

Atividades terapêuticas do isopulegol relacionadas à Odontologia: estudo *in silico*
Therapeutic activities of isopulegol related to Dentistry: *in silico* study
Actividades terapêuticas del isopulegol relacionadas com la Odontología: estudio *in silico*

Recebido: 24/05/2020 | Revisado: 27/05/2020 | Aceito: 28/05/2020 | Publicado: 16/06/2020

Julliany Taverny Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7600-4321>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: jutaverny@gmail.com

Ana Karina Almeida Rolim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6910-2898>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: k_rolim19@hotmail.com

Letícia Ataíde Delgado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4602-7033>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: leticia_ataide@icloud.com

Pedro Henrique de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4596-4973>

Universidade Católica Dom Bosco, Brasil

E-mail: odontologiacomph@gmail.com

Randerson Matheus Moura da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9454-1531>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: randersonmth@gmail.com

Carlus Alberto Oliveira dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5988-1186>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: carlusalberto94@gmail.com

Diego Filipe Bezerra Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6721-0745>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: diegofilipeb@gmail.com

José Henrique de Araújo Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7428-6190>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: henrique_araujo1992@hotmail.com

Smyrna Luiza Ximenes de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2271-9916>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: smyrnasouza@hotmail.com

Fernanda de Araújo Trigueiro Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5590-3085>

Centro Universitário de João Pessoa, Brasil

E-mail: fe_trigueiro@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Descrever as atividades terapêuticas do monoterpeno (-)- isopulegol aplicadas à odontologia por meio de estudo *in silico*. **Métodos:** Para a realização do estudo no modelo *in silico*, foi utilizado o software de Previsão do espectro de atividade para substâncias (PASS) online que fornece a probabilidade de ser ativo (Pa) e a probabilidade de ser inativo (Pb) do composto em estudo. As atividades apresentadas pelo software foram apuradas para esta pesquisa segundo o critério de: probabilidade de ser ativo maior que 0,5, com desempenho significativo na odontologia. **Resultados:** Foram encontradas oito atividades terapêuticas com índices satisfatórios voltados para a odontologia, onde algumas dessas atividades já apresentam estudos comprovando sua eficácia. **Conclusões:** Conclui-se que o composto isopulegol apresenta potencial terapêutico principalmente como protetor mucomembranoso, anti-inflamatório, antiparasitário e antifúngico, sendo necessário outras pesquisas como estudos *in vitro* e *in vivo* para melhor esclarecimento do composto e de seus respectivos mecanismos de ação.

Palavras-chave: Monoterpenos; Fitoterapia; Odontologia.

Abstract

Objective: To describe the therapeutic activities of monoterpene (-)- isopulegol applied to dentistry through an *in silico* study. **Methods:** To conduct the study in the *in silico* model, the software for Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) was used online, which provides the probability of being active (Pa) and the probability of being inactive (Pb) of the compound in question. The activities presented by the software were determined for this research according to the criterion: probability of being active greater than 0.5, with significant performance in dentistry. **Results:** Eight therapeutic activities with satisfactory indices for dentistry were found, where some of these activities already have studies proving their effectiveness. **Conclusions:** It is concluded that the compound isopulegol has therapeutic potential mainly as a mucomembranous, anti-inflammatory, antiparasitic and antifungal agent, requiring further research such as *in vitro* and *in vivo* studies to better clarify the compound and its respective mechanisms of action.

Keywords: Monoterpenes; Phytotherapy; Dentistry.

Resumen

Objetivo: Describir las actividades terapéuticas del monoterpeno (-)- isopulegol aplicado a la odontología a través de un estudio *in silico*. **Métodos:** Para llevar a cabo el estudio en el modelo *in silico*, se utilizó en línea el software para la Especificación de actividad del espectro para sustancias (PASS), que proporciona la probabilidad de estar activo (Pa) y la probabilidad de estar inactivo (Pb) del compuesto en cuestión. Las actividades presentadas por el software se determinaron para esta investigación de acuerdo con el criterio: probabilidad de estar activo mayor a 0.5, con un desempeño significativo en odontología. **Resultados:** Se encontraron ocho actividades terapéuticas con índices satisfactorios para la odontología, donde algunas de estas actividades ya tienen estudios que prueban su efectividad. **Conclusiones:** Se concluye que el compuesto isopulegol tiene potencial terapéutico principalmente como un agente mucomembranoso, antiinflamatorio, antiparasitario y antifúngico, que requiere más investigación como estudios *in vitro* e *in vivo* para aclarar mejor el compuesto y sus respectivos mecanismos de acción.

Palabras clave: Monoterpenos; Fitoterapia; Odontología.

1. Introdução

A utilização de medicamentos fitoterápicos para o tratamento de enfermidades atualmente representa um método alternativo bastante utilizado. Apesar da evolução do conhecimento científico e da disponibilidade dos medicamentos alopáticos, as plantas medicinais se tornaram atrativas devido ao seu baixo valor de mercado em comparação ao dos medicamentos sintéticos (Vasconcelos *et al.*, 2010).

O efeito farmacológico que os extratos vegetais apresentam é oriundo do seu próprio metabolismo. Essas substâncias biossintetizadas são denominados metabólitos secundários e são resultantes de uma mistura eficaz de substâncias ativas, parcialmente ativas e inativas, as quais possuem fins terapêuticos para enfermidades (Ferreira & Pinto; 2010).

Dentre os metabólitos secundários encontra-se os terpenóides, uma classe constituída predominantemente por óleos essenciais de plantas encontrados em estruturas como folhas, raízes, caules, partes florais e frutos. Os terpenos, por sua vez, abrangem uma grande variedade de compostos pertencentes a diferentes classes químicas, como os monoterpenóides, constituídos por dez unidades de carbonos (Sangwan *et al.*, 2001).

Diversos estudos demonstraram que os monoterpenos podem apresentar propriedades terapêuticas com numerosas finalidades incluindo atividades antifúngica (Caldas *et al.*, 2016; Felipe *et al.*, 2018), antitumoral (Sobral *et al.*, 2014), antiinflamatório (Vasconcelos *et al.*, 2012), antibacteriana (Maede *et al.*, 2013) ansiolítico (Moreira *et al.*, 2014), antidiarreico (Negreiros *et al.*, 2018), analgésico (Benedito *et al.*, 2017).

O isopulegol (p-ment-8-en-3-ol) de fórmula química C₁₀H₁₈O é um monoterpeno alcoólico, 3-oxigenado, da família do p-mentano (Bhatia *et al.*, 2008) presente nos óleos essenciais de uma ampla variedade de plantas como: *Corymbia citriodora* (Vernin *et al.*, 2004), *Eucalyptus citriodora* pertencentes à família Myrtaceae (Rajeswara *et al.*, 2003), *Zanthoxylum schinifolium* pertencente à família Rutaceae (Paik *et al.*, 2005) e *Melissa officinalis* L. pertence à família Lamiaceae (Bounihi *et al.*, 2013).

Apesar do uso de fitoterápicos ser comum na medicina popular no Brasil, o emprego deles na Odontologia foi reconhecido apenas em 2008, na qual foi regulamentada como prática integrativa e complementar à saúde bucal pelo Conselho Federal de Odontologia, pela Resolução nº 082/2008 (Conselho Federal De Odontologia, 2008). Embora o emprego dos medicamentos fitoterápicos ser escasso entre os cirurgiões-dentistas, fato atrelado a falta de preparo dos profissionais ainda na graduação (Lima Júnior, 2006; Evangelista *et al.*, 2013; Farias *et al.*, 2014), muitos estudos apontam espécies que exibem potencial (Oliveira *et al.*,

2007) para grande parte das afecções mais comuns da cavidade oral (Scheffelmeier *et al.*, 2018; Bohneberger *et al.*, 2019).

O objetivo do estudo é obter as atividades terapêuticas do monoterpene (-)- isopulegol com maiores probabilidades de serem ativas e passíveis de serem empregadas na área odontológica, utilizando uma análise *in silico*, obtendo assim as características biológicas do composto químico em um intervalo de tempo menor e com custo reduzido, antes que sejam realizados estudos consecutivos como *in vitro* e *in vivo*.

2. Metodologia

A pesquisa apresentada é caracterizada como um estudo *in silico*, este definido como uma via de avaliação que permite observar com antecedência o potencial terapêutico de determinada substância (Caldas *et al.*, 2016), antes que sejam realizados estudos *in vitro* e *in vivo*, com a finalidade de melhor prever as etapas necessárias e gerar inferências sobre o curso dos estudos subsequentes.

A realização do teste *in silico* foi durante o mês de março de 2020 utilizando o software: Previsão do espectro de atividade para substâncias (PASS) online, através do link (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>), que fornece previsões simultâneas das atividades biológicas com base na estrutura dos compostos orgânicos. O programa projeta um potencial biológico geral de uma molécula orgânica *in silico* sobre o organismo humano. Os dados fornecidos por este software apresentam duas interfaces: a probabilidade "de ser ativo" (Pa) e a probabilidade de "estar inativo" (Pb), estabelecendo a categorização do composto como pertencente às subclasses de compostos ativos ou inativos, respectivamente (Srinivas *et al.*, 2014).

Após a análise do composto químico isopulegol no software supracitado foram eleitos para esse estudo aquelas atividades que apresentavam Pa maior que 0,5, representando a probabilidade de ser ativo maior que 50%, com probabilidade de ser ativo maior que a probabilidade de ser inativa, e desempenho relevante na odontologia.

3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 mostra os resultados obtidos através da análise do composto isopulegol (ISO), demonstrou uma alta probabilidade de possuir efeito antifúngico, anti-inflamatório,

antiparasitário, antinociceptivo, dentre outras atuações, sendo alguns sujeito a comparação com outros estudos do tema.

Tabela 1: Atividades terapêuticas com probabilidade de ser ativo e probabilidade de ser inativo.

Atividade terapêutica	Probabilidade de ser ativo (PA)	Probabilidade de ser inativo (PB)
Protetor mucomembranoso	0,748	0,036
Anti-inflamatório	0,690	0,017
Antiparasitário	0,655	0,007
Antifúngico	0,606	0,018
Vasodilatador periférico	0,587	0,024
Relaxante muscular	0,530	0,012
Inibidor de myc	0,528	0,010
Antinociceptivo	0,526	0,024

Fonte: Dados extraídos do software PASS online.

O resultado obtido para a atividade de proteção mucomembranosa entra em concordância com o estudo realizado por Silva (2009), que avaliou os efeitos centrais e gastroprotetores do isopulegol em camundongos. A pesquisa demonstrou que o composto químico manifestou um considerável efeito gastroprotetor em ambos os modelos de úlcera gástrica induzida por etanol e indometacina. O autor sugere que as atividades apresentadas sejam mediadas, pelo menos em parte, por prostaglandinas endógenas, envolvendo canais de potássio sensíveis a adenosina trifosfato, e propriedades antioxidantes.

Esse estudo apresenta concordância com o trabalho realizado por Próspero (2016), cujo objetivo foi avaliar o efeito antinociceptivo e anti-inflamatório do isopulegol e os possíveis mecanismos de ação envolvidos nos efeitos observados em roedores. Os resultados demonstraram que o isopulegol apresentou atividade antinociceptiva, utilizando o teste de

formalina, e em modelos de inflamação apresentou efeito antiedematogênico, exibindo ainda atividade anti-inflamatória pela inibição de mediadores inflamatórios como histamina, serotonina e prostaglandina E2. As ações, anti-inflamatória e anti-hiperalgésica parecem estar relacionadas com a inibição da produção ou liberação de mediadores pró-inflamatórios e da migração de leucócitos.

De acordo com Lodo *et al.*, (2010), dentre os patógenos com maior taxa de contaminação entre os seres humanos encontram-se os parasitas intestinais, sendo as helmintíases e protozooses as doenças mais comuns no cenário epidemiológico mundial. Segundo Melo *et al.*, (2017), que realizou uma revisão sistemática de quais espécies vegetais são usadas por diferentes comunidades do mundo para o tratamento de parasitoses, resultou em 67 espécies citadas de forma que *Azadirachta indica*, *Euphorbia abyssinica* JF e *Mangifera indica* L. foram as que apresentaram maior uso pela população. Dentre as doenças causadas por parasitoses a *Leishmania* apresenta manifestação oral caracterizada por lesões únicas sendo pápula ou nódulo eritematoso elevado com um centro ulcerado rebaixado, dependendo da espécie de *Leishmania* e do estado imune do hospedeiro humano (Neville *et al.*, 2016).

Os números encontrados para atividade antifúngica no presente estudo corroboram com a análise descrita por Alves (2017), que avaliou a atividade antifúngica dos óleos essenciais *Myrcia lundiana* através de ensaio por contato com base na inibição do crescimento micelial contra o fungo, utilizando culturas puras de três fungos. O óleo essencial de três quimiotipos de *Myrcia lundiana* apresentaram atividade antifúngica sobre os fungos *Fusarium pallidoroseum*, *Fusarium solani* e *Colletotrichum musae*, destacando-se os quimiotipos representados pelos compostos majoritários isopulegol e citral. Através da pesquisa descrita foi possível afirmar que o composto isopulegol, em particular, apresenta capacidade fungicida para o fungo testado, e ainda sugeriu que o óleo essencial pode ser usado como uma opção de controle em cultivos orgânicos ou em sistemas de manejo integrado.

Isolado dos óleos essenciais de *Zanthoxylum schinifolium* Sieb. & Zucc. (Rutaceae) e *Eucalyptus citriodora* Hook (Myrtaceae), e analisado por Do Amaral *et al.* (2007), o isopulegol apresentou efeitos ansiolíticos, sem que houvesse atividade sedativa ou relaxante muscular, exibindo assim, menores efeitos adversos em comparação aos benzodiazepínicos tradicionais. O isopulegol foi testado no trabalho citado em modelos comportamentais animais de ansiedade como a arena do campo aberto, o labirinto em cruz elevado (LCE) e a plataforma de *hole board*. Os resultados indicaram que o isopulegol tornou maior o número

de entradas dos ratos e seus períodos de permanência no teste do LCE, sem alterar a atividade locomotora geral no teste do campo aberto. Do mesmo modo, ampliou o número de entradas, ou o comportamento exploratório dos orifícios no teste *hole board*.

O composto ainda apresentou possibilidade de promover inibição do gene MYC, sendo este um grande oncogene, que estima-se contribuir para o surgimento de ao menos 75% dos cânceres humanos (Kalkat *et al.*, 2017). O MYC demonstrou ser o impulsor de muitos tipos diferentes de câncer, logo sua inibição pode apresentar grande potencial terapêutico no tratamento dos cânceres (Li *et al.*, 2014).

O composto ISO ainda apresentou probabilidade de ser ativo para o efeito de vasodilatação periférica. Tal efeito é abordado mais conhecidamente na ação de todos os anestésicos locais, com exceção da cocaína, provocando o relaxamento da musculatura lisa das paredes dos vasos sanguíneos, gerando um aumento do fluxo sanguíneo, elevando a velocidade de absorção da substância (Malamed, 2005). Por essa razão tornou-se importante a adição de vasoconstritores em soluções anestésicas, visando a absorção lenta do sal anestésico, e assim reduzir sua toxicidade e aumentar o efeito anestésico com uma menor quantidade de solução (Coura, Mariano & Santana, 2000).

4. Considerações Finais

Diante dos resultados apresentados, observamos um potencial terapêutico do isopulegol, principalmente como protetor mucomembranoso, anti-inflamatório, antiparasitário e antifúngico. No entanto, sendo este um estudo inicial, reforça-se a necessidade de pesquisas adicionais que venham a contribuir para melhor elucidação das atividades terapêuticas do composto e de seus respectivos mecanismos de ação.

Referências

Alves, M. F. (2017). Estudo fitoquímico, genético e atividade antifúngica do óleo essencial de *Myrcia lundiana* Kiaersk. Tese de doutorado, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil.

Benedito R. B., et al. (2017). Perillyl Alcohol: Antinociceptive Effects and Histopathological Analysis in Rodent Brains. *Natural Product Communications*, 12(9), 1934578X1701200.

Bhatia, S. P, McGinty, D., Letizia, C. S & Api, A. M. (2008). Revisão de material de fragrância em isopulegol. *Toxicologia alimentar e química*, 46 (11), S185-S189.

Bohneberger, G., Machado, M. A., Debiasi, M. M., Dirschnabel, A. J., & de Oliveira Ramos, G. (2019). Phytotherapy in dentistry, when can we use them? *Brazilian Journal of Health Review*, 2(4), 3504-3517.

Bounihi, A., Hajjaj, G., Alnamer, R., Cherrah, Y., & Zellou, A. (2013). In vivo potential anti-inflammatory activity of *Melissa officinalis* L. essential oil. *Advances in pharmacological sciences*, 2013.

Caldas, C. P. M., Sousa, J. P., Lima Pérez, A. L. A., Santos, J. M. C. G., Oliveira, H. M. B. F., Oliveira Filho, A. A., & Edeltrudes de Oliveira, L. I. M. A. (2016). Atividade antifúngica in silico e in vitro do monoterpenocitral. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 14(2), 905-912.

Conselho Federal de Odontologia. Resolução CFO-82/2008. Reconhece e regulamenta o uso pelo cirurgião-dentista de práticas integrativas e complementares à saúde bucal. Rio de Janeiro, 2008.

Coura, G., Mariano, R. C., & Santana, S. I. (2000). Análise comparativa do efeito anestésico da lidocaína 2% e da prilocaína 3%. *BCI*, 7(27), 46-53.

do Amaral, J. F., Silva, M. I. G., de Aquino Neto, M. R., Neto, P. F. T., Moura, B. A., de Sousa, D. P., ... & de Sousa, F. C. F. (2007). Central nervous system activity of acute administration of isopulegol in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 88(2), 141-147.

dos Santos Negreiros, P., da Costa, DS, da Silva, VG, de Carvalho Lima, IB, Nunes, DB, de Melo Sousa, FB, ... & Oliveira, RDCM (2019). Atividade antidiarreica do α -terpineol em camundongos. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110, 631-640.

Evangelista, S. S., Sampaio, F. C., Parente, R. C., & Bandeira, M. F. C. L. (2013). Fitoterápicos na odontologia: estudo etnobotânico na cidade de Manaus. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 15(4), 513-519.

Farias, A. D. L., Bollella, Â. D. P., Silva, H. K. M., Canuto, M. Í. C., Zambelli, J. D. C., & Freire, M. D. C. M. (2014). Conhecimentos, atitudes e práticas de Cirurgiões-Dentistas de Anápolis-GO sobre a fitoterapia em odontologia. *Revista de Odontologia da UNESP*, 43(5), 319-325.

Felipe, L. D. O., Silva Júnior, W. F. D., Araújo, K. C. D., & Fabrino, D. L. (2018). Lactoferrin, chitosan and Melaleuca alternifolia-natural products that show promise in candidiasis treatment. *Brazilian journal of microbiology*, 49(2), 212-219.

Ferreira, V. F., & Pinto, A. C. (2010). A fitoterapia no mundo atual. *Química Nova*, 33(9), 1829-1829.

Kalkat, M., De Melo, J., Hickman, K. A., Lourenco, C., Redel, C., Resetca, D., ... & Penn, L. Z. (2017). MYC deregulation in primary human cancers. *Genes*, 8(6), 151.

Li, Y., Casey, S. C., & Felsher, D. W. (2014). Inactivation of MYC reverses tumorigenesis. *Journal of internal medicine*, 276(1), 52-60.

Lima Júnior, J.F (2006). Perspectivas dos cirurgiões-dentistas sobre a inserção da fitoterapia na atenção básica de saúde. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil.

Lodo, M., Oliveira, C. G. B., Fonseca, A. L. A., Caputto, L. Z., Packer, M. L. T., Valenti, V. E., & Fonseca, F. L. A. (2010). Prevalência de enteroparasitas na cidade de Bom Jesus dos Perdões. *Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano*, 20, 769-777.

Maede, M., Hamzeh, I., Hossein, D., Majid, A., & Reza, R. K. (2011). Bioactivity of essential oil from *Saturejahortensis* (Laminaceae) against three stored-product insect species. *African Journal of Biotechnology*, 10(34), 6620-6627.

Malamed, S.F (2005). Manual de anestesia local. Rio de Janeiro, 5.ed, Rio de Janeiro:Elsevier. 320p.

Melo, C. R., Lira, A. B., Alves, M. F., & Lima, C. M. B. L. (2017). O uso de plantas medicinais para doenças parasitárias. *Acta Brasiliensis*, 1(1), 28-32.

Moreira, M. R. C., Salvadori, M. G. D. S. S., de Almeida, A. A. C., de Sousa, D. P., Jordán, J., Satyal, P., ... & de Almeida, R. N. (2014). Anxiolytic-like effects and mechanism of (-)-myrtenol: A monoterpene alcohol. *Neuroscienceletters*, 579, 119-124.

Neville, B.W. et al (2016). Patologia oral e maxilofacial. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 912 p.

Oliveira, F. Q., Gobira, B., Guimarães, C., Batista, J., Barreto, M., & Souza, M. (2007). Espécies vegetais indicadas na odontologia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17(3), 466-476.

Paik, S. Y., Koh, K. H., Beak, S. M., Paek, S. H., & Kim, J. A. (2005). The essential oils from *Zanthoxylum schinifolium* pericarp induce apoptosis of HepG2 human hepatoma cells through increased production of reactive oxygen species. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(5), 802-807.

Próspero, D. F. A. (2016). Avaliação do potencial antinociceptivo e anti-inflamatório do isopulegol em roedores. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

Rajeswara Rao, B. R., Kaul, P. N., Syamasundar, K. V., & Ramesh, S. (2003). Comparative composition of decanted and recovered essential oils of *Eucalyptus citriodora* Hook. *Flavour and fragrance journal*, 18(2), 133-135.

Sangwan, N. S., Farooqi, A. H. A., Shabih, F., & Sangwan, R. S. (2001). Regulation of essential oil production in plants. *Plant growth regulation*, 34(1), 3-21.

Scheffelmeier, B. B., Miasato, J. M., & Vieira, B. D. A. A. (2018). Fitoterápicos: uma possibilidade na clínica odontopediátrica. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, 30(1), 77-82.

Silva, M. I. G. (2009). Investigação dos efeitos centrais e gastroprotetores do isopulegol em camundongos. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Julliany Taverny Sousa – 10%
Ana Karina Almeida Rolim – 10%
Letícia Ataíde Delgado – 10%
Pedro Henrique de Araújo – 10%
Randerson Mattheus Moura da Silva – 10%
Carlus Alberto Oliveira dos Santos – 10%
Diego Filipe Bezerra Silva – 10%
José Henrique de Araújo Cruz – 10%
Smyrna Luiza Ximenes de Souza – 10%
Fernanda de Araújo Trigueiro Campos – 10%