

ATIVIDADE ANTIMETASTÁTICA E ANTINEOPLÁSICA DO MONTERPENO 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

O câncer é caracterizado pelo crescimento descontrolado de células transformadas, que mesmo quando cessado o estímulo elas continuam a crescer, por isso é uma das maiores causas de mortalidade na atualidade. Diante dos altos índices de mortalidade se observa a necessidade cada vez mais intensa de tratamentos para o combate ao câncer. Além dos tratamentos já utilizados vêm sendo implementados tratamentos fitoterápicos a partir de óleos essenciais de plantas medicinais. Esses óleos essenciais são formados por misturas complexas de substâncias voláteis, que na composição desses óleos está um grupo de compostos chamados de terpenóides que tem um alto índice terapêutico. Dentre tantos terpenóides estudados os autores objetivaram realizar um estudo sobre a análise *in silico* da eficácia do monoterpeno 1,8-cineol na atividade metastática de tumores malignos. Os estudos *in silico* revelaram o potencial inibitório na metástase do monoterpeno 1,8-cineol, se apresentando como um importante antineoplásico e antimetastático.

Palavras-chave: Terpenoides, monoterpeno, 1,8-cineol, metástase.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças que mais aterrorizam a sociedade, por ser uma das maiores causas de mortalidade na atualidade. A doença é caracterizada pelo crescimento descontrolado de células transformadas, que mesmo quando cessado o estímulo elas continuam à crescer, diferentemente de tecidos normais. Com a constante multiplicação celular, novos vasos sanguíneos são formados para a nutrição destas células. (LEITE, OLIVEIRA-FILHO, 2016).

A manutenção e o crescimento dessas células formam os tumores malignos que podem ainda migrarem do local de origem e se disseminarem por todo o corpo, caracterizando uma metástase, que é a fase tão temida por todos, principalmente pela sua letalidade e rapidez para levar ao óbito do indivíduo acometido com a doença (ALMEIDA et al., 2004).

O câncer é um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada ano, representando cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo. Atualmente, é a segunda causa de mortes por doença no Brasil, estimando-se em 2002, 337.535 casos novos e 122.600 óbitos (GUERRA et al., 2005).

Segundo o INCA (2016) (instituto nacional de câncer) estimativas indicam que a carga do câncer continuará crescendo nos países em desenvolvimento e crescerá ainda mais em países desenvolvidos se medidas preventivas não forem aplicadas. Em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população.

Diante desses altos índices de mortalidade e de previsões desfavoráveis, se observa a necessidade cada vez mais intensa de tratamentos para o combate ao câncer. Vale salientar a importância da observação do potencial de malignidade das células e o estágio que a doença se encontra, para assim se recomendar as medidas corretas de intervenção.

Além dos tratamentos com cirurgia, radioterapia e quimioterapia, vêm sendo implementados tratamentos fitoterápicos a partir de óleos essenciais de plantas medicinais que ajudam no combate a muitas doenças, inclusive o câncer. Dentre esses óleos essenciais, formados por misturas complexas de substâncias voláteis, está um grupo de compostos chamados de terpenóides o qual, o que dá a esses óleos essenciais a característica de fitoterápicos (SPITZER, 2004).

Os terpenos são compostos químicos oriundos do metabolismo secundário das espécies vegetais, constituindo uma rica fonte de compostos biologicamente ativos presentes em algumas plantas medicinais, como por exemplo, as plantas do gênero *Eucalyptus*. Os compostos terpênicos são divididos de acordo com o número de carbono em suas moléculas, em isoprenos ou hemiterpenos (5C), monoterpenos (10C), sesquiterpenos (15C); diterpenos (20C); sesterpenos (25C); triterpenos (30C); tetraterpenos (40C) e polisoprenóides (nC). Cada tipo de terpeno é estudado isoladamente e observado sua atividade farmacológica no metabolismo humano (CASTRO, 2010; SAAD et al., 2010; TEMPONE et al., 2008; SPITZER, 2004; BAKKALI et al., 2008).

Dentre tantos terpenóides estudados destaca-se o monoterpeno 1,8 cineol, que é o principal composto do óleo do eucalipto, e que tem uma intensa atividade anti-inflamatória, analgésica, antifúngica, anestésico e em especial antineoplásica. (AMARAL, SANTOS, SOUSA, ALMEIDA, 2016).

Os autores objetivaram realizar um estudo sobre a análise *in silico* da eficácia do monoterpeno 1,8-cineol na atividade metastática de tumores malignos tem um alto índice terapêutico na justificativa desta área

possuir poucos estudos, além da sua beneficência e inovação.

1. METODOLOGIA

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

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os monoterpenos são um tipo de terpenóide composto de 10 unidades de

carbono, apesar de possuírem uma estrutura simples eles estão presentes nos óleos essenciais de muitas plantas aromáticas, conferindo a essas plantas grande importância farmacológica. (BHALLA et al., 2014; GUIMARÃES et al., 2013, p.1; SANTANA et al., 2013, p.1144; RIELLA et al., 2012, p.656) Dentre eles está o 1,8-cineol que tem um importante efeito analgésico e antiinflamatório, como também antimetastático. Os resultados do presente estudo apresentam-se na tabela abaixo:

Probabilidade de ser ativo (PA) / Probabilidade de ser inativo (PB)		Atividade terapêutica (Antineoplásica)
0,150	0,137	Câncer de mama
0,173	0,051	Câncer de colo do útero
0,716	0,005	Câncer de cólon
0,721	0,005	Câncer colorretal
0,757	0,005	Câncer de pulmão
0,341	0,169	Linfoma não-hodgkin
0,360	0,014	Câncer de ovário
0,605	0,005	Atividade antimetastática

Estudos *in silico* revelaram o potencial inibitório na metástase do monoterpeneo 1,8-cineol, se apresentando como um importante antineoplásico em que na maioria dos testes apresentou um potencial de ativação (PA) do efeito antineoplásico bem mais elevado que o potencial de inativação (PI). Especificamente como antimetastático ele apresenta um PA de 0,605 em relação a um PI de 0,005. Estes dados confirmam os resultados obtidos no estudo *in vitro* revelado por BADRHADAD e colaboradores (2012).

Partindo do pressuposto que a angiogênese é um acontecimento essencial no crescimento de tumores e metástases, se observou *in vitro* o efeito do *Angustifolia elaeagnus* e *Nepeta crispa* (espécies de plantas importantes que crescem no Irã) sobre as atividades antiangiogênicas em células endoteliais umbilicais humanas (HUVEC). Especificamente a *Nepeta crispa*, que tem em sua composição 47.9% de 1,8-cineol, em uma concentração de 400 ml ela apresentou forte inibição de fatores de crescimento pró-angiogênicos. (BADRHADAD A.; PIRI KH; MANSOURI K,2012).

3. CONCLUSÃO

Diante do que foi exposto se observa o grande potencial e eficácia do monoterpeneo 1,8-cineol na atividade antimetastática, tanto

no estudo *in silico* como na observação *in vitro* os resultados foram bem positivos e favoráveis. No entanto, ainda existem poucos estudos nessa área, o que revela a necessidade de se intensificar mais estudos sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

FILHO, A. A. O., LEITE, W. L. O. Avaliação farmacológica de produtos naturais no combate ao câncer. **Revista interdisciplinar em saúde**, Cajazeiras p. 192-211, 2014.

AMARAL, J. F., SANTOS, F. A., SOUSA, F. C. F., ALMEIDA, F. (2004). Atividade antiinflamatória, antinociceptiva, e gastroprotetora do óleo essencial de *Crotonsonderianus* Muell. Arg. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

ALMEIDA, V. L. *et al.* Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular não Específicos que Interagem com o DNA: Uma Introdução. **Quim. Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-29, 2005.

CASTRO, R.D. Atividade antifúngica do óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Canela) e de sua associação com antifúngicos sintéticos sobre espécies de *Candida*. Tese. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa. 2010, 169p.

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.

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.

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

SPITZER, C. M. O. S. V. **Óleos voláteis**. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia – da planta ao medicamento**. 5^a ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, 2004, p. 467-495.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativa 2014. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp?ID=2>>. Acesso em 25 maio. 2016..

(BADRHADAD A. ; PIRI KH; MANSOURI K. In vitro anti-angiogenic activity fractions from hydroalcoholic extract of *Elaeagnus angustifolia* L. flower and *Nepeta crispa* L. aerial part. **Journal of Medicinal Plants Research** Vol. 6(31), pp. 4633-4639, 15 August, 2012)

BHALLA, Y.; GUPTA, V. K.; JAITAK, V. Anticancer activity of essential oils: a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 93, n.15, p.3643-3653, 2013.

SANTANA, M. T.; DE OLIVEIRA, M. G.; SANTANA, M. F.; DE SOUSA, D. P.; SANTANA, D. G.; CAMARGO, E. A.; DE OLIVEIRA, A. P.; ALMEIDA, J. R.; QUINTANS, L. J. Citronellal, a monoterpene present in Java citronella oil, attenuates mechanical nociception response in mice. **Pharmaceutical Biology**, v. 51, n. 9, p. 1144-1149, 2013

RIELLA, K. R.; MARINHO, R. R.; SANTOS, J. S.; PEREIRA-FILHO, R. N.; CARDOSO, J. C.; ALBUQUERQUE-JUNIOR, R. L. C.; THOMAZZI, S. M. Anti-inflammatory and cicatrizing activities of thymol, a monoterpene of the essential oil from *Lippia gracilis*, in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, p. 656-663, 2012

GUIMARÃES, A. G.; QUINTANS, J. S. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Monoterpenes with

Analgesic Activity-A Systematic Review.
Phytotherapy Research, v. 27, p. 1-15, 2013.