

NOTA CIENTIFICA

Bioprospecção dos potenciais farmacológicos do monoterpeno 7-hidroxicitronelal: Ensaios *in silico*

Bioprospecting of pharmacological potentials of 7-hydroxycitronellal monoterpene: In silico approach

Marcus Antônio Bezerra da Silva

Graduado em Odontologia pela Universidade Federal de Campina Grande. E-mail: marcusantonyo27@hotmail.com

Marthana de Maria Araújo Miranda

Graduanda em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará. E-mail: marthana_miranda@hotmail.com

Denildo de Araújo Carvalho

Graduando em Odontologia pela Universidade Federal de Campina Grande. E-mail: denildocarvalho@hotmail.com

Heloísa Mara Batista Fernandes

Farmacêutica Bioquímica do Hospital Universitário Ana Bezerra da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. E-mail: heloisambf@gmail.com

Abraão Alves de Oliveira Filho

Professor Doutor do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande. E-mail: abraham.farm@gmail.com

Resumo: Os óleos essenciais de plantas, bem como os compostos derivados destes óleos como os terpenos, têm atraído cada vez mais interesse por causa das suas propriedades antioxidantes. O 7-hidroxicitronelal é um monoterpeno derivado do citronelal, apresentando fórmula molecular $C_{10}H_{20}O_2$. Objetivou-se avaliar as atividades farmacológicas *in silico* do monoterpeno, entre elas a atividade antioxidante. Para isso, utilizou-se as técnicas *in silico* através do programa: PASS[®] online, para avaliação das propriedades farmacológicas teóricas da substância. Os resultados mostraram amplo espectro de atividades farmacológicas *in silico*, entre elas efeito antioxidante. Assim conclui-se que o monoterpeno é portador de atividade antioxidante teórica *in silico*. Contudo mais estudos *in vitro* e em organismos vivos devem ser realizados para corroborar essas atividades.

Palavras-chave: Farmacologia; Monoterpenos; Antioxidantes.

Abstract: Essential oils of plants, as well as compounds derived from these oils like terpenes, have attracted increasing interest because of their antioxidant properties. 7-hydroxycitronellal is a monoterpene derived from citronellal, presenting molecular formula $C_{10}H_{20}O_2$. Aimed evaluate the *in silico* pharmacological activities of monoterpene, among them the antioxidant activity. For this, *in silico* techniques were used through the program PASS[™] online, for evaluation of the theoretical pharmacological properties of the substance. The results showed a broad spectrum of pharmacological activities *in silico*, among them antioxidant effect.. Thus concluded that monoterpene has antioxidant activity theoretical *in silico*. However, more *in vitro* and *in vivo* studies should be performed to corroborate these activities.

Keywords: Pharmacology; Monoterpenes; Antioxidants.

INTRODUÇÃO

A periodontite é um termo usado para descrever um processo infamatório, que ocorre com a instalação do biofilme ou placa bacteriana sobre a superfície dentária, que leva a destruição de fibras do ligamento periodontal e consequentemente perda de ligação do periodonto à superfície radicular e osso alveolar adjacente, levando, em estágio mais avançado, a perda dentária. Alguns fatores têm ganhado importância na patogênese da doença periodontal, como o desequilíbrio no metabolismo oxidativo desencadeado pelo estado inflamatório crônico, que ao promover a oxidação de células e tecidos, pode agravar a doença e levar a aceleração na destruição do periodonto (CHAPPLE; MATTHEUS, 2000).

A oxidação é um processo metabólico que leva à produção de energia necessária para as atividades essenciais das células. Entretanto, o metabolismo do oxigênio nas células vivas também leva à produção de radicais livres (STIEVEN et al., 2009).

Os radicais livres, por sua vez, são responsáveis por mediar a oxidação, sendo esta um importante processo biológico para os organismos. Entretanto quando este processo se torna sobrecarregado, pode ocasionar o surgimento de várias desordens patológicas, como por exemplo: o câncer, as doenças cardiovasculares e as doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (NADKARNI, D'SOUZA, 1988; ANTHONY et al., 2012).

Dentre os radicais livres mais comuns, encontram-se as espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs), que induzem danos oxidativos a várias biomoléculas presentes nas células humanas, tais como, os lipídios, as proteínas e os ácidos nucleicos, resultando assim no chamado estresse oxidativo (ROCHA et al., 2014).

Nesse contexto surgem os agentes antioxidantes, que por sua vez têm a capacidade de proteger as moléculas dos danos causados por estes radicais e servem ainda como agentes quimioprotetores, inibindo a geração de radicais livres e tendo um importante papel na neutralização de danos oxidativos causados por esses radicais (ANTHONY et al., 2012).

Recentemente, os óleos essenciais de plantas, bem como os compostos derivados destes óleos, como por exemplo os terpenos, têm atraído cada vez mais interesse por causa das suas propriedades antioxidantes, e consequentemente têm sido extensivamente estudados principalmente em sistemas *in vitro* (HORVATHOVA et al., 2014).

Os compostos terpenoides têm sua origem biossintética das unidades do isopreno, que por sua vez é originado a partir do ácido mevalônico (SPITZER, 2004). Estes compostos são divididos, de acordo com o número de carbono (C) em suas moléculas, em: isoprenos ou hemiterpenos (5 C), monoterpenos (10 C), sesquiterpenos (15 C); diterpenos (20 C); sesterpenos (25 C); triterpenos (30 C); tetraterpenos (40 C) e polisoprenoides (n C) (SPITZER, 2004; BAKKALI et al., 2008).

Os monoterpenos são constituintes que fazem parte da composição dos óleos essenciais, que por sua vez são empregados na indústria na produção de perfumes e cosméticos (EDRIS, 2007), além de apresentarem

diversos efeitos farmacológicos, entre eles: anti-hipertensivo, anti-inflamatório, antimicrobiano (ZORE et al., 2011) e antioxidante (QUINTANS-JÚNIOR et al., 2011).

Dentre os vários monoterpenos existentes na natureza, destaca-se o 7-hidroxicitronelal, um composto pouco relatado na literatura com relação aos seus efeitos farmacológicos. Este monoterpeno é um derivado do citronelal, metabólito de origem vegetal que já possui várias atividades farmacológicas comprovadas na literatura, como atividades analgésica (ALMEIDA et al., 2001), ansiolítica (ALMEIDA et al., 2004), antimicrobiana (ZORE et al., 2011) e anticonvulsivante (QUINTANS-JÚNIOR et al., 2008).

Desta forma, diferentes testes têm sido utilizados para avaliar efeitos farmacológicos e toxicológicos das substâncias. Neste contexto, destacam-se os testes que utilizam os modelos *in silico* (expressão usada com o significado de "executado em computador"), que são rápidos, reprodutíveis e normalmente baseados em biorreguladores humanos, garantindo assim a segurança para a utilização do produto natural como um futuro fármaco (ANGELO et al., 2006; SRINIVAS et al., 2014).

Com base nestas informações sobre as várias atividades terapêuticas já demonstradas pelos monoterpenos e a importância de estudos dos produtos naturais, esse trabalho objetivou avaliar, por meio de testes *in silico*, as possíveis atividades farmacológicas do monoterpeno 7-hidroxicitronelal.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo classifica-se como básico, com resultados que podem gerar conhecimentos novos para o avanço da ciência, quantitativo, na medida em que numera a partir de 'scores' uma determinada atividade da substância e por fim em experimental, pois os resultados são encontrados através de diversos testes.

Os testes foram realizados sem a utilização de animais, ou mesmo seres humanos, dispensando assim a aprovação no comitê de ética e pesquisa, bem como a utilização de um termo de consentimento livre e esclarecido.

Para a realização dos estudos *in silico*, todas as informações químicas (estrutura química da molécula, massa molecular, polaridade, CAS-number) do monoterpeno 7-hidroxicitronelal foram obtidas no site *Chemspider*[®].

A previsão do espectro de atividade para substâncias - PASS[®] online é um software que avalia o potencial biológico de uma molécula orgânica quando em contato com o organismo humano. Por meio deste, é possível ter previsões simultâneas de múltiplos tipos de atividades biológicas com base na estrutura dos compostos orgânicos, além de permitir estimar o potencial de atividade de uma substância, podendo esta ser classificada como Índices Pa, probabilidade "de ser ativo" e Pi, probabilidade "de ser inativo" (SRINIVAS et al., 2014).

Para a análise dos dados obtidos e construção da tabela utilizou-se o software Microsoft excel[®] 2010. Os valores das atividades farmacológicas teóricas foram mensurados numa escala de 0,001 a 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A periodontite, um estágio mais avançado da doença periodontal, é caracterizada por um processo crônico onde há perda de suporte dos dentes afetados, sobretudo de fibras do ligamento periodontal e do osso alveolar, onde estão inseridos, levando então a perda óssea (LINDHE, 1997; JÚNIOR, GABRIELLI, 2004).

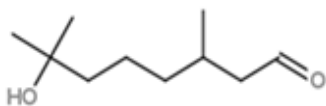
Acredita-se que a interação entre microrganismos, tais como o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, e a resposta imunológica do hospedeiro pode levar ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 1-beta (IL-1 β), bem como de prostaglandina E2 (PGE2), que desta forma podem contribuir para a destruição do tecido conjuntivo e osso alveolar (FIVESTAYLOR et al., 1999; O'BEIRNE et al., 1996; GREENSTEIN, 2000).

Muitos estudos levam a crer que neutrófilos, presentes no tecido conjuntivo gengival, ao ser atraído por citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , para o tecido acometido pela doença periodontal, libera espécies reativas de oxigênio (ERO) durante o processo de fagocitose, em resposta a placa microbiana adjacente a margem gengival, podendo assim causar danos aos tecidos (MIYASAKI, 1991; ELBIM et al., 1994; KHWAJA et al., 1992; CHAPPLE, MATTHEWS, 2000).

Radicais livres correspondem a átomos ou moléculas que contém um ou mais elétrons desemparelhados, sendo formados em processos metabólicos e podendo ser removidos através de defesas antioxidantes (GUTTERIDGE, HALLIWELL, 2010).

Diversos estudos na literatura mostram que muitos monoterpenos apresentam atividade antioxidante, sendo alguns deles: α -tujona (MOTHANA et al., 2011), α -pineno (WANNES et al., 2010), timol (KULISIC-BILUSIC et al., 2012) e ciano-carvona (COSTA et al., 2012).

Figura 1. Estrutura química do monoterpeno 7-hidroxicitronelal, derivado do citronelal, com fórmula molecular C₁₀H₂₀O₂.



Fonte: Silva (2017)

Com relação ao 7-hidroxicitronelal (figura 1), por meio da utilização do programa PASS Online[®], observam-se diversos efeitos com potencial aplicação farmacológica, sendo os de maior potencial ou correlação com atividade antioxidante foram agrupados na tabela 1 com seus respectivos "Pa" (probabilidade de ser ativo), e "Pi" (probabilidade de ser inativo).

O monoterpeno também demonstrou ser portador de atividade antioxidante (Pa: 0,239), além de apresentar diversas outras atividades que podem estar correlacionadas com este efeito, entre elas, efeito anti-inflamatório (Pa: 0,259), vasodilatador (Pa: 0,465), cardioprotetor (Pa: 0,232), anticarcinogênico (Pa: 0,250) e no tratamento da aterosclerose (Pa: 0,218).

Tabela 1. Atividades farmacológicas teóricas do monoterpeno 7-hidroxicitronelal de interesse, de acordo com o programa PASS Online[®].

Pa	Pi	ATIVIDADE
0,473	0,124	Antiisquêmico cerebral
0,465	0,052	Vasodilatador periférico
0,280	0,188	Vasoprotetor
0,259	0,109	Antiinflamatório intestinal
0,250	0,083	Anticarcinogênico
0,239	0,040	Antioxidante
0,232	0,146	Cardioprotetor
0,221	0,035	Capturador de óxido nítrico
0,218	0,147	Tratamento da aterosclerose

Os resultados apresentados corroboram com estudos na literatura, os quais demonstram que diversos monoterpenos apresentam atividade anti-inflamatória (KAWATA et al., 2008), vasodilatadora (GUEDES et al., 2004; JOHNSON et al., 2009; PINTO et al., 2009), cardioprotetora (TOUVAY et al., 1995; MAGYAR et al., 2004), anticarcinogênica (BHALLA et al., 2013).

Diante do encontrado, a substância demonstrou bom perfil antioxidante, permitindo assim procurar novas alternativas para o tratamento ou mesmo a redução da gravidade da doença periodontal, uma vez que ao demonstrar capacidade antioxidante, permitiria reduzir a formação e EROs e assim minimizar os danos aos tecidos periodontais por esses agentes.

CONCLUSÃO

O monoterpeno apresentou variado espectro de atividades farmacológicas *in silico*, em especial, o efeito antioxidante. Contudo, mais estudos devem ser realizados para melhor analisar o comportamento da substância perante outros testes *in vitro*, bem como em tecidos e sistemas vivos.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pela manutenção das bolsas, a UFCG por possibilitar um campo adequado de trabalho e a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, R. N.; MOTTA, S. C.; FATURI, C. B.; CATALANI, B.; LEITE, J. R. Anxiolytic-like effects of rose oil inhalation on the elevated plus-maze test in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. v.77, p. 361-364, 2004.
- ALMEIDA, R. N.; NAVARRO, D. S.; BARBOSA-FILHO, J. M. Plants with central analgesic activity. *Phytomedicine*. v.8, p.310-322, 2001.
- ANGELO, V.; MAX, D.; MARKUS, A. L. The Challenge of Predicting Drug Toxicity *in silico*. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. v.99, p.195-208, 2006.
- ANTHONY, K. P.; DEOLU-SOBOGUN, S. A.; SALEH, M. A. Comprehensive Assessment of Antioxidant Activity

- of Essential Oils. *Journal of Food Science*, v.77, n.8, p.839-843, 2012.
- 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.
- BHALLA, Y.; GUPTA, V. K.; JAITAK, V. Anticancer activity of essential oils: a review. *Journal of Science and Food Agriculture*. v.93, p.3643-3653, 2013.
- CHAPPLE, I. L. C.; MATTHEWS, J. B. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology*. v.43, p.160-232, 2000.
- COSTA, D. A.; OLIVEIRA, G. A. L.; SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M. Avaliação do potencial antioxidante in vitro do composto ciano-carvona. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. v.33, n.4, p.567-575, 2012.
- EDRIS, A. E. Pharmaceutical and Therapeutic Potentials of Essential Oils and Their Individual Volatile Constituents: A Review. *Phytoterapy Research*, v.21, p.308-323, 2007.
- ELBIM, C.; BAILLY, S.; CHOLLET-MARTIN, S.; HAKIM, J.; GOUGEROT-POCIDALO, M. A. Differential priming of proinflammatory cytokines on human neutrophil oxidative burst in response to bacterial N-formyl peptides. *Infect Immun*. v.62, p.2195-2201, 1994.
- FIVES-TAYLOR, P. M.; MEYER, D. H.; MINTZ, K. P. Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontol*. v.20, p.136-137, 1999.
- GREENSTEIN, G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. *J Am Dental Assoc*, v.131, p.1580-1592, 2000.
- GUEDES, D. N.; SILVA, D. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; MEDEIROS, I. A. Calcium antagonism and the vasorelaxation of the rat aorta induced by rotundifolone. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. v.37, p.1881-1887, 2004.
- GUTTERIDGE, J. M. C.; HALLIWELL, B. Antioxidants: molecules, medicines and myths. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. v.393, n.4, p.561-564, 2010.
- HORVATHOVA, E.; NAVAROVA, J.; GALOVA, E.; SEVCOVICOVA, A.; CHODAKOVA, L.; SNAHNICANOVA, Z.; MELUSOVA, M.; KOZICS, K.; SLAMENOVA, D. Assessment of antioxidative, chelating, and DNA-Protective effects of selected essential oil components (Eugenol, Carvacrol, Thymol, Borneol, Eucalyptol) of plants and intact *rosmarinus officinalis* oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. v.62, n.28, p.6632-6639, 2014.
- JOHNSON, C. D.; MELANAPHY, D.; PURSE, A.; STOKESBERRY, S. A.; DICKSON, P.; ZHOLOS, A. V. Transient receptor potential melastatin 8 channel involvement in the regulation of vascular tone. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*. v.296, p.1868-1877, 2009.
- JUNIOR, P. R.; GABRIELLI, M. F. R. Alterações imunológicas na doença periodontal: Revisão de literatura. *Rev. bras. alerg. imunopatol*. v.27, n.5, p.195-198, 2004.
- KAWATA, J.; KAMEDA, M.; MIYAZAWA, M. Cyclooxygenase-2 inhibitory effects of monoterpenoids with a p-methane skeleton. *International Journal of Essential Oil Therapeutics*. v.2, p.145-148, 2008.
- KHWAJA, A.; CARVER, J. E.; LINCH, D. C. Interactions of GM-CSF, G-CSF, and TNF- α in the priming of the neutrophil respiratory burst. *Blood*. v.79, p.745-753, 1992.
- KULISIC-BILUSIC, T.; SCHMOLLER, I.; SCHNABELE, K.; SIRACUSA, L.; RUBERTO, G. The anticarcinogenic potential of essential oil and aqueous infusion from caper (*Capparis spinosa* L.). *Food Chemistry*. v.132, p.261-267, 2012.
- LINDHE, J. Patogênese da doença periodontal. In: Lindhe, J. *Tratado de Periodontologia Clínica e Implantodontia*. São Paulo: Guanabara Koogan, 1997.
- MAGYAR, J.; SZENTANDRÁSSY, N.; BÁNYÁSZ, T.; FULOP, L.; VARRÓ, A.; NÁNÁSI, P. P. Effects of terpenoid derivatives on calcium current in canine and human ventricular cardiomyocytes. *European Journal of Pharmacology*. v.487, p.29-36, 2004.
- MIYASAKI, K. T. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol*. v.62, p.761-774, 1991.
- MOTHANA, R. A. A. Phytochemical composition and in vitro antimicrobial and antioxidant activities of essential oils of three endemic Soqotraen *Boswellia* species. *Food Chemistry*. v.126, n.3, p.1149-1154, 2011.
- NADKARNI G. D.; D'SOUZA N. B. Antioxidant and free radical scavenging enzymes in chronically ethanol-consuming rats: controversy over hepatic lipid peroxidation. *Drug and Alcohol Dependence*. v.22, n.1-2, p.161-164, 1988.
- O'BEIRNE, G.; JOHNSON, R. H.; PERSSON, G. R.; SPEKTOR, M. D. Efficacy of toothbrush on inflammation and probing depth in adult periodontitis. *J Periodontol*. v.67, p.900-908, 1996.
- PINTO, N. V.; ASSREUY, A. M. S.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; CECCATO, V. M.; MAGALHÃES, P. J. C.; LAHLOU, S.; LEAL-CARDOSO, J. H. Endothelium-dependent vasorelaxant effects of the essential oil from aerial parts of *Alpinia zerumbet* and its main constituent

- 1,8-cineone in rats. *Phytomedicine*. v.16, p.1151-1155, 2009.
- QUITANS-JÚNIOR, L.; ROCHA, R. F.; CAREGNATO, F. F.; MOREIRA, J. C. F.; SILVA, F. A.; ARAÚJO, A. A. S.; SANTOS, J. P. A.; MELO, M. S.; SOUSA, D. P.; BONJARDIM, L. R.; GELAIN, D. P. Antinociceptive Action and Redox Properties of Citronellal and Essential Oil Present in Lemongrass. *J Med Foot*. v.14, n.6, p.630-639, 2011.
- QUINTANS-JUNIOR L. J.; SOUZA, T. T.; LEITE, B. S.; LESSA, N. M. N.; BONJARDIM, L. R.; SANTOS, M. R. V.; ALVES, P. B.; BLANK, A. F.; ANTONIOLLI, A. R. Phytochemical screening and anticonvulsant activity of *Cymbopogon winterianus* Jowitt (Poaceae) leaf essential oil in rodents. *Phytomedicine*. v.15, p.619-624, 2008.
- ROCHA, T. J. M.; FREITAS, R. C.; AZEVEDO, R. R. S.; SOUZA, L. I. O.; SANTOS, A. F. Avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante das espécies *Plectranthus amboinicus* (Lour.) e *Mentha x villosa* (Huds.). *Revista Ciência e Farmacologia Básica Aplicada*. v.35, n.1, p.113-118, 2014.
- SPITZER, C. M. O. S. V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C. M. O et al. *Farmacognosia – da planta ao medicamento*. 5a ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC. p.467-495, 2004.
- SRINIVAS, N. SANDEEP, K. S.; ANUSHA, Y.; DEVENDRA, B. N. In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An In Silico Approach. *International Invention Journal of Biochemistry Bioinformatics*. v.2, n.3, p.20-29, 2014.
- STIEVEN, A. C.; MOREIRA, J. J. S.; FERRAZ, C. Óleos essenciais de uvaia (*Eugenia pyriformis* Cambess): avaliação das atividades microbiana e antioxidante. *Eclética Química*. v.34, n.3, p.7-16, 2009.
- TOUVAY, C.; VILAIN, B.; CARRÉ, C.; MENCIA-HUERTA, J. M.; BRAQUET, P. Effect of limonene and sobrerol on monocrotaline-induced lung alterations and pulmonary hypertension. *International Archives of Allergy and Immunology*. v.107, p.272-274, 2001.
- WANNES, W. A.; MHAMDI, B.; SRITI, J.; JEMIA, M. B.; OUCHIKH, O.; HAMDAOUI, G.; KCHOUK, M. E.; MARZOUK, B. Antioxidant activities of the essential oils and ,methanol extracts from myrtle (*Myrtus communis* var. *italica* L.) leaf, stem and flower. *Food Chem Toxicol*. v.48, n.5, p.1362-1370, 2010.
- ZORE, G. B. THAKRE, A. D.; JADHAV, S.; KARUPPAYIL, M. Phytomedicine Terpenoids inhibit *Candida albicans* growth by affecting membrane integrity and arrest of cell cycle. *European Journal of Integrative Medicine*. v.18, n.13, p.1181-1190, 2011.