

## Avaliação *in silico* do espectro de bioatividade da espécie *Aniba rosaeodora*

### *In silico* evaluation of the bioactivity spectrum of the species *Aniba rosaeodora*

Ana Karla Aguiar de Oliveira Lopes<sup>1\*</sup> , Leonardo Luiz Borges<sup>2</sup> 

1 Curso de Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

2 Curso de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

\* Autora correspondente: anakarlaoliveira96@gmail.com

**RESUMO:** É difícil datar há quanto tempo as plantas medicinais são utilizadas pela humanidade, especialmente nos tempos pré-históricos, porém há indícios de que os produtos naturais são utilizados pelo homem desde a antiguidade. A *Aniba rosaeodora*, conhecida como “pau-rosa”, é uma espécie nativa da Amazônia Central, cujo óleo é utilizado como uma substância sedativa e hipnótica, e segundo a literatura também possui propriedades ansiolíticas, antidepressivas, sedativas, hipnóticas e anticonvulsivantes. O objetivo desse estudo *in silico* foi sugerir mecanismos de ação biológica dos compostos já conhecidos. Os compostos presentes na espécie amazônica *A. rosaeodora* foram selecionados em artigos obtidos nas plataformas Scielo, PubMed e ScienceDirect. A triagem de compostos foi realizada para direcionar as potenciais atividades biológicas e farmacológicas por meio das plataformas Pubchem, Swiss Target Prediction e Swiss ADME. Posteriormente, foi realizada a predição toxicológica e a busca de alvos pelas plataformas Protox II e Swiss Target Prediction, respectivamente. Os resultados obtidos abrem perspectivas para testes *in vitro* e *in vivo* para avaliação da propriedade dopaminérgica. Foram encontrados 3 compostos químicos (linalol, geraniol e espatulenol) candidatos à atividade dopaminérgica, visando a viabilidade terapêutica para a Doença de Parkinson. Os resultados obtidos abrem perspectivas para testes *in vitro* e *in vivo* para avaliação de tal propriedade das substâncias promissoras.

**Palavras-chave:** Agentes Dopaminérgicos. Doença de Parkinson. Plantas Mediciniais.

**ABSTRACT:** It is difficult to know how long medicinal plants have been used by humanity, especially in prehistoric times, however there are promises that natural products have been used by man since ancient times. *Aniba rosaeodora*, known as “rosewood”, is a species native to the Central Amazon, whose oil is used as a sedative and hypnotic substance, and according to the literature it also has anxiolytic, antidepressant, sedative, hypnotic and anticonvulsant properties. The objective of this *in silico* study was to suggest mechanisms of biological action of already known compounds. The compounds present in the

**Editor Chefe:** Dr. Rogério José de Almeida 

**Recebido em:** fevereiro, 2024 | **Aprovado em:** maio, 2024 | **Publicado em:** maio, 2024

DOI: 10.18224/evs.v51i1.14157

Amazonian species *A. rosaeodora* were selected from articles obtained from the Scielo, PubMed and ScienceDirect platforms. Compound screening was performed to target potential biological and pharmacological activities through the Pubchem, Swiss Target Prediction and Swiss ADME platforms. Subsequently, toxicological prediction and target search were carried out using the Prottox II and Swiss Target Prediction platforms, respectively. The results obtained open perspectives for *in vitro* and *in vivo* tests to evaluate dopaminergic properties. Three chemical compounds (linalool, geraniol and spathulenol) were found as candidates for dopaminergic activity, with therapeutic guidelines for Parkinson's Disease. The results obtained open perspectives for *in vitro* and *in vivo* tests to evaluate this property of promising substances.

**Keywords:** Dopamine Agents. Medicinal Plants. Parkinson Disease.

## INTRODUÇÃO

É difícil datar há quanto tempo as plantas medicinais são utilizadas pela humanidade, especialmente nos tempos pré-históricos, porém há indícios de que os produtos naturais são utilizados pelo homem desde a antiguidade, sendo o alívio e a cura de doenças os primeiros objetivos do uso<sup>1</sup>. A utilização de plantas medicinais ricas em óleos essenciais pode representar uma fonte viável para o controle de algumas doenças, podendo constituir uma possível alternativa terapêutica devido à sua eficácia.

Relatos do Egito Antigo identificam o uso de matrizes vegetais cujo fim eram suas atividades antioxidantes, anticancerígenas, antifúngicas, antibacterianas e anti-inflamatórias<sup>2</sup>. Na medicina moderna, inúmeros fármacos foram obtidos a partir de compostos presentes em plantas, como o ácido acetilsalicílico, extraído do Salgueiro (*Salix alba L.*), amplamente utilizado como antiagregante plaquetário em doenças coronarianas cujo mecanismo baseia-se na inibição da ciclooxigenase 1 (COX-1)<sup>3</sup>.

Assim, o uso de plantas medicinais ocorre pela gama de possibilidades presentes na biodiversidade brasileira, e também pela tentativa de se obter fármacos com menor custo<sup>4</sup>. Há a possibilidade de estudos para obtenção de novos fármacos que podem ser feitos, atualmente, por ferramentas computacionais, ou seja, por meio da abordagem *in silico*, com menores custos de produção e sem o envolvimento de questões éticas relacionadas ao estudo com seres vivos, além de possuírem resultados confiáveis<sup>5</sup>.

A *Aniba rosaeodora*, conhecida como "pau-rosa"<sup>6</sup>, é uma espécie nativa da Amazônia Central<sup>7</sup>. Nesse contexto, antes de sua exploração comercial, o óleo da planta era utilizado como uma substância sedativa e hipnótica<sup>4,8,9</sup>. O principal constituinte do óleo desta espécie é o linalol, um álcool monoterpêno<sup>10</sup> com propriedades ansiolíticas, antidepressivas, sedativas, hipnóticas e anticonvulsivantes. Apesar do amplo uso, os dados disponíveis sobre a bioatividade do óleo são bastante limitados<sup>11</sup>, o que sugere que as propriedades citadas são resultado do sinergismo das moléculas constituintes<sup>12</sup>.

Dessa forma, sugere-se a existência de novos candidatos a fármacos com efeito no sistema nervoso central,

tendo em vista a quantidade de compostos bioativos cujos alvos são os sítios que se encontram no sistema em questão. Sabe-se que a Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurológica caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra. Desse modo, entende-se a relevância da investigação de novas moléculas bioativas, visto que objetivo central é obter tratamentos eficazes e com menores efeitos colaterais, aumentando, assim, a adesão terapêutica.

O objetivo deste trabalho foi, portanto, investigar o espectro de bioatividade *in silico* dos compostos presentes na espécie *Aniba rosaeodora* com o intuito de selecionar as moléculas mais promissoras quanto aos seus efeitos no sistema nervoso central.

## MÉTODOS

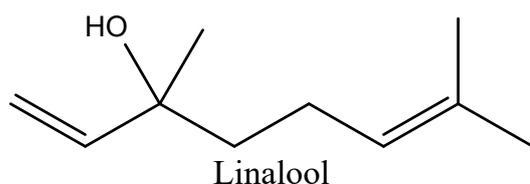
Elaborou-se um estudo experimental computacional cujo objetivo foi sugerir mecanismos de ação dos compostos já identificados na espécie *Aniba rosaeodora*. Inicialmente, foi realizado um levantamento bibliográfico para buscar informações a respeito dos compostos já identificados para esta espécie, tendo como base as seguintes plataformas: "Pubmed", "Scielo" e "Science Direct". A busca dos *Smiles* dos compostos foi realizada pelo "PubChem"<sup>13</sup> e a procura por potenciais alvos para os compostos encontrados foi feita pelo "Swiss Target Prediction"<sup>14</sup>. A avaliação da permeabilidade da barreira hematoencefálica para cada composto, assim como a seleção de moléculas *druglike* e avaliação de outras propriedades farmacocinéticas foram feitas pela plataforma "SwissAdme"<sup>15</sup>. A predição de toxicidade, incluindo a classificação de segurança e a dose letal de cada substância foi feita pelo "Prottox II"<sup>16</sup>.

## RESULTADOS

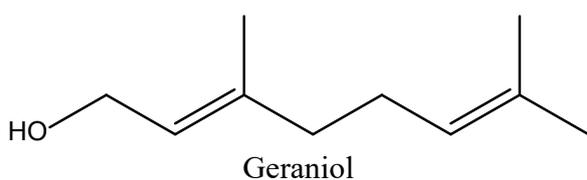
Foram identificados 67 compostos químicos obtidos a partir de dados da literatura referente a extrações de diferentes partes da *Aniba rosaeodora*<sup>6,7,9</sup>. Com o objetivo de

obter efeito dopaminérgico, a análise pelo servidor “Swiss Target Prediction” elencou oito moléculas promissoras, sendo elas o hexanol, óxido de trans-linalool, eremophilone, (E)-nerolidol, óxido de cariofileno, linalol, geraniol e espatulenol. Do total de compostos, três deles apresentavam como possível alvo o receptor D2 de dopamina, outros quatro o transportador de dopamina e em um deles o alvo promissor é o receptor D4 de dopamina.

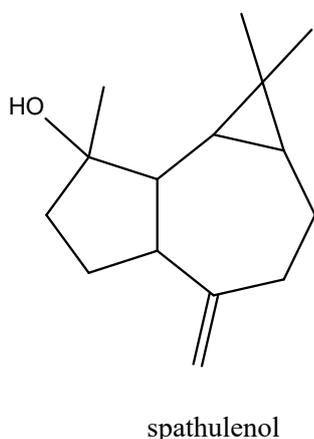
Com o “SwissADME”, foi avaliada a classificação “druglike” (potencial da molécula de possuir propriedades farmacocinéticas adequadas quando administrada por via oral) e capacidade de penetração através da barreira hematoencefálica. Posteriormente, com a predição de toxicidade realizada por meio da plataforma “ProTox-II”, apenas 3 entre as 8 moléculas em questão apresentavam segurança classe 5 ou superior, ou seja, possuíam maior LD50, e não ativaram sítios em alvos não pretendidos, sendo elas o linalol, geraniol e espatulenol. Para melhor ilustração dos resultados, as fórmulas estruturais de cada um dos compostos foram representadas nas figuras 1, 2 e 3.



**Figura 1.** Fórmula estrutural da molécula linalol  
**Fonte:** Próprios autores



**Figura 2.** Fórmula estrutural da molécula geraniol  
**Fonte:** Próprios autores



**Figura 3.** Fórmula estrutural da molécula espatulenol  
**Fonte:** Próprios autores

## DISCUSSÃO

A DP primária ou idiopática é uma patologia neurodegenerativa progressiva, afetando a faixa etária de adultos jovens e idosos. Essa doença neurológica progressiva e crônica do sistema nervoso é caracterizada pela perda dos neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra, situada nos núcleos da base.

Essa condição pode apresentar sintomas não motores e sintomas motores, e ambos podem ser incapacitantes, incluindo bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural<sup>17</sup>. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que aproximadamente 1% da população mundial com idade superior a 65 anos têm a doença. No Brasil, estima-se que 200 mil pessoas sofram com esta patologia, e a média de internações é de 875 por ano<sup>18</sup>.

Estudos epidemiológicos revelaram que o tabagismo, o consumo de café, o uso de fármacos anti-inflamatórios e a presença de altos níveis séricos de ácido úrico são fatores protetores, enquanto a incidência da doença apresenta-se aumentada em indivíduos com hábito de vida sedentário, bem como naqueles com exposição ao chumbo ou com deficiência de vitamina D<sup>19</sup>.

A respeito do mecanismo do distúrbio, a concentração normalmente alta de dopamina nos núcleos da base do cérebro encontra-se reduzida no Parkinson, e as tentativas farmacológicas de restaurar a atividade dopaminérgica com agonistas da levodopa e da dopamina aliviam muitas das manifestações motoras do distúrbio<sup>17,20</sup>. Uma abordagem alternativa, porém, complementar, tem sido restaurar o equilíbrio normal colinérgico e dopaminérgico nos núcleos da base com fármacos antimuscarínicos<sup>21</sup>.

Por ser uma condição complexa e com uma fisiopatologia múltipla, essa doença precisa ser tratada de forma multidirecional e multiprofissional, ou seja, os manejos clínico e farmacológico fazem parte da reabilitação do paciente e consideram-se os diversos aspectos do indivíduo<sup>21</sup>. Evidências científicas mostram que o hábito da atividade física pode não só reduzir o risco de DP, como também pode amenizar os efeitos colaterais induzidos pela terapia anti-DP, a citar o desgaste e a discinesia.

A terapia medicamentosa por si só geralmente não é o suficiente para uma boa qualidade de vida do paciente, visto que os efeitos colaterais das medicações utilizadas podem diminuir o bem-estar dos indivíduos em questão<sup>22</sup>. Como opção de tratamento farmacológico, são utilizados medicamentos colinérgicos com capacidade de permeabilidade da barreira hematoencefálica. Essas medicações contêm levodopa, que no SNC serão convertidas em dopamina por enzimas, entre elas a dopa-decarboxilase<sup>21</sup>.

Como efeitos colaterais das medicações disponíveis no mercado temos os gastrointestinais, como anorexia, náuseas e vômitos, e as cardiovasculares, como taquicardia, extrassístoles ventriculares, fibrilação atrial e hipotensão postural. Além disso, efeitos comportamentais como depressão, ansiedade, agitação, insônia, confusão e delírios também são relatados. Discinesias, como já previamente citadas, também pode ocorrer em até 80% dos pacientes submetidos à terapia farmacológica. Ademais, podem também ocorrer flutuações na resposta clínica de forma frequente<sup>17</sup>. Em vista disso, é necessário avaliar a viabilidade de fármacos com menores e menos intensos efeitos colaterais.

Sendo assim, identificou-se que as moléculas linalol, geraniol e espatulenol, presentes na *Aniba rosaeodora*, passaram por todos os filtros de predição de atividade biológica dopaminérgica. As predições de atividade evidenciaram que as moléculas possuem como possível alvo o receptor D2 de dopamina, além de possuírem propriedade “druglike”, ou seja, boa tolerabilidade como fármaco oral. Ademais, em um estudo *in silico*, foram observadas por meio do *docking* molecular a bioatividade do linalol e de seus derivados contra o Parkinson e Alzheimer, e resultados positivos foram obtidos.

O composto em questão revelou excelente afinidade energética com a  $\alpha$ -sinucleína, receptores de adenosina, monoamina oxidase (MAO) e proteínas receptoras de dopamina D1<sup>23</sup>, o que corrobora com a ideia de o composto possuir promissor efeito dopaminérgico. Além disso, essas mesmas moléculas possuem como possíveis sítios ativos outros alvos também presentes no sistema nervoso central, como o receptor canabinoide, o transportador de serotonina e o receptor de serotonina, o que reforça o grande indício de atividade central dessas substâncias.

Abre-se, portanto, a perspectiva de ampliação de estudos *in silico* que demonstrem mais profundamente as semelhanças estruturais entre compostos que têm as atividades identificadas e as moléculas da *Aniba rosaeodora* (modelos farmacofóricos), e também realizar simulações com as conformações dos marcadores químicos e a estrutura do receptor-alvo biológico, a fim de esclarecer se há interação favorável entre tais moléculas e o sítio ligante<sup>24</sup>. Dessa forma, este estudo abre perspectivas para testes *in vitro* e *in vivo* direcionados que explorem as atividades sugeridas pelas ferramentas *in silico*.

## CONCLUSÃO

Foram encontrados 3 compostos químicos mais promissores (linalol, geraniol e espatulenol) da *Aniba rosaeodora* com propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas adequadas para serem candidatas à atividade dopaminérgica, visando viabilidade terapêutica para a DP. Os resultados aqui obtidos

abrem perspectivas para futuros testes *in vitro* e *in vivo* que possivelmente confirmem as análises *in silico*.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ana Karla Aguiar de Oliveira Lopes, Leonardo Luiz Borges foram responsáveis pela concepção e desenho do trabalho, aquisição, análise e interpretação dos dados da pesquisa, na redação, revisão crítica e na aprovação final da versão para publicação.

## CONFLITO DE INTERESSES

Declaramos não haver conflito de interesses.

## FINANCIAMENTO

Declaramos não haver financiamento.

## REFERÊNCIAS

1. Giannenas I, Sidiropoulou E, Bonos E, Christaki E, Florou-Paneri P. Chapter 1 - The history of herbs, medicinal and aromatic plants, and their extracts: Past, current situation and future perspectives. Academic Press 2020:1-18.
2. Oliveira MS, Almeida MM, Salazar ML, Cunha VM, Cordeiro RM, Urbina GR, et al. Potential of Medicinal Use of Essential Oils from Aromatic Plants. London IntechOpen, 2018.
3. Oliveira R, Lopes M. Aspirina: aspectos culturais, históricos e científicos. Universidade de Brasília Instituto de Química, 2011.
4. Valli M, Russo HM, Bolzani VS. The potential contribution of the natural products from Brazilian biodiversity to bioeconomy. Anais da Academia Brasileira de Ciências 2018;90(1):763-78.
5. Shaker B, Ahmad S, Lee J, Jung C, Na D. In silico methods and tools for drug discovery. Computers in Biology and Medicine 2021;137:104851.
6. Xavier JKAM, Maia L, Figueiredo PLB, Folador A, Ramos AR, Andrade EH, et al. Essential Oil Composition and DNA Barcode and Identification of *Aniba* species (Lauraceae) Growing in the Amazon Region. Molecules (Basel, Switzerland) 2021;26(7):1914.
7. Teles AM, Silva-Silva JV, Fernandes JMP, Calabrese K da S, Abreu-Silva AL, Marinho SC, et al. *Aniba rosaeodora* (Var. *amazonica* Ducke) Essential Oil: Chemical Composition, Antibacterial, Antioxidant and Antitrypanosomal Activity. Antibiotics (Basel, Switzerland) 2020;10(1):24.
8. Jardim LS, Sampaio P de TB, Costa S de S, Gonçalves C de QB, Brandão HLM. Effect of different growth regulators in vitro propagation of *Aniba rosaeodora* Ducke. Acta Amazonica 2010;40:275-9.

9. Angrizani RC, Contim LAS, Lemes MR. Development and characterization of microsatellite markers for the endangered Amazonian tree *Aniba rosaeodora* (Lauraceae). *Applications in Plant Sciences* 2013;1(9).
10. Passos CS, Arbo MD, Rates SMK, Poser GL von. Terpenóides com atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2009;19(1a):140-9.
11. Soeur J, Marrot L, Perez P, Iraqui I, Kienda G, Dardalhon M, et al. Selective cytotoxicity of *Aniba rosaeodora* essential oil towards epidermoid cancer cells through induction of apoptosis. *Mutation Research* 2011;718(1-2):24-32.
12. Siqueira RJ, Rodrigues KMS, da Silva MTB, Correia Junior CAB, Duarte GP, Magalhães PJC, et al. Linalool-rich Rosewood Oil Induces Vago-vagal Bradycardic and Depressor Reflex in Rats. *Phytotherapy Research*. 2013;28(1):42-8.
13. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research* 2021;49(D1):D1388-95.
14. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(W1):W357-64.
15. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a Free web Tool to Evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports* 2017;7(1).
16. Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*. 2018; 46(W1):W257-63.
17. Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education 2018.
18. Vasconcellos PR, Rizzotto ML, Taglietti M. Morbidade hospitalar e mortalidade por Doença de Parkinson no Brasil de 2008 a 2020. *Saúde em Debate* 2023;47:196-206.
19. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 2017;124(8):901-5.
20. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine* 2020;36(1):1-12.
21. Gao C, Liu J, Tan Y, Chen S. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Translational Neurodegeneration*. 2020; 9(1).
22. Xu X, Fu Z, Le W. Exercise and Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology* 2019; 147:45-74.
23. Silva PR, Andrade JC, Sousa NF, Ribeiro Portela AC, Oliveira Pires HF, Bezerra MC, et al. Computational Studies Applied to Linalool and Citronellal Derivatives Against Alzheimer's and Parkinson's Disorders: A Review with Experimental Approach. *Current Neuropharmacology* 2023;21(4):842-66.
24. Liu T, Lin Y, Wen X, Jorissen RN, Gilson MK. BindingDB: a web-accessible database of experimentally determined protein-ligand binding affinities. *Nucleic Acids Research*. 2007 Jan 3;35(Database):D198-201.