

**Avaliação *in silico* da atividade antiprotozoário do monoterpeno ascaridol**

***In silico* evaluation of monoterpene ascaridol's antiprotozoal activity**

**Evaluación *in silico* de la actividad antiprotozoal del ascaridol de monoterpeno**

Recebido: 20/07/2020 | Revisado: 09/08/2020 | Aceito: 10/08/2020 | Publicado: 16/08/2020

**Viton Dyrk Guimarães Fernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4901-7391>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [vdyrk@yahoo.com](mailto:vdyrk@yahoo.com)

**Ana Beatriz Bomfim Gomes Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9069-2386>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [abeatrizbomfim98@gmail.com](mailto:abeatrizbomfim98@gmail.com)

**Fabricio Rennan Silva de Holanda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2795-6219>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [frennan123.silva@gmail.com](mailto:frennan123.silva@gmail.com)

**Vinícius Filgueiras de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2584-3624>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [filgueirasv@gmail.com](mailto:filgueirasv@gmail.com)

**Raline Mendonça dos Anjos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0751-7523>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [raline.anjos@gmail.com](mailto:raline.anjos@gmail.com)

**Maria Angélica Sátyro Gomes Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3329-8360>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [angelicasatyro@hotmail.com](mailto:angelicasatyro@hotmail.com)

**Aleson Pereira de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3430-477X>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [aleson\\_155@hotmail.com](mailto:aleson_155@hotmail.com)

**Abrahão Alves de Oliveira Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7466-9933>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [abrahao.farm@gmail.com](mailto:abrahao.farm@gmail.com)

## **Resumo**

Este trabalho tem como objetivo, analisar *in silico* o potencial antiprotozoário do Ascaridol. Utilizando o software gratuito *PASS online*® para avaliar o potencial biológico da molécula de Ascaridol, onde este software forneceu os valores de (Pa) probabilidade de ser ativo e (Pi) probabilidade de ser inativo do composto em diferentes características farmacológicas. O Ascaridol apresentou uma elevada probabilidade de ser ativo para as propriedades antiprotozoário (PA= 0,790), antiprotozoário Coccidial (PA= 0,476) e antiprotozoário Leishimania (PA= 0,394). Tais resultados corroboram com outros estudos comprovando que este composto presente em várias plantas medicinais possui um grande potencial como agente antiprotozoário, sendo um promissor agente fitoterápico.

**Palavras-chave:** Ascaridol; Antiprotozoário; Fitoterapia.

## **Abstract**

This work aims to analyze *in silico* the antiprotozoal potential of Ascaridol. Using the free software *PASS online*® to evaluate the biological potential of the Ascaridol molecule, where this software provided the values of (Pa) probability of being active and (Pi) probability of being inactive of the compound in different pharmacological characteristics. Ascaridol showed a high probability of being active for the antiprotozoan (Pa= 0,790), Coccidial antiprotozoan (Pa= 0,476) and Leishimania antiprotozoan (Pa= 0,394). Such results corroborate with other studies proving that this compound present in several medicinal plants has great potential as an antiprotozoal agent, being a promising herbal agent.

**Keywords:** Ascaridol; Antiprotozoal; Herbal medicine.

## **Resumen**

Este trabajo tiene como objetivo analizar *in silico* el potencial antiprotozoario del ascaridol. Usando el software gratuito *PASS online*® para evaluar el potencial biológico de la molécula de Ascaridol, donde este software proporcionó los valores de (Pa) probabilidad de estar activo y (Pi) probabilidad de estar inactivo del compuesto en diferentes características farmacológicas. El ascaridol mostró una alta probabilidad de ser activo para el antiprotozo

(Pa= 0,790), el antiprotozoococcidial (Pa= 0,476) y el antiprotozoococcidial (Pa= 0,394). Tales resultados corroboran con otros estudios que prueban que este compuesto presente en varias plantas medicinales tiene un gran potencial como agente antiprotozoario, siendo un agente herbal prometedor.

**Palabras clave:** Ascaridol; Antiprotozoario; Fitoterapia.

## 1. Introdução

As parasitoses constituem importante causa de morbidade e mortalidade em vários países tropicais, sendo endêmicas entre as nações em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças parasitárias atingem milhares de pessoas e estima-se que, a cada quatro pessoas, uma encontra-se infectada. Logo, entre as afecções por parasitas, as protozooses se apresentam de forma prevalente em diversas regiões do Brasil, caracterizando sérios problemas de saúde pública (OMS, 2013; Dantas et al., 2019).

Os protozoários são agentes parasitas responsáveis por causar as chamadas protozooses, os quais são doenças comuns na população como Leishmaniose, Doença de Chagas, Amebíase e Malária. Essas moléstias trazem grandes agravos à sociedade, pois se relacionam com fatores sociais como pobreza e qualidade de vida (Santos & Lima, 2017). Limitações como à falta de saneamento básico, fornecimento de água tratada e dificuldade de acesso ao atendimento médico, propiciam a manutenção das altas prevalências dessas enfermidades, principalmente em regiões menos assistidas por políticas públicas (Viana et al., 2017).

De tal modo, a forma de contaminação das infecções Helmínticas ou cistos de Protozoários se dá por via fecal-oral ou pela penetração de larvas na pele (Brito et al., 2013; Neves, 2011). Portanto, a falta de políticas públicas para implementação de projetos educativos com a participação da população para o controle das infecções torna-se um empecilho para o sucesso na prevenção à contaminação, pois, a profilaxia é uma das medidas que podem ser usadas para mitigar as afecções parasitárias proporcionando melhores condições de saúde (Silva et al., 2019).

A abordagem das parasitoses, de maneira geral, consiste, além do emprego de antiparasitários, em medidas de educação preventiva e de saneamento básico. Em vista da dificuldade de diagnóstico específico das parasitoses, muitas vezes são realizados tratamentos empíricos com mais de uma droga (Cohen, 2005). O tratamento das protozooses intestinais (giardíase e amebíase) tem sido feito com os derivados nitroimidazólicos: metronidazol,

tinidazol ou secnidazol (Andrade et al., 2011). Além dos derivados nitrofuranos e imidazólicos (nifurtimox e benzonidazol, respectivamente), utilizados na Doença de Chagas, e as drogas antimaláricas como as quinolinas: como as formulações de cloroquina, a amodiaquina, a mefloquina e a primaquina (Mendes, Silva & Martins, 2017; Pereira, 2016).

Nos últimos anos, poucos avanços têm sido identificados no desenvolvimento de novos agentes antiparasitários. Além de ser observado o surgimento de novas cepas resistentes a drogas, como o caso da giardíase e o uso do metronidazol (Upcroft & Upcroft, 2001). Deste modo, as plantas medicinais apresentam-se como fonte significativa de novas substâncias químicas que apresentam algum potencial efeito terapêutico, tendo sido usada com sucesso há vários anos por parte da medicina popular. Logo, trata-se de um meio terapêutico que tem como vantagem sobre as drogas sintéticas, o fato de apresentar mínimos efeitos colaterais e reações adversas, além de menor custo e fácil acesso (Uguña, León & Chacha, 2017).

Destarte, as plantas apresentam em sua composição química, diversas substâncias oriundas do seu metabolismo secundário, que são sintetizadas em menor concentração de acordo com necessidade vegetal. Esses compostos exercem funções específicas como, atrativos polinizadores, aromáticos e de proteção natural. As vias biossintéticas derivadas do carbono e sua estrutura química faz destes metabólitos importante ferramenta de valor medicinal e cosmético como, os terpenos, flavanoides e alcaloides que são frequentemente estudados pela indústria farmacêutica (García & Carril, 2009).

Com efeito, os terpenos constituem o maior grupo dos metabólitos secundários derivado dos vegetais (com mais de 40.000 moléculas conhecidas). Dentre esses, destaca-se o Ascaridol, uma substância orgânica de origem natural pertencente à classe dos monoterpenos bicíclicos e que possui uma ponte formada pelo grupo funcional peróxido, comumente encontrado no óleo essencial do boldo do Chile (*Peumus boldus*) e da erva de Santa Maria ou mentruz (*Chenopodium ambrosioides*) (García & Carril, 2009; Azambuja, 2020).

Nesse excerto, vários estudos têm demonstrado bons resultados para diversos potenciais farmacológicos do Ascaridol como, propriedade antifúngica, antibacteriana e antineoplásica (Oliveira et al., 2015). Diante disso, embasado em informações da literatura, este trabalho tem por objetivo avaliar através de um estudo *in silico* o potencial antiprotozoário do monoterpeno Ascaridol presente em variadas plantas medicinais.

## 2. Metodologia

Este estudo se caracteriza como uma pesquisa aplicada, experimental e quantitativa. Segundo Pereira et al., (2019) a pesquisa quantitativa utiliza dados reunidos por meio do uso de medições de valores, a mensuração realizada através de números com suas respectivas unidades. Logo, há necessidade da aplicação deste método para verificação dos resultados encontrados a partir dos objetivos propostos no presente estudo.

### Ensaio *in silico*

#### *Substância-teste*

Para a realização dos ensaios *in silico*, todas as informações químicas (estrutura química da molécula, massa molecular, polaridade, CAS-number) do monoterpene utilizado (Ascaridol) foram obtidas através do site gratuito <http://www.chemspider.com/>.

#### *Testes farmacológicos in silico*

Para avaliação das propriedades do Ascaridol *in silico* foi utilizado o software gratuito Previsão do Espectro de Atividade para Substâncias (*PASS*) *online*<sup>®</sup>, sendo um software projetado para avaliar o potencial biológico geral de uma molécula orgânica *in silico* sobre o organismo humano, em que fornece previsões simultâneas de diversos tipos de atividades biológicas com base na estrutura dos compostos orgânicos. 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 de probabilidade de ativação (Pa) e probabilidade de inativação (Pi), podendo ser acessado pelo endereço: (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>) (Srinivas et al., 2014).

## 3. Resultados e Discussões

Na análise do potencial biológico *in silico* realizado por meio do software Pass Online<sup>®</sup>, o ascaridol apresentou grandes resultados com valores para a probabilidade de ativação (Pa) superiores em relação aos valores da probabilidade de inativação (Pi) para a

atividade antiprotozoário  $P_a = 0,790$ , indicando um grande potencial farmacológico, como pode ser visto na Tabela 1.

**Tabela 1** – Atividade antiprotozoário do ascaridol.

<b><math>P_a</math></b>	<b><math>P_i</math></b>	<b>Atividade antiprotozoário do Ascaridol</b>
0,790	0,055	Antiprotozoário
0,476	0,008	Antiprotozoário (Coccidial)
0,394	0,051	Antiprotozoário (Leishmania)
0,323	0,011	Antiprotozoário (Plasmodium)
0,286	0,080	Antiprotozoário (Amoeba)

Fonte: Autores.

Ademais, a análise revelou bons resultados do monoterpeno ascaridol para probabilidade de ser ativo em propriedades antiparasitárias específicas como, Antiprotozoário (Coccidial)  $P_a = 0,476$ , Antiprotozoário (Leishmania)  $P_a = 0,394$ , antiprotozoário (Plasmodium)  $P_a = 0,323$  e antiprotozoário (Amoeba)  $P_a = 0,286$ . Tais atividades contra variadas espécies de protozoários amplia a gama e potencial antiprotozoário do ascaridol, promovendo maior chance desta molécula ser utilizada como um futuro fitofármaco.

Diante das dificuldades encontradas com as drogas disponíveis no mercado, as quais tem apresentado elevada toxicidade (Bapela, Kaiser & Meyer, 2017) e, em alguns casos, resistência por parte do parasito (Sandjo et al., 2016), pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de encontrar novas alternativas para o tratamento das parasitoses. Nesse contexto, chama-se a atenção para os promissores potenciais do ascaridol como compostos de origem natural, no qual pode apresentar significantes benefícios no futuro.

De acordo com Carvalho (2015) o ascaridol representa cerca de 90% da composição do óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides*, no qual muitos estudos revelaram atividade antiparasitária desta planta, principalmente, devido à presença do ascaridol. Segundo Monzotte et al. (2014), o óleo essencial constituído por metabolitos secundários das folhas de *C. ambrosioides* mostrou resultados positivos para atividade antiprotozoário frente as formas promastigotas do *Leishmania infantum* e *Leishmania amazonensis*, tendo sua eficácia atribuída aos compostos ascaridol, carvacrol, isoascaridol e cariofileno presentes em larga escala na composição do óleo.

Pollack et al. (1990) afirmou que o grupamento peróxido presente no ascaridol de *C. ambrosioides* apresenta ação antimalárica sendo eficaz no controle do parasita *Plasmodium falciparum*. O composto isolado desta planta também apresentou ação antitripanossomíase ocasionando a morte das formas epimastigotas do *Trypanosoma Cruzi*, segundo Kiuchi et al. (2002).

Uma das hipóteses para o mecanismo de ação dos óleos essenciais provenientes das plantas é que, seus componentes possuem caráter lipofílico e dessa maneira, conseguem atravessar a membrana plasmática, interferindo na composição desta. Assim, a permeabilidade da membrana será alterada pela entrada do óleo essencial e a célula do parasito poderá sofrer lise, justificando o efeito de alguns produtos naturais (Hellman, Marchesan & Velasquez, 2018).

Entretanto, estudos realizados por Zavala et al. (2016) avaliaram a toxicidade aguda do extrato de *C. ambrosioides* em dez ratos fêmeas, concluindo que embora o resultado da administração do extrato não produziu mortalidade, foi observado durante as primeiras horas pós-administração sinais de letargia e sonolência aos animais, atribuídos a uma leve toxicidade.

Ademais, segundo Lorenzi e Matos (2008) *C. ambrosioides* está relacionada nos levantamentos da OMS como uma das mais utilizadas entre os remédios tradicionais no mundo inteiro, sendo comumente aplicada no campo da medicina popular como estomáquica, antirreumática, para bronquites, tuberculose e principalmente nas parasitoses (ascaridíase, amebíase, helmintíase e tricomoníase). Além disso, em estudos *in silico* realizados por Ribeiro et al. (2020) o ascaridol apresentou promissores potenciais para as atividades farmacológicas anti-inflamatória e anti-helmíntica, mostrando um amplo espectro de ação biológica prévia deste significativo composto natural. Logo, a presente pesquisa aponta o ascaridol como uma molécula promissora a novos ensaios que melhor elucidem seus mecanismos de defesa contra protozoários.

#### **4. Conclusão**

Em suma, pode se analisar que o monoterpeno ascaridol apresenta-se como um promissor agente fitofármaco com grande potencial de ativação para propriedade biológica antiprotozoário. São necessários mais estudos que abordem o ascaridol como substância ativa para múltiplos potenciais farmacológicos, evidenciando a necessidade da realização de posteriores bioensaios *in vitro* e *in vivo* a fim de elucidar o poder de ação deste composto a

partir de expectativas prévias evidenciadas em estudos *in silico*. Ademais, mostra-se importante a execução de testes que avaliem a toxicidade do ascaridol no fito de avaliar sua segurança e índice terapêutico.

## Referências

Andrade, E. C. D., Leite, I. C., Vieira, M. D. T., Coimbra, E. S., Tibiriçá, S. H. C., & Rodrigues, V. D. O. (2011). Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego da nitazoxanida no tratamento do poliparasitismo intestinal. *Cad Saúde Coletiva*, 19, 139-46.

De Carvalho, T. L. G. S. (2015). Etnofarmacologia e Fisiologia de Plantas Medicinais do Quilombo Tiningú, Santarém, Pará, Brasil. Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Recursos Naturais da Amazônia. Universidade Federal do Oeste do Pará – UFOPA.

Cohen, S. A. (2005). Use of nitazoxanide as a new therapeutic option for persistent diarrhea: a pediatric perspective. *Current medical research and opinion*, 21(7), 999-1004.

Dantas, S. H., Chaves, M. F., de Azevedo Souza, S., Silva, A. B., de Sousa Freitas, F. I., Cavalcante, U. M. B., & Lima, C. M. B. L. (2019). Perfil socioeconômico e qualidade de vida dos pacientes com protozooses intestinais. *Saúde (Santa Maria)*, 45(2).

Ávalos, A., & Pérez-Urria, E. (2009). Metabolismo secundario de plantas. Reduca (Biología). *Serie Fisiología Vegetal*, 2(3), 119-145.

Hellmann, M. A., Marchesan, E. D., & Velasquez, L. G. (2018). Leishmaniasis and medicinal plants: a review. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 22(3), 217-231.

Kiuchi, F., Itano, Y., Uchiyama, N., Honda, G., Tsubouchi, A., Nakajima-Shimada, J., & Aoki, T. (2002). Monoterpene hydroperoxides with trypanocidal activity from *Chenopodium ambrosioides*. *Journal of Natural Products*, 65(4), 509-512.

Lorenzi, H. M., & Matos, F. (2008). FJA Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. *Nova Odessa, São Paulo: Instituto Plantarum*.

Mendes, L. L., Silva, M. S. D., & Martins, A. L. O. (2017). Tratamento da fase crônica da Doença de Chagas: revisão sistemática. *Brazilian Journal of Clinical Analyses*, 49(4), 333-8.

Monzote, L., Pastor, J., Scull, R., & Gille, L. (2014). Antileishmanial activity of essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and its main components against experimental cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice. *Phytomedicine*, 21(8-9), 1048-1052.

Oliveira, A. P., de Araujo, S., de Sousa Lima, E. B., de Souza, L. K. M., Alvarenga, E. M., & Medeiros, J. V. R. (2015). Prospecção Científica e Tecnológica de *Chenopodium ambrosioides*, com ênfase nas atividades farmacológicas. *Cadernos de Prospecção*, 8(4), 804.

Pereira, D. B. (2016). *Estudo de eficácia e segurança de um novo co-blister de cloroquina e primaquina para tratamento de malária por plasmodium vivax não complicada* (Doctoral dissertation).

Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1).

Pollack, Y., Segal, R., & Golenser, J. (1990). Efeito do ascaridol no desenvolvimento in vitro de *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Research*, 76 (7), 570-572.

Ribeiro, A. B. B. G., Fernandes, V. D. G., de Souza Alencar, J. A., Medeiros, J. P., de Souza, L. D. G., de Oliveira, O. L., Holanda, J. K. N., Nunes, L. F., Lira, A. M. S., Cunha, S. M. D., Sousa, A. P. & de Oliveira Filho, A. A. (2020). Avaliação in silico da atividade anti-helmíntica do ascaridol monoterpene. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 9 (7), 757974944.

Ribeiro, A. B. B. G., Fernandes, V. D. G., de Souza, L. D. G., de Souza Alencar, J. A., Medeiros, J. P., Bezerra, V. G. L., Ferreira, A. L., Sousa, A. P. & de Oliveira Filho, A. A. (2020). in silico evaluation of the anti-inflammatory activity of Ascaridol monoterpene. *Research, Society and Development*, 9(7), 590974517.

Santos, L. M., & Lima, N. B. (2017). Análise da abordagem e conhecimento do tema parasitoses causadas por protozoários em escolas públicas do município de Salinas-MG. *Acta Biomedica Brasiliensia*, 8(2), 118-127.

Srinivas, N., Sandeep, K. S., Anusha, Y., & Devendra, B. N. (2014). In vitro cytotoxic evaluation and detoxification of monocrotaline (Mct) alkaloid: an in silico approach. *Int. Inv. J. Biochem. Bioinform*, 2(3), 20-29.

Uguña, K. B. C., León, P. P., & Chacha, A. F. (2017). Efecto antifúngico de diferentes concentraciones del extracto de Uncaria Tomentosa sobre Candida albicans: Estudio in vitro. *Revista Odontología*, 19(2), 30-39.

Upcroft, P., & Upcroft, J. A. (2001). Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clinical microbiology reviews*, 14(1), 150-164.

Viana, M. L., Fialho, N. R., Rocha, S. M. S., Alves, T. C. L. A., da Trindade, R. A., & Melo, A. C. F. L. (2017). Parasitoses intestinais e a inter-relação com os aspectos socioeconômicos de indivíduos residentes em um povoado rural (Rosápolis de Parnaíba-PI). *Scientia Plena*, 13(8).

World Health Organization. *Neglected tropical diseases, hidden successes, emerging opportunities* [Internet]. 2006. Recuperado de <[http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_CDS\\_NTD\\_2006.2\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_CDS_NTD_2006.2_eng.pdf)>.

Zavala, R., Herrera, J., Lara, A. S. & Garzon-Cortes, V. D. L (2016). A avaliação de toxicidade aguda de um extrato alcoólico de epazote (*Chenopodium ambrosioides*) deixa / Avaliação da toxicidade aguda de um extrato alcoólico de lojas de epazote (*Chenopodium ambrosioides*) / Avaliação da toxicidade aguda de um extrato alcoólico de folhas de mastruz. *Spei Domus* , 12 (24), 31-39.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Viton Dyrk Guimarães Fernandes – 20%  
Ana Beatriz Bomfim Gomes Ribeiro – 10%  
Fabricio Rennan Silva de Holanda – 10%  
Vinícius Filgueiras de Oliveira – 10%  
Raline Mendonça dos Anjos – 10%  
Maria Angélica Sátyro Gomes Alves – 10%  
Aleson Pereira de Sousa – 10%  
Abraão Alves de Oliveira Filho – 20%