, CECCATTO VM, MAGALHÃES PJ, LAHLOU S, LEAL-CARDOSO JH 2009.

Endothelium-dependent vasorelaxant effects of the essential oil from aerial parts of *Alpinia zerumbet* and its main constituent 1,8-cineole in rats. **Phytomedicine** 16: 1151-1155.

SANTOS FA; RAO VSN. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils.

Phytotherapy Research, v.14, p.240-244, 2000.

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

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.* 2014; 2(3):20-29.