

## POTENCIAL ANTIVIRAL DO SESQUITERPENO $\alpha$ -BISABOLOL: UMA ANÁLISE *IN SILICO*

Elaine Roberta Leite de Souza (1); José Lucas Soares Ferreira (1); Joyce Natielle Miranda Cavalcante (1); Daniele de Souza Siqueira (1); Abrahão Alves de Oliveira Filho(2)

1 Graduandos do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande, campus de Patos/PB e-mail: elaine\_roberta5@hotmail.com e-mail: jlucas\_sf@hotmail.com  
e-mail: joyce\_natielle@hotmail.com e-mail: danieleodonto13@gmail.com

2 Professor adjunto do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande, campus de Patos/PB  
e-mail: abraao.farm@hotmail.com

**Resumo:** O Herpes (HSV) é uma doença infectocontagiosa crônica, por vezes recorrente, causada por dois tipos distintos de vírus: HSV-1 e HSV-2. Seu tratamento consiste na diminuição da sintomatologia e tempo de manifestação e diminuição do seu potencial de transmissão. Entretanto, os efeitos colaterais e os mecanismos de resistência do vírus HSV demonstram a necessidade de obtenção de formas alternativas para seu tratamento. O  $\alpha$ -bisabolol é um sesquiterpeno, monocíclico, lipofílico e de baixo peso molecular, volátil, da classe dos bisabolanos. Sua principal fonte de extração é a partir da destilação direta do óleo essencial da *Matricaria chamomilla*, que apresenta um elevado potencial antimicrobiano e anti-inflamatório. O objetivo do trabalho foi avaliar, *in silico*, o potencial antiviral do  $\alpha$ -bisabolol contra os vírus Picornavirus, Rinovirus, Citomegalovirus e HSV, sendo este último, o principal foco do trabalho. Para isso, utilizou-se o software PASS online para avaliar o potencial biológico da molécula de  $\alpha$ -bisabolol sendo as informações químicas colhidas no site <http://www.chemspider.com>. Como resultados, obteve-se que o  $\alpha$ -bisabolol apresentou uma probabilidade de ser ativa para sua atividade antiviral contra o Citomegalovírus (Pa = 0,303 e Pi = 0,028), Picornavirus (Pa = 0,360 e Pi = 0,147) e Rinovírus (Pa = 0,664 e Pi = 0,004). Particularmente sobre o HSV a probabilidade de ser ativo foi superior a probabilidade de ser inativo (Pa = 0,0351 e Pi = 0,060). Conclui-se que o  $\alpha$ -bisabolol apresenta uma potente atividade antiviral contra os vírus estudados podendo ser utilizado como opção terapêutica para tratamento de doenças causadas por esses vírus.

**Palavras-chave:** Alfa-bisabolol, Fitoterapia, Vírus, Herpes.

### Introdução

O Herpes (HSV) é uma doença infectocontagiosa crônica, por vezes recorrente, causada por dois tipos distintos de vírus HSV: HSV-1, Herpes extragenital que manifesta-se clinicamente na região orofacial; e o HSV-2, Herpes perigenital, que manifesta-se principalmente na região genital e perigenital (LUIPI, 2000). Como características biológicas desses vírus, têm-se a sua capacidade de causar diferentes tipos de doenças, a de estabelecer infecções latentes ou persistentes por toda a vida dos hospedeiros e sua capacidade de reativação

de lesões que podem se localizar no sítio da infecção primária inicial ou próxima a ele (LAZARINNI et al, 2008).

Entre suas características morfofenéticas, o Herpes apresenta um ciclo reprodutivo curto, rápido crescimento em cultura de células e causa visíveis alterações morfológicas nas células infectadas (LUPI et al, 2000).

O HSV é presente na natureza e tem como hospedeiro, unicamente, o homem (LUPI, 2000). Dados da Organização Mundial da Saúde - OMS publicados no ano 2015 apontam que mais de 3,7 bilhões de pessoas com menos de 50 anos, ou 67% da população está infectada com o HSV-1. O HSV tem como principal característica biológica a capacidade de latência no tecido nervoso (gânglios sensitivos), transformando o portador do HSV em um potencial propagador da doença durante os períodos de reativação da doença e da viremia (SILVA et al, 2000).

Sua principal forma de diagnóstico se dá através do exame clínico que deve incluir toda a região genital, perigenital e perianal do paciente (principalmente o tipo HSV-2), mucosa oral, como lábios, gengiva e região da face (principalmente o tipo HSV-1). As lesões podem apresentar-se em diferentes fases evolutivas como máculas eritematosas e vesículas agrupadas, erosões, crosta e reparação. Exames laboratoriais devem ser solicitados, como o isolamento viral, considerado como método padrão de diagnóstico de HSV (LUPI et al, 2000; VARELLA et al, 2005, NÚÑEZ et al., 2013; GARCEZ et al., 2012;).

O tratamento do HSV consiste na diminuição da sintomatologia e tempo de manifestação, diminuição do potencial de transmissão. Tais medicamentos, objetivam diminuir a taxa de replicação do vírus, dando, assim, mais tempo para o sistema imunológico reagir. Entretanto, os efeitos colaterais de tais medicamentos como exantema, alterações gastrointestinais, cefaleia; psicose e coma (Aciclovir), e seu potencial oncogênico (famciclovir) e os mecanismos de resistência do vírus, relatados por Chatis et al (1992), entre eles a redução ou ausência da enzima timidina quinase, enzima responsável por catalisar os medicamentos incapacitando a fosforilação do aciclovir, servem de alerta para sua utilização e ressaltam a necessidade de métodos alternativos para seu tratamento.

Assim, recentemente se deu o uso de outras técnicas de tratamento, as chamadas práticas alternativas, sendo distinguida pela utilização de meios não tão tradicionais, entre os quais incluem os fitoterápicos e plantas medicinais (CASARIN; HECK; SCHWARTZ, 2005). Trabalhos como o de Saigg e Silva (2009) fundamentam que a utilização de plantas medicinais,

que são ricas em substâncias biologicamente ativas, são capazes de estimular reações metabólicas ou fisiológicas evidenciando os terpenos, os flavonoides, as catequinas, os polifenóis e os alcaloides, que contribuem para a prevenção e o tratamento de diversas doenças.

Os terpenos compreendem a mais extensa e importante classe de substâncias derivadas de plantas, fungos e organismos marinhos. Essa classe secundária deriva-se do Mevalonato e Isopentilino Pirofosfato compostos preponderantes e responsáveis pela volatilidade das plantas aromáticas (NIEDERBACHER 2015). Os compostos terpenicos classificam-se acordo com a sua unidade de isopreno (5C), monoterpenos (10C), sesquiterpenos (15C); diterpenos (20C); sesterpenos (25C); triterpenos (30C); tetraterpenos (40C) e polisoprenóides (nC) sendo os monoterpenos e os sesquiterpenos os constituintes de maior abundância (MURAKAMI et al., 2004).

O  $\alpha$ -bisabolol é um álcool sesquiterpeno, monocíclico, lipofílico e de baixo peso molecular, volátil, da classe dos bisabolanos. Sua principal fonte de extração é a partir da destilação direta do óleo essencial da *Matricaria chamomilla*, sendo o mais utilizado comercialmente e que pode conter até 50% de  $\alpha$ -bisabolol (BRUNKE et al, 1985), entretanto podendo ser encontrado também nas espécies dos gêneros vegetais *Peperomia* e *Vanillosmopsis* (REYNOLDS, 1996; VICHENEWSKI, et al., 1989; de LIRA et al., 2009 apud FERNADES, 2015). Estudos recentes demonstram que o  $\alpha$ -bisabolol possui uma elevada atividade farmacológica antimicrobiana, anti-inflamatória e antioxidante (ROCHA et al, 2015)

Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar através do estudo *in silico*, o potencial antiviral do sesquiterpeno  $\alpha$ -bisabolol contra os vírus: Citomagalovirus, Rinovirus, Picornavirus e Herpes, sendo este último, o principal foco do trabalho.

## **Metodologia**

Para a realização dos estudos *in silico*, todas as informações químicas (estrutura química da molécula, massa molecular, polaridade, CAS-number) do terpeno utilizado ( $\alpha$ bisabolol) foram obtidas no site <http://www.chemspider.com/>. A Previsão do espectro de atividade para substâncias (PASS) online (<http://www.way2drug.com/PASSOnline/>), 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 ( $\alpha$ -bisabolol), 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

Os terpenos são derivados do metabolismo secundário das plantas. Dentro dessa classificação estão os sesquiterpenos caracterizados por serem formados por três unidades de isopreno contendo, cada uma, um esqueleto com cinco carbonos (BREITMAIER, 2006) e possuindo uma série de propriedades biológicas que incluem seu potencial anticancerígeno, anti-inflamatório e antioxidante (SANTOS et al, 2015; MAURYA et al.,2014; FRIKECHE et al, 2015). Os resultados obtidos acerca da probabilidade do  $\alpha$ -bisabolol ser ativo quanto a atividade farmacológica antiviral e seu potencial de ação contra vírus específicos, entre eles o vírus Herpes estão descritas na tabela abaixo:

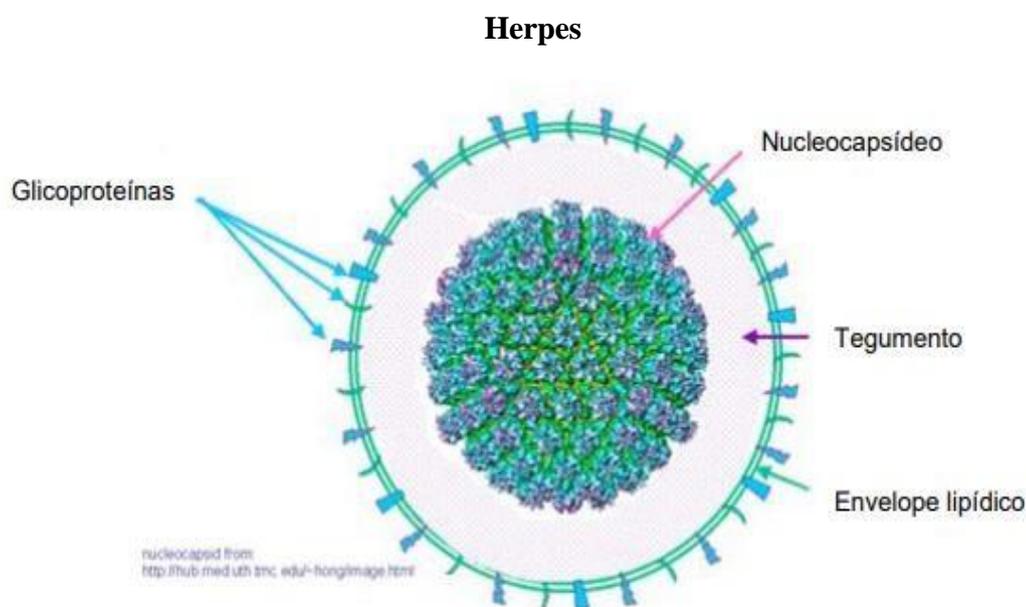
**TABELA 1** – Atividade farmacológica antiviral *in silico* do  $\alpha$ -bisabolol.

Atividade Farmacológica (Antiviral)	Probabilidade de ser Ativo (PA)	Probabilidade de ser Inativo (PI)
CMV	<b>0,303</b>	<b>0,028</b>
Herpes	<b>0,351</b>	<b>0,060</b>
Picornavirus	<b>0,360</b>	<b>0,147</b>
Rinovirus	<b>0,664</b>	<b>0,004</b>

O estudo *in silico* demonstrou que o  $\alpha$ -bisabolol apresenta um importante efeito antiviral para o Citomegalovírus, Picornavirus e Rinovírus, comprovado pela sua Probabilidade de ser “ativo” ser mais elevada que a sua Probabilidade de ser “inativo”. Particularmente sobre sua probabilidade de ser ativo para o vírus Herpes, observa-se que a probabilidade de ser ativa ( $P_a = 0,351$ ) é superior à sua probabilidade ser inativa ( $P_i = 0,060$ ).

### Discussão

O HSV é um DNA-vírus, termolábil, sensível ao formaldeído, éter e fenol, sendo parcialmente inativado pela radiação ultravioleta, entretanto, que resiste ao resfriamento. Apresenta grandes dimensões (150-250 nm) e tem como constituintes básicos: a membrana lipídica mais externa, o capsídeo icosaédrico que envolve a estrutura helicoidal de DNA em dupla hélice circundada por uma substância amorfa (FIGURA 1). O vírus herpes pertence à família *Hesperviridae*, subfamília *Alphaherpesvirinae*, gênero *Simplexvirus*, tipos 1 e 2, que tem a capacidade de acometer uma grande variedade de hospedeiros (LUPU et al, 2000; MEIER et al, 1992).



**FIGURA 1:** Estrutura do vírus Herpes.

(Adaptado de: <http://en.citizendium.org/images/8/83/Dna15.jpg>)

Suas formas mais comuns são HSV-1, manifestando-se clinicamente, e mais frequentemente, na região de boca e face e HSV-2 manifestando-se clinicamente, e mais frequentemente, na região genital (NEVILLE et al, 2009).

O HSV-1 e o HSV-2 caracterizam-se clinicamente pelo aparecimento de múltiplas vesículas, em geral agrupadas na mucosa, geralmente maiores e superficiais, que se rompem rapidamente, formando úlceras que podem se aglutinar. Essas lesões ulcerosas são circunscritas por um halo eritematoso recobertas que são revestidos por uma membrana acinzentada (NEVILLE et al, 2009; NÚÑEZ et al., 2013).

O tratamento para o HSV utiliza medicamentos com potencial de reduzir a sintomatologia e diminuir a transmissão. Entre os medicamentos indicados, encontra-se os antivirais aciclovir, famciclovir e valaciclovir que apresentam eficácia no tratamento das infecções primárias e recorrentes do Herpes Simples (CERVIC et al, 2008). Lima Jr. & Dimenstein (2006) ressaltam que o programa de Plantas Medicinais e Fitoterápicos da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares do SUS tenta estimular os profissionais da área de saúde a adoção de práticas terapêuticas utilizando plantas medicinais, orientando a população sobre a utilização dessas substâncias, seus efeitos, contraindicações e riscos.

Um estudo realizado por Koch et al (2008), avaliou o potencial antiviral dos óleos essenciais de anis, hissopo, tomilho, gengibre, camomila e sândalo para avaliar seu potencial efeito inibitório contra o vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2) em diferentes estágios da doença, através da análise *in vitro* em células RC-37 usando um ensaio de redução de placa. Os dados obtidos acerca de tal potencial virucida, do óleo essencial de camomila, principal fonte de  $\alpha$ -bisabolol, demonstraram que: (1) a concentração inibitória mínima da camomila foi de 0,003%, demonstrando potencial atividade virucida; (2) na fase de pré-tratamento o óleo essencial de camomila apresentou uma redução significativa de infectividade, sendo tal redução de 65%; (3) o efeito virucida dos óleos essenciais estudados são mais eficazes quando exercidos antes da adsorção do HSV às células hospedeiras.

## **Conclusões**

Com base nos dados obtidos no presente estudo observa-se que o estudo *in silico* do  $\alpha$ -bisabolol demonstrou uma potente atividade antiviral contra vários tipos de vírus, entre eles o vírus da Herpes. Tal resultado demonstra que o  $\alpha$ -bisabolol, que está presente em várias plantas

aromáticas, pode ser utilizado como opção terapêutica para o tratamento de doenças causadas por esses vírus.

## Referências

BRUNKE, E.J., HAMMAERSCHMIDT, F. J. (1985). Constituents of the essential oil of *Salvia stenophylla*- first identification of the (?) $\alpha$ -bisabolol in nature. In Svendsen A.B., Scheffer J.J.C. (eds) Essential oils and aromatic plants. MartinusNijhoff/Dr. Junk W Publishers, Dordrecht, p37-43 (1985).

CASARIN, S. T.; HECK, R. M.; SCHWARTZ, E. O uso de práticas terapêuticas alternativas, sob a ótica do paciente oncológico e sua família. *Fam. Saúde Desenv.*, v. 7, n. 1, p. 24-31, 200

CERNIK, C.; GALLINA, K.; BRODELL, R. T. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med* 2008; 168:1137.

CHATIS, P. A.; CRUMPACKER CS. Minireview: Resistance of herpes viruses to antiviral drogas. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1589.

COSTARELI, A.; MALAVOLTA, M.; GIACCONI, R.; CIPRIANO, C.; GASPARINI, N.; TESEI, S.; PIERPAOLI, S.; ORLANDO, F.; SUZUKI, H.; PERBELLINI, L.; PIACENZA, F.; EMANUELLI, M.; MOCCHEGIANI, E. In Vivo Effect of  $\alpha$ -Bisabolol, a Nontoxic Sesquiterpene Alcohol, on the Induction of Spontaneous Mammary Tumors in HER-2/neu Transgenic Mice. : *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, Volume 18, Number 9, 2009, pp. 409-418(10). DOI: <https://doi.org/10.3727/096504010X12671222663557>.

FERNANDES, M. Y. S. D. Efeito neuroprotetor do  $\alpha$ -bisabolol em camundongos submetidos á isquemia cerebral focal permanente. 2015. 111 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.

GARCEZ, A. S.; RIBEIRO, M. S.; NÚÑEZ, S. C. Laser de Baixa Potência: Princípios Básicos e Aplicações Clínicas na Odontologia. *Terapia Laser de Baixa Potência em Lesões Orais / Herpes*. Rio de Janeiro: Elsevier. p. 96- 98, 2012.

LAZARINI, Paulo Roberto et al . Pesquisa do vírus herpes simples na saliva de pacientes com paralisia facial periférica de Bell. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* São Paulo, v. 72, n.1, p.7 11, fev. 2006. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003472992006000100002&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003472992006000100002&lng=pt&nrm=iso). acessos em 28 mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S003472992006000100002>.

LOOKER, K. J.; MAGARET, A. S.; MAY, M. T.; TURNER, K. M. E.; VICKERMAN, P.; GOTTLIEB, S. L.; NEWMAN, L. M. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. Plos One. Published: October 28, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140765>.

LUPI, O. Herpes Simples. An Bras Dermatol 2000; 75(3):261-77.

LUPI, O.; PEREIRA, J. R. A. C. Herpes Simples. In: LUPI, O.; SILVA, A.G.; PEREIRA, J. R. AC. Herpes: Clínica, Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.

MURAKAMY, A., TANAKA, T., LEE, J-Y., SURH, Y-J., KIM, H. W., KAWABATA, K., NAKAMURA, Y., JIWAJINDA, S., OHIGASHI, H. Zerumbone, a sequiterpenein subtropical ginger, suppresses skintumor initiation and promotion stages in ICP mice. Int. J Cancer, v.110, p481-490, 200

NEVILLE, B.W.; DAMM, D.D.; ALLEN, C.M.; BOUQUOT, J.E. Patologia Oral e Maxilofacial. Trad.3a Ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

NÚÑEZ, S. C.; RIBEIRO, M. S.; GARCEZ, A. S. PDT – Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana na Odontologia. Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana / Aplicação Clínica em Herpes Labial. Rio de Janeiro: Elsevier. p. 249-257, 2013.

ROCHA, N. F. M. Estudo do efeito do alfa-bisabolol em modelos de animais de nocicepção, inflamação e ulcera gástrica em camundongos. 2009. 133f  
Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

SILVA, A. G. Diagnóstico dos Herpesvírus Humanos. In: LUPI O, SILVA AG, PEREIRA JR. AC. Herpes: Clínica, Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.

SRINIVAS, N.; SANDEEP, K. S.; ANUSHA, Y.; DEVENDRA, B. N. In Vitro Cytotoxic Evaluation and Detoxification of Monocrotaline (Mct) Alkaloid: An In Silico Approach. Int. Inv. J. Biochem. Bioinform., v.2, n.3, p.20-29, 2014.

VARELLA, R. B.; PIRES, I. L.; SARAIVA, C. A.; GUIMARÃES, A. C. C.; GUIMARÃES, M. A. A. M. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus herpes simples (HSV) em pacientes transplantados e não-transplantados. J Bras Patol Med Lab 2005; 41(4).