

## ANÁLISE FARMACOLÓGICA *IN SILICO* DO FARNESOL RELACIONADO À ODONTOLOGIA

Lucas Linhares Gomes<sup>1</sup>, Lucas Brito Matias<sup>1</sup>, Laryssa Marília Ferreira Rodrigues<sup>2</sup>, Flávia Bruna Ribeiro Batista<sup>3</sup>, Abrahão Alves de Oliveira Filho<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Graduando de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande, [lucaslinharesg@hotmail.com](mailto:lucaslinharesg@hotmail.com);

<sup>1</sup>Graduando de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande; [lucasbm1914@gmail.com](mailto:lucasbm1914@gmail.com);

<sup>2</sup>Graduanda de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande; [lmfrprofissional@gmail.com](mailto:lmfrprofissional@gmail.com)

<sup>3</sup>Graduanda de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande; [flaviabruna95@hotmail.com](mailto:flaviabruna95@hotmail.com),

<sup>4</sup>Professor do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande; [abraham.farm@gmail.com](mailto:abraham.farm@gmail.com)

**Resumo:** Os terpenos, também conhecidos como terpenóides ou isoprenóides compreendem a mais extensa e importante classe de substâncias derivadas de plantas, fungos e organismos marinhos, sendo conhecidos e utilizados pelas suas propriedades farmacológicas como anti-inflamatórios, antinociceptivos, anticolinesterásicos, dentre outros. Os sesquiterpenos são uma subclassificação desta classe, e dentre eles está o farnesol. O objetivo deste trabalho foi avaliar *in silico* as propriedades farmacológicas do farnesol relacionadas com a odontologia. Utilizou-se o software PASS online para avaliar o potencial biológico da molécula de farnesol tais informações químicas foram obtidas no site <http://www.chemspider.com/>. O farnesol apresentou uma elevada probabilidade de ser ativo para ação anti-inflamatória, antifúngica, antibacteriana, antioxidante, antiviral e antitrombótica.

**Palavras-chave:** sesquiterpeno, farnesol, terapêutica.

### INTRODUÇÃO

O crescimento mundial da fitoterapia entre os programas preventivos e curativos tem estimulado a avaliação dos extratos de plantas para o uso nas ciências biomédicas. Na Odontologia, as investigações são direcionadas especialmente no controle do biofilme dentário e outras afecções bucais. Com isso, tanto a Odontologia como a Medicina são beneficiadas pela riqueza de recursos naturais oferecidos pela flora brasileira, pois os produtos naturais estão cada vez mais presentes nos consultórios médicos e odontológicos (OLIVEIRA et al., 2007).

Parte das propriedades farmacêuticas descritas para plantas medicinais são creditadas aos óleos essenciais (OE). Fisicamente, se apresentam no estado líquido à temperatura ambiente, com aspecto incolor ou claro. Não se misturam à água, e podem ser extraídos de diferentes

modos, como hidrodestilação, destilação a vapor, CO<sub>2</sub> supercrítico, ou com a utilização de solventes orgânicos ou gorduras. O óleo obtido de uma planta serve como característica para aquela espécie (PROBST, 2012).

As propriedades terapêuticas e organolépticas dos óleos essenciais, em geral, se devem à presença de monoterpenos, sesquiterpenos e de fenilpropanoides entre outros compostos voláteis relacionados a propriedades farmacológicas devido à volatilidade e a outras propriedades biológicas (SARTO & ZANUSSO JÚNIOR, 2014).

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).

Os sesquiterpenos são compostos encontrados normalmente nos óleos essenciais de varias plantas aromáticas, formado por três unidades de isopreno contendo, cada uma, um esqueleto com cinco carbonos (BREITMAIER, 2006).

O trans-trans farnesol (tt-farnesol) é um álcool sesquiterpênico comumente encontrado na própolis e em óleos essenciais de frutas cítricas por exemplo, em casca de laranja e óleo de capim-limão. (Alves et. al., 2013). Também é produzido como uma molécula de quorum-sensing por culturas de *Cândida Albincas* durante a formação do biofilme (Ramage et al., 2002).

Ainda, o farnesol e seus derivados atuam como precursores na via de biossíntese de esteróis isoprenóides, que por sua vez, são essenciais na regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular, bem como, na biossíntese de lipídios em plantas, animais e fungos (HORNBY et al., 2001; CHO et al., 2008; JOO, JETTEN, 2010).

Estudos realizados recentemente têm comprovado suas propriedades farmacológicas anti-inflamatórias (ZAFALON, 2012), antifúngica (Ramage et al., 2002; Sato et al., 2004), antibacteriana (Akiyama et al., 2002) e antioxidante (Khan and Sultana, 2011).

Mediante a escassez de estudos envolvendo o farnesol e a necessidade de alternativas terapêuticas, o objetivo deste trabalho foi avaliar in sílico as propriedades farmacológicas do farnesol relacionadas com a odontologia.

## METODOLOGIA

Para a realização dos estudos *in silico*, todas as informações químicas (estrutura química da molécula, massa molecular, polaridade, CAS-number) do terpeno utilizado (farnesol) foram obtidas no site <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, 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 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).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela abaixo, podem-se verificar os resultados da análise com o farnesol, observando que os valores de Pa (Probabilidade de ser ativo) foram maiores que os de Pi (Probabilidade de ser inativo), o que confirma uma alta probabilidade de possuir efeito anti-inflamatório, antifúngico, antibacteriano, antioxidante, antiviral e antitrombótico, sendo passível de comparação com outros estudos do tema, ainda que escassos

Tabela 1 – Análise farmacológica *in silico* do farnesol

Atividade Farmacológica	Probabilidade de ser ativo (PA)	Probabilidade de ser inativo (PI)
Anti-inflamatória	0,641	0,024
Antifúngica	0,596	0,019
Antibacteriana	0,436	0,024
Antioxidante	0,548	0,005

Antiviral (herpes)	0,438	0,021
Antitrombótica	0,603	0,015

A inflamação pode ser definida como o conjunto de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas em resposta a estímulos agressivos ao organismo. Na resposta de fase aguda, que ocorre logo após a agressão, há aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, com recrutamento de leucócitos no foco da lesão e liberação de mediadores inflamatórios. A transição para a fase crônica é caracterizada pelo desenvolvimento da resposta humoral específica e da resposta imune celular. Embora possa suceder a inflamação aguda, a inflamação crônica, com frequência, começa de maneira insidiosa, como resposta de baixo grau, latente e, muitas vezes, assintomática (KHOVIDHUNKIT et al., 2004; KUMAR et al., 2004).

Atualmente, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e corticosteroides são usados extensivamente para o tratamento dos processos inflamatórios e na pirexia. Esses medicamentos podem acarretar efeitos desagradáveis como sangramentos ou dores abdominais e podem induzir úlceras pépticas (MOKRA, et al., 2013).

Neste contexto, faz-se necessários novas pesquisas para descoberta de fármacos eficazes e com reduzidos efeitos adversos. Nos resultados deste estudo observou-se que o farnesol apresentou valor de Pa (0,641) maior que o valor de Pi (0,024) para a atividade anti-inflamatória. Seguindo a mesma linha do farnesol, outros terpenos já se mostraram eficazes em relação a essa atividade terapêutica.

Entrando em concordância com os resultados, temos como exemplo o sesquiterpeno Polygodial, que, segundo Cunha et. al., (2001), mostrou ação anti-inflamatória quando testados em ratos e camundongos.

Nos últimos vinte anos, a frequência das infecções fúngicas sistêmicas, principalmente as oportunistas invasivas, têm crescido drasticamente. Entre estas, a mais comum é a candidíase, seguida da aspergilose, que apresenta maior mortalidade. O aumento no número de infecções fúngicas deve-se a fatores como a imunossupressão causada pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou induzida para transplantes ou, ainda, resultante da quimioterapia com antitumorais. Outros possíveis fatores incluem o uso indiscriminado de antimicrobianos de largo espectro; o uso crônico de corticoides; a prática de procedimentos médicos invasivos, como cirurgias, e o uso de catéteres, como na nutrição parenteral e hemodiálise. Também deve ser

considerado o envelhecimento populacional, que existe principalmente nos países desenvolvidos e é uma tendência mundial (GOODMAN; GILMAN, 1996).

Considerando-se o aumento na incidência das infecções fúngicas sistêmicas e o conseqüente aumento na mortalidade populacional relacionada, faz-se necessário o surgimento de novos fármacos que ofereçam um tratamento seguro e eficaz para as micoses.. Os terpenos podem ser uma alternativa à essa necessidade uma vez que os resultados deste estudos mostram que o farnesol apresentou valor de  $P_a$  (0,596) maior que o valor de  $P_i$  (0,019) para atividade antifúngica.

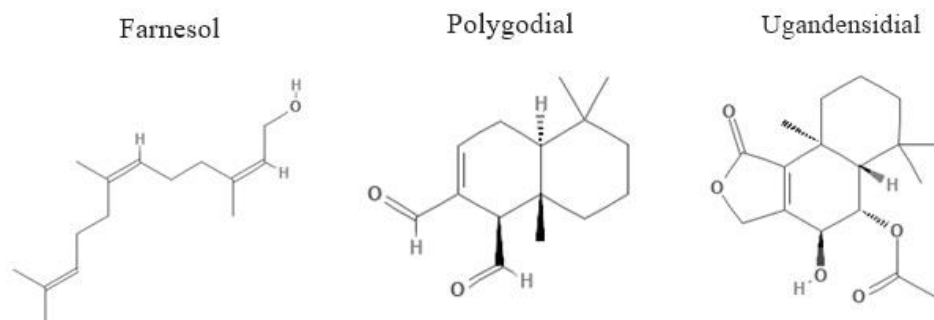
Corroborando com a pesquisa, o sesquiterpeno polygodial foi avaliado positivamente com relação a sua propriedade antifúngica por Alves et al., (2001), entrando mais uma vez em concordância com os resultados da pesquisa.

As doenças infecciosas representam uma importante causa de morbidade e mortalidade entre humanos, especialmente nos países em desenvolvimento. Assim, as indústrias farmacêuticas têm sido motivadas para o desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas nos últimos anos, especialmente em função da ocorrência de resistência microbiana a tais medicamentos (Silva 2010). Em geral, bactérias têm habilidade genética de transmitir e adquirir resistência a drogas usadas como agentes terapêuticos (Nascimento et al. 2000), pois são frequentes os relatos sobre isolamentos de bactérias que eram reconhecidamente sensíveis às drogas de uso na rotina, mas que se tornam resistentes a todos, ou a quase todos, fármacos disponíveis no mercado (SAKAGAMI E KAJAMURA, 2006).

Tendo em vista que bactérias resistentes a múltiplos antimicrobianos representam um desafio no tratamento de infecções, é notória a necessidade de encontrar novas substâncias com propriedades antimicrobianas para serem utilizadas no combate a esses microrganismos. Segundo os resultados, o farnesol mostrou-se como uma alternativa, já que os valores de  $P_a$  (0,436) foram maiores que de  $P_i$  (0,024) para atividade antibacteriana.

Um outro exemplo seria o ugandensidial, um sesquiterpeno dialdeído da classe dos drimanos, está presente também em extratos da planta Warburgia salutaris, e, segundo Jensen e Groot (2004), é responsável pela atividade antibacteriana do extrato.

Figura 1 – Estrutura química dos sesquiterpenos citados



## CONCLUSÃO

O Farnesol tem demonstrado um grande potencial e eficácia como agente anti-inflamatório, antifúngico, antibacteriano, antioxidante, antiviral e antitrombótico observável tanto em estudos *in silico*, quanto *in vitro* e *in vivo*. Tal substância amplamente conhecida e utilizada através de plantas que o trazem em sua composição vem tendo resultados positivos e animadores para o tratamento das mais diversas afecções que acometem a saúde da população, tanto em âmbito geral quanto bucal. No entanto, apesar da probabilidade de ser ativo do farnesol ser elevada para sua ação e aplicação na odontologia, estudos nessa área ainda são escassos, revelando a importância de se intensificar a pesquisa nesse assunto.

## REFERÊNCIAS

1. AKIYAMA, Hisanori et al. Actions of farnesol and xylitol against *Staphylococcus aureus*. **Chemotherapy**, v. 48, n. 3, p. 122-128, 2002.
2. ALVES, FLAVIO R. F. et al. Antibiofilme e Atividades Antibacterianas do Farnesol e do Xilitol como Potenciais Irrigantes Endodônticos. **Braz. Dente. J.**, Ribeirão Preto, v. 24, n. 3, p. 224-229, 2013.
3. ALVES, Tânia Maria de Almeida et al. Polygodial, the fungitoxic component from the Brazilian medicinal plant *Polygonum punctatum*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 6, p. 831-833, 2001.
4. 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.
5. BAKKALI, F.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils—A review. **Food Chem. Toxicol.**2008, 46, 446-475.
  6. BREITMAIER, E. Terpenes: importance, general structure na biosynthesis. **Terpenes**, v.1 , p.19, 2006.
  7. CHO, TAMAKI et al. Farnesol as a Quorum-sensing Molecule in *Candida albicans*. **Japanese Journal of Medical Mycology**, v. 49, n. 4, 2008.
  8. Da Cunha FM, Fröde TS, Mendes GL, Malheiros A, Cechinel Filho V, Yunes RA, Calixto JB 2001. Additional evidence for the anti-inflammatory and anti-allergic properties of the sesquiterpene polygodial. *Life Sci* 70:159-169.
  9. DA CUNHA, FERNANDA M. et al. Additional evidence for the anti-inflammatory and anti-allergic properties of the sesquiterpene polygodial. **Life Sciences**, v. 70, n. 2, p. 159-169, 2001.
  10. HORNBY, Jacob M. et al. Quorum sensing in the dimorphic fungus *Candida albicans* is mediated by farnesol. **Applied and environmental microbiology**, v. 67, n. 7, p. 2982-2992, 2001.
  11. Jansen B. J. M.; Groot A. D. Occurrence, biological activity and synthesis of drimane sesquiterpenoids. **Nat Prod Rep.** 2004;21:449-77.
  12. JOO J.H.; JETTEN A.M. Molecular mechanisms involved in farnesol-induced apoptosis. **Cancer Lett.** 2010; 287(2):123-35
  13. KHAN, R.; SULTANA, S. 2011. Farnesol attenuates 1,2-dimethylhydrazine induced oxidative stress, inflammation and apoptotic responses in the colon of Wistar rats. **Chem Biol Interact** 192, 193-200.
  14. KHOVIDHUNKIT, WEERAPAN et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. **The Journal of Lipid Research**, v. 45, n. 7, p. 1169-1196, 2004.
  15. KUMAR, RUKMINI et al. The dynamics of acute inflammation. **Journal of theoretical biology**, v. 230, n. 2, p. 145-155, 2004.
  16. LAZO, JOHN S. et al. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. In: **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica.** 2006.
  17. MOKRA, D; MOKRY, J; TONHAJZEROVA, I. Anti-inflammatory treatment of meconium aspiration syndrome: benefits and



- risks. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 187, n. 1, p. 52-57, 2013.
18. NASCIMENTO, GISLENE G. F. et al. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. **Brazilian journal of microbiology**, v. 31, n. 4, p. 247-256, 2000.
  19. OLIVEIRA F.Q. et al. Espécies vegetais indicadas na Odontologia. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**. 2007; 17(3):466-76.
  20. PROBST, ISABELLA DA SILVA. Atividade antibacteriana de óleos essenciais e avaliação de potencial sinérgico. 2012. 102 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu, 2012.
  21. RAMAGE, G. et al. Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation by farnesol, a quorum-sensing molecule. **Appl Environ Microbiol**, v. 68, n.11, p. 5459-63, Nov 2002.
  22. SAKAGAMI, Y.; KAJIMURA, K. Bactericidal activities of disinfectants against vancomycin-resistant enterococci. **Journal of Hospital Infection**, v. 50, n. 2, p. 140-144, 2002.
  23. SARTO, M. P. M.; ZANUSSO JUNIOR, G. Atividade microbiana de óleos essenciais. **Revista Uningá**, Vol.20,n.1,pp.98-102, Out – Dez, 2014.
  24. SATO, TATSUKI et al. Farnesol, a morphogenetic autoregulatory substance in the dimorphic fungus *Candida albicans*, inhibits hyphae growth through suppression of a mitogen-activated protein kinase cascade. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 5, p. 751-752, 2004.
  25. SILVA, N. C. C. Estudo comparativo da ação antimicrobiana de extratos e óleos essenciais de plantas medicinais e sinérgismo com drogas antimicrobianas. 2010. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e Aplicada) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, São Paulo.
  26. ZAFALON, EDILSON J. Ação anti-inflamatória e citotoxicidade sobre células íntegras e tumorais da apigenina e tt-farnesol. 2012. Tese (Doutorado em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.