

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

RAIANE LIMA PEREIRA

**APLICAÇÃO DE MONOTERPENOS NA ASMA: ESTUDO BASEADO EM
EVIDÊNCIA**

Juazeiro do Norte – CE
2020

RAIANE LIMA PEREIRA

**APLICAÇÃO DE MONOTERPENOS NA ASMA: ESTUDO BASEADO EM
EVIDÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Ma. Lindaiane Bezerra Rodrigues Dantas

Juazeiro do Norte – CE
2020

RAIANE LIMA PEREIRA

**APLICAÇÃO DE MONOTERPENOS NA ASMA: ESTUDO BASEADO EM
EVIDÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Ma. Lindaiane Bezerra Rodrigues Dantas

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof(a): _____
Ma. LINDAIANE BEZERRA RODRIGUES DANTAS
Orientador

Prof(a): _____
Ma. RENATA EVARISTO RODRIGUES DA SILVA
Examinador 1

Prof(a): _____
Ma. VIVIANNE CORTEZ SOMBRA VANDESMET
Examinador 2

*Dedico este trabalho aos meus pais,
que com muito amor foram as pessoas essenciais
para que eu chegasse até aqui.
A eles, minha eterna gratidão.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por está sempre comigo em todos os momentos da minha vida sejam eles bons ou ruins, por sempre me dá forças em situações íngremes e nunca me deixar fracassar. A trajetória até o presente momento foi uma verdadeira provação, entretanto todas as situações adversas me fizeram mais forte e grata por minhas conquistas. Obrigada Senhor, por me conceder a oportunidade de crescer profissionalmente e humanamente.

Aos meus pais, Maria Aparecida e Rivaldo agradeço pelo dom da vida, exemplo de caráter, apoio emocional e pelos ensinamentos. Obrigada por sempre acreditarem em mim e por fazerem o impossível para realizar nosso sonho. A vocês todo meu respeito, amor e admiração.

Aos meus avós paternos Madalena e Raimundo e maternos Moacir e Maria Veronica, pelo carinho e amor, mesmo que em virtude da rotina corrida nossos encontros tenham se tornado raros. Agradeço de forma especial a vovó Maria Veronica, que mesmo hoje não estando entre nós em vida sempre foi minha grande incentivadora; é certamente ela o grande motivo da escolha desse curso.

Aos meus irmãos Raildo, Raialan e Ramom, pelo carinho, amor e incentivos. Vocês são meus tesouros.

À Me. Lindaiane Bezerra Rodrigues Dantas, pelo aceite ao convite como minha orientadora, pela paciência, pela dedicação e pelo exemplo de mulher guerreira e de intelecto brilhante.

As minha amigas-irmãs Mércia Estela, Thatiane e Renata, por sempre estarem comigo nos momentos difíceis, pela disponibilidade em sempre me ajudar de diversas formas possíveis, amo vocês.

A três pessoas muito especiais: Hudson, Loura Sampaio e Jucy; a primeira, por sempre me apoiar em todos meus sonhos e me ajudar a realizá-los, além de ser um namorado maravilhoso, te amo; a segunda, por me estender a mão quando precisei, a você minha eterna gratidão; a última e não menos especial, principalmente, pelo exemplo de mulher batalhadora que quero seguir, pela doçura com que sempre me tratou e por ter me ajudado sempre que precisei.

LISTA DE ABREVIATURAS

AEC- Contagem eosinofílica absoluta
AHR- Hiperresponsividade das vias aéreas
BALF- Líquido de lavagem broncoalveolar
C-5 -Base de cinco carbonos
CCR3-Receptor CC-quimiocina 5
CS,-Fumaça de cigarro
COX- Cicloxigenase
FBS-Soro fetal bovino
FAP- Fator ativador de plaquetas
GATA3- Fator 3 de transcrição de dedos de zinco
GM-CSF- Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos
GSH: Glutathione reduzida
H1- Receptor de histamina
IgE- Imunoglobulina E
IgG-Imunoglobulina G
IgE: Imunoglobulina-E
IL-1- Interleucina-1
IL-2: Interleucina-2
IL-3: Interleucina-3
IL-4: Interleucina-4
IL-5: Interleucina-5
IL-6: Interleucina-6
IL-10: Interleucina-10
IL-11: Interleucina-11
IL-12: Interleucina-12
IL-13: Interleucina-13
IL-17: Interleucina-17
iNOS: Óxido nítrico sintase indutível
IFN- γ - Interferão-gama
ICAM-1- Molécula de adesão intracelular-1
LBA - Líquido de lavagem broncoalveolar
MESH- Cabeçalhos de assuntos médicos

MDA: Malondialdeído

MCP1-Proteína quimioatraente de monócitos-

Nrf2 -Fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide

OVA: Ovalbumina

PCE- Proteína catiônica eosinofílica

PDGF-Fator de crescimento derivado de plaquetas

MMP-2- Matriz metalopeptidase 2

PIC II,-Picrosideo II

PBP-Proteína básica eosinofílica

PGE 2 – Prostaglandina

PUBMED- Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América

PCR- Proteína C reativa

p38 MAPK- Proteínas cinases ativadas por mitogênio

SP-D: Proteína surfactante-D

SOD: Superóxido dismutase

TGF- β -Fator transformador do crescimento beta

TLR4- Receptor toll-like 4

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TH1-Linfócitos TCD4 + tipo 1

TH2-Linfócitos TCD4 + tipo 2

UCN: Urocortina

VCAM-1- Proteína de adesão celular vascular 1

8-OHdG-8-Hidroxi-2-desoxiguanosina

APLICAÇÃO DE MONOTERPENOS NA ASMA: ESTUDO BASEADO EM EVIDÊNCIA

Raiane Lima Pereira¹, Lindaiane Bezerra Rodrigues Dantas²

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo investigar, através da literatura, o potencial significativo dos monoterpenos como agentes anti-inflamatórios na asma, cuja gênese do processo inflamatório se caracteriza como o principal fator para o desencadeamento da sintomatologia e agravos dessa patologia. Da base de dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (PUBMED) foram selecionados 20 artigos e incluídos 15 com base nos critérios de inclusão e exclusão. Os monoterpenos α -terpineol, carvacrol, citrônolol, catalpol, genipin, geraniol, icilina, linalol, mirtenol, mentol, oleuropeína, paeoniflorina, picosídeo, timol, 1,8-cineol apresentaram efeitos inibitórios significativos quanto a níveis do número de eosinófilos; citocinas Th2, imunoglobulina (IgE) e interleucinas, apresentaram efeito imunomodulador, reduziram o estresse oxidativo nos pulmões, hipersecreção muco diminuição do processo de hiper-responsividade das vias aéreas, além de regulação da expressão de genes de citosina do tipo Th2 e o fator de transcrição GATA3 e regularam o equilíbrio Th1 / Th2. Portanto, esses terpenos apontaram efeitos relevantes para o tratamento de asmáticos quando atuaram, aliviando os principais efeitos patológicos, o que o torna uma possível alternativa para o desenvolvimento de fármacos e terapêuticas.

Palavras chave: Asma; Efeito terapêutico; Monoterpenos.

APPLICATION OF MONOTERPENS IN ASTHMA: EVIDENCE-BASED STUDY

ABSTRACT

The present study aims to investigate, through the literature, the significant potential of monoterpenes as anti-inflammatory agents in asthma, whose genesis of the inflammatory process is characterized as the main factor for triggering the symptoms and worsening of this pathology. From the bibliographic database of the National Library of Medicine of the United States of America (PUBMED), 20 articles were selected and 15 were included based on the inclusion and exclusion criteria. The monoterpenes α -terpineol, carvacrol, citrônolol, catalpol, genipin, geraniol, iciline, linalool, mirtenol, menthol, oleuropein, paeoniflorin, picoside, thymol, 1,8-cineol showed significant inhibitory effects regarding levels of the number of eosinophils; Th2 cytokines, immunoglobulin (IgE) and interleukins, had an immunomodulatory effect, reduced oxidative stress in the lungs, mucus hypersecretion, decreased airway hyperresponsiveness, in addition to regulation of the expression of Th2 type cytosine genes and GATA3 transcription and regulated the Th1 / Th2 balance. Therefore, these terpenes pointed out relevant effects for the treatment of asthmatics when they acted, alleviating the main pathological effects, which makes it a possible alternative for the development of drugs and therapies.

Keywords: Asthma; Therapeutic effect; Monoterpenes.

¹ Discente, UNILEÃO, raianelima1964@gmail.com

² Docente, UNILEÃO, lindaiane@leaosampaio.edu.br

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma enfermidade comum que afeta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. É um sério problema de saúde e atinge todas as faixas etárias, estando em crescente prevalência em países em desenvolvimento. É caracterizada como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, participando desse processo inúmeras células e elementos celulares. Esta inflamação está associada à hiperresponsividade das vias aéreas, que desencadeia sintomas recorrentes como sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, se manifestando principalmente à noite ou no início da manhã. Estas manifestações resultam na obstrução ao fluxo aéreo intrapulmonar generalizado, que pode ser reversível espontaneamente ou com tratamento (UPDATED, 2010; UPDATED, 2019).

A heterogeneidade dessa patologia é atestada por diversos fenótipos (características observáveis de um indivíduo) e endótipos (mecanismo molecular ou fisiopatológico subjacente ao fenótipo) da doença (FAHY, 2015). Inúmeros parâmetros têm sido utilizados para definir os fenótipos da asma. A asma alérgica e a não alérgica são os dois principais fenótipos que possuem características distintas. Cerca de 80% dos quadros de asma ocorrem na infância e mais de 50% dos adultos são alérgicos (JOHANSSON *et al.*, 2004). Os principais responsáveis pelo desencadeamento da asma são a interação com os fatores externos associados ao alérgenos inaláveis, estímulos como substâncias químicas irritantes, ar frio, fármacos, poluentes atmosféricos, entre outros (SILVA, 2008).

As características desse processo patológico são complexas e envolvem múltiplas células e mediadores. Todas as células do aparelho respiratório, mesmo as constitutivas, consideradas como as que não têm potencial inflamatório (célula epitelial e célula endotelial vascular) são envolvidas nas alterações típicas da asma. Os produtos dessas células envolvidos na inflamação típica de asma incluem citocinas, como as interleucinas (IL) 1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13; fator estimulador de colônias de granulócitos - macrófagos (GM-CSF); fator de necrose tumoral (TNF- α); fator transformador do crescimentobeta (TGF- β); radicais reativos de oxigênio, tais como anion peróxido, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxilas e peróxidonitrito; produtos granulares pré-forma, tais como: proteína básica eosinofílica (PBP), proteína catiônica eosinofílica (PCE), histamina e triptase, mediadores lipídicos de mastócitos, incluindo prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação de plaquetas (FAP); moléculas de adesão, como molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1), moléculas de adesão celular Vascular-1 (VCAM-1) e selectinas (CAMPOS, 2007).

A terapêutica para a asma consiste em controlar os sintomas e prevenir exacerbações, sendo direcionado de acordo a gravidade da doença. A terapia é focada de forma especial na redução da inflamação (Brasil, 2006). As drogas mais utilizadas são corticoides, agonistas adrenérgicos beta 2 e broncodilatadores (WANDALSEN et al; 2019). Medicinas alternativas ou complementares, dentre elas produtos naturais, são muito utilizadas pela população mundial e consistem em uma importante componente do sistema de saúde de vários países (MAINARDI et al; 2009).

Os monoterpenos fazem parte do grupo terpenos, que possui uma grande diversidade de compostos químicos, representando um grupo de compostos orgânicos de origem natural, cuja estrutura básica consiste em duas unidades de isopreno ligadas, formada por uma base de cinco carbonos (C-5) cada. Constituem 90% dos óleos essenciais e possuem uma grande variedade estrutural (BAKKALL et al; 2008). Os monoterpenos apresentam potencial farmacológico para o tratamento de condições antimicrobiana, antibacteriana, antifúngica, anti-protozoária e anti-inflamatória. Os efeitos anti-inflamatórios relacionados aos monoterpenos são atribuídos a sua capacidade de inibir a formação de mediadores inflamatórios (LAGO et al., 2010; LEPOITTEVIN et al., 2011).

A asma alérgica é uma patologia que possui uma prevalência significativa na população, afetando diretamente a qualidade de vida dessas pessoas. Dessa forma é imprescindível a busca por meios terapêuticos que minimizem o impacto dessa doença e acarretem menos efeitos colaterais. Nesse sentido, estudos relacionados ao uso de plantas e seus derivados que possuem propriedades terapêuticas vem sendo evidenciado e permitem um maior leque de possibilidades para serem amplamente utilizadas na medicina tradicional.

O presente estudo tem como objetivo investigar, através da literatura, o potencial significativo dos monoterpenos como agentes anti-inflamatórios na asma, cuja gênese do processo inflamatório se caracteriza como o principal fator para o desencadeamento da sintomatologia e agravos dessa patologia.

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa foi classificada como revisão integrativa de caráter descritivo e abordagem qualitativa.

A busca foi realizada no mês de abril de 2020, na base de dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (PUBMED). Utilizou-se como critérios de inclusão artigos científicos publicados em periódicos, nos idiomas inglês e

português, com desenho clínico e pré-clínico , e publicados nos últimos 5 anos que apresentavam testes com no mínimo um monoterpeno e de exclusão artigos duplicados e revisões . Para estratégia de busca utilizou-se os descritores: Asma e Monoterpeno, verificados pelo MESH, utilizando o operador booleano AND da seguinte forma: "Asthma"[Mesh] AND "Monoterpenes"[Mesh] na Pubmed.

Inicialmente foram encontrados 61 artigos na Pubmed e após os critérios de inclusão selecionou-se 15 artigos que foram organizados em uma tabela do no *Microsoft Excel* e analisados mediante a leitura extensa dos resumos e resultados.

3 RESULTADOS

CATEGORIA 1: Caracterização do estudo

Durante a coleta de dados na Pubmed foram encontrados 61 artigos a partir da busca; "Asthma"[Mesh] AND "Asthma"[Mesh]. Após o filtro do período de 2015 a 2020, restaram 20 artigos: "Asthma"[Mesh] AND "Monoterpenes"[Mesh] AND ("2015/04/12"[PDat]: "2020/04/09"[PDat]).

Os 20 artigos restantes foram organizados para seleção, de acordo com a problemática e os objetivos da pesquisa. Após a leitura foram excluídos cinco artigos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade e inclusão, já que não se relacionavam com os objetivos da pesquisa. Dos artigos selecionados, 15 apresentaram seus efeitos com α - terpineol, carvacrol, citronelol, catalpol, genipin, geraniol, icilina, linalol, mirtenol, mentol, oleuropeína, paeoniflorina, picrosídeo, timol, 1,8-cineol, conforme caracterização apresentada na Tabela 1.

TABELA 1: Características dos estudos selecionados

ID	AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	MONOTERPENO AVALIADO
A1	Ezz-EldinY, Aboseif, Khalaf. /2020	Pesquisa experimental	Carvacrol
A2	Kim, et al.,/ 2019	Pesquisa experimental	Linalol
A3	Bejeshk; Fekri Najafipour, /2019	Pesquisa experimental	Mirtenol
A4	Mohammadi, et al.,/2018	Pesquisa experimental	Timol

A5	Kim, et al.,/2018	Pesquisa experimental	Oleuropeína
A6	Pina, et al.,/2019	Pesquisa experimental	Citronelol; α - terpineol; carvacrol
A7	Zhu, et al.,/ 2018	Ensaio clínicos	Derivados α -terpineol
A8	Alavinezhad; Khazdair; Boskabady, / 2017	Ensaio clínicos	Carvacrol
A9	Ko, et al.,/ 2017	Pesquisa experimental	Genipin
A10	Chen, et al.,/ 2017	Pesquisa experimental	Catalpol
A11	Choi, et al.,/ 2017	Pesquisa experimental	Picrosideo II
A12	Lee, et al.,/2016	Pesquisa experimental	1,8-cineol (eucaliptol)
A13	Zhang, et al.,/ 2016	Pesquisa experimental	Icilina e mentol
A14	Xue, et al.,/ 2016	Pesquisa experimental	Geraniol
A15	Zhang, et al.,/ 2015	Pesquisa experimental	Paeoniflorina

Fonte: Próprio autor.

*ID- Classificação dos artigos .

4 DISCUSSÃO

CATEGORIA 02: Atuação dos monoterpenos na asma

O carvacrol (2-metil-5-isopropilfenol) é um monoterpeno fenólico, constituinte dos óleos essenciais de inúmeras plantas aromáticas das famílias Lamiaceae Euphorbiaceae, Verbenaceae e Poaceae, especialmente em espécies dos gêneros *Origanum*, *Satureja*, *Thymus*, *Thymbra*, *Acalypha*, *Lippia* e *Cymbopogon* (OLIVEIRA *et al.*, 2012), conforme os estudos trazidos por A1 e A8, cuja metodologia foi pesquisa experimental e ensaios clínicos respectivamente. O monoterpeno apresentou resultados significativos para asma, que podem ser assim descritos: no primeiro atuou diminuindo significativamente o nível sérico AEC, IgE, IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α , IFN- γ , iNOS e MDA, indicando que o carvacrol tem efeito imunomodulador que pode ser útil no caso de asma; e no segundo diminuiu a contagem total de leucócitos, eosinófilos, monócitos, os níveis de PCR e glóbulos brancos totais e diferencial e aumentou os valores de testes de função pulmonar.

De acordo com Stashenko; Martinez (2008), o linalol (3,7-dimethyl-1,6-octadien-3-ol) é um monoterpeno acíclico, álcool terciário e constituinte volátil majoritário de óleos essenciais de diversas espécies de plantas aromáticas. Rosa e colaboradores (2003), relatam que é um componente desses óleos, extraídos de várias plantas da flora brasileira, principalmente das regiões Norte e Nordeste, como o pau-rosa (*Aniba rosaeodora*), a tangerina (*Citrus reticulata*), a bergamota (*Citrus bergamia*), o jasmim (*Jasminum auriculatum*) e da lavanda (*Lavandula dentata*), além do manjerição (*Ocimum gratissimum*) e do coentro (*Coriandrum sativum*), como apontado por A2, que resulta em um modelo de pesquisa experimental, sendo que esse composto melhorou a função pulmonar, reduzindo a inflamação e superprodução de muco em camundongos expostos a OVA.

O mirtenol é obtido a partir do óleo da erva *Myrtus communis* L. (*Myrtaceae*) (ALIPOUR; DASHTI; HOSSEINZADEH, 2014), sendo que a pesquisa experimental do A3 inibiu o aumento da IL-1, TNF e MDA, a infiltração de leucócitos, espessura do músculo liso e células caliciformes e aumentou os níveis de INF, IL-10 e SOD, ou seja, reduziu os danos causados pela asma experimental, reduzindo os índices inflamatórios, normalizando o nível de interleucinas e equilibrando o estresse oxidativo nos pulmões, também impediu a remodelação das vias aéreas.

HAZZIT e colaboradores, (2006), relataram que o timol (2-isopropil-5-metilfenol) é um monoterpeno fenol derivado do cimento, encontrado em abundância nos óleos essenciais de plantas do gênero *Origanum*, *Thymus* (*Lamiace*) e *Lippia* (*Verbenaceae*). Com base no estudo experimental de A4, esse monoterpeno reduziu o conteúdo de proteínas carbonil, MDA e 8-OHdG, diminuiu o nível de cobre, apresentou um efeito protetor contra o estresse oxidativo, restaurando parcialmente os níveis defeituosos de oligoelementos na asma.

De acordo com Aouidi e colaboradores (2012); Al-Azzawie; Alhamdami, (2006), as folhas de oliveira (*Olea europea* L.) são ricas em compostos fenólicos, dentre os quais está em maior concentração a oleuropeína, em pesquisa experimental do A5. Essa substância atuou reduzindo o fluxo de eosinófilos e linfócitos nas vias aéreas, bem como a secreção de IL-4 no pulmão promovida pela inalação de OVA ou SC, suprimiu a infiltração de macrófagos e neutrófilos ao bloquear a indução de ICAM-1, atenuou a perda de células apoptóticas e inibiu a inflamação pulmonar.

Citronelol; α -terpineol; carvacrol: a primeira é encontrada nos óleos produzidos a partir da extração das folhas do capim-citronela (*Cymbopogon winterianum* Jowitt.) da família Poaceae (Marco et al., 2007); já o α -terpineol é encontrado em espécies de plantas tais como, *Melaleuca alternifolia*, *Salvia officinalis* e *Carthamus tinctorius* (BAPTISTELLA et al., 2009);

já o carvacrol foi descrito logo no início. Em pesquisa experimental A6, verificaram que essas substâncias diminuem significativamente a migração de leucócitos e o TNF- α possivelmente por modulação de COX, PGE 2 e receptor H1 após indução por OVA em camundongo.

Conforme ensaios clínicos descritos por A7 em referências aos derivados de α -terpineol, o tratamento com 4e diminuiu os níveis de IL-4 e IL-17, regulando positivamente o nível de atividade de relaxamento em células no ensaio de ativação, aumentando o relaxamento do músculo liso das vias aéreas.

De acordo com Fan e colaboradores (2020), o genipin é um aglicon de genipósido e um composto iridoide natural, extraído do fruto de *Gardenia jasminoides* que possui várias propriedades farmacológicas. Em pesquisa experimental, A9 revelou que esse composto reduziu significativamente a contagem de células inflamatórias no lavado broncoalveolar e AHR, interleucina-5 (IL-5), IL-13, diminuindo níveis de imunoglobulina (Ig), assim como também hipersecreção muco, expressão de proteínas induzíveis de óxido nítrico síntese e ciclo-oxigenase-2, e níveis de atividade e proteína da metaloproteinase-9 da matriz no tecido pulmonar.

O catalpol, um glicósido iridoide, é o ingrediente ativo de *Rehmanniae radix* (Yuan et al., 2018). Em pesquisa experimental em A10, o catalpol inibiu a inflamação pela secreção de IGE no pulmão, induzida por OVA, diminuindo os níveis de IL-4 e IL-5 e suprimindo o receptor CCR3, ou seja, atenuou a asma induzida por OVA, atuando na inibição a infiltração de células inflamatórias, principalmente eosinófilos no pulmão.

CHOI e colaboradores (2017) relatam que o Picrosídeo II (PIC II), um derivado do catalpol, é isolado de *Pseudolysimachion rotundu*. Em pesquisa experimental em A11, o picrosídeo II atuou sub-regulando os níveis de contagem de células inflamatórias no líquido de lavagem broncoalveolar, imunoglobulina total IgE e IgG, citosinas relacionadas com Th2, (incluindo IL-4, IL-5 e IL-13) e mediadores relacionados à asma, hipersecreção de muco nos tecidos pulmonares, e expressão de genes de citosina do tipo Th2 e o fator de transcrição GATA3, nos tecidos pulmonares.

O 1,8-cineol é conhecido como o principal componente do óleo essencial de eucalipto (JOHANNES, 2013), conforme pesquisa experimental em A12, apontando que 1,8-cineol inibiu a expressão da proteína de citocina induzida por *Dermatophagoides pteronyssinus*, a fosforilação da proteína quinase ativada por mitogênio p38 (MAPK) e a expressão de proteína quinase B e TLR4 intracelular em camundongos. No modelo de camundongo ocorreu uma diminuição na hiperresponsividade das vias aéreas (AHR) e o número de eosinófilos no

líquido de lavagem broncoalveolar inibiu o aumento da produção de interleucina (IL) - 4, IL-13 no BALF.

O Icilina e mentol, em pesquisa experimental em A13, inibiram a proliferação e migração de células do músculo liso das vias aéreas induzidas pelo soro fetal bovino (FBS) ou pelo fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), sendo que a Icilina também antagonizou a ativação de p38 e MMP-2 e a repressão de p21, causada por FBS.

De acordo com Dubey, Luthra (2000), o Geraniol álcool monoterpene acíclico, se encontra isolado principalmente do óleo de palmaros. A pesquisa experimental em A14 verificou que esse monoterpene reduziu significativamente a hiperresponsividade das vias aéreas, atenuou a infiltração de eosinófilos e reduziu as citocinas TH2 (incluindo interleucinas 4, 5 e 13), aumentou o interferon γ das citocinas TH1 no líquido de lavagem broncoalveolar e reduziu a IgE específica da ovalbina e a ativação da via do elemento de resposta NRF2 / antioxidante.

A Paeoniflorina é o principal glicosídeo monoterpene encontrada nas raízes de *Paeonia radix* (PRADO *et al.*, 2009). Na pesquisa experimental em A15, atuou inibindo níveis eosinófilos e os níveis de interleucina, além de regular o equilíbrio Th1 / Th2.

Todos os monoterpenos citados ,apresentaram um potencial significativo para asma ,visto que atuaram controlando os principais mediadores e células envolvidos no processo fisiopatológico , com evidencia nos achados relacionadas a inflamação cuja manifestação esta diretamente ligada a sintomática e agravos da doença.

5 CONCLUSÃO

Nesta revisão objetivamos oferecer, através da literatura, estudos acerca de monoterpenos que apresentaram um promissor potencial terapêutico para a asma. Os terpenos: carvacrol, linalol, mirtenol, timol, oleuropeína, citrionelol, α - terpineol, genipin, catalpol, geraniol e 1,8-cineol apotaram efeitos inibitórios significativos quanto a níveis do número de eosinófilos; citocinas Th2, imunoglobulina (IgE) e interleucinas apresentaram efeito imunomodulador, reduziram o estresse oxidativo nos pulmões, hipersecreção muco, atuando dessa forma, principalmente, na redução do processo de hiperresponsividade das vias aéreas, responsável pelo agravo da sintomatologia da patologia.

No caso do picosídeo II e paeoniflorina, atuaram não apenas nas características abordadas acima, mas os principais identificados estão associados à regulação da expressão de

genes de citosina do tipo Th2 e o fator de transcrição GATA3 nos tecidos pulmonares e regularam o equilíbrio Th1 / Th2 respectivamente, fatores importantes para produção e regulação de células inflamatórias, podendo melhorar efetivamente a progressão da asma.

Nesse sentido, sugere-se que pesquisas experimentais e ensaios clínicos sejam realizados sobre esta temática, pois sendo a asma uma doença crônica é relevante mais estudos com produtos naturais com potencial terapêutico, que podem ser utilizados no desenvolvimento de fármacos que pode atuar isolados ou de forma complementar, possibilitando menos efeitos colaterais e, conseqüentemente, favorecendo uma melhor qualidade de vida aos acometidos.

REFERÊNCIAS

ALAVINEZHAD, A.; KHAZDAIR, M. R.; BOSKABADY, M. H. Possible therapeutic effect of carvacrol on asthmatic patients: a randomized, double blind, placebo-controlled, Phase II clinical trial. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 1, 2018.

AL-AZZAWIE, H. F.; ALHAMDANI, M. S. S. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. **Life sciences**, v. 78, n. 12, 2006.

AOUIDI, F. et al. Rapid quantitative determination of oleuropein in olive leaves (*Olea europaea*) using mid-infrared spectroscopy combined with chemometric analyses. **Journal Hom Epage**, v. 37, 2012.

BAPTISTELLA, L. H. B. et al. Preparação do (+)- $\pm$ -terpineol a partir do (+)-limoneno: monoterpenos de odor agradável em um projeto para química orgânica experimental. **Rev. Química Nova**, v. 32, n. 4, 2009.

BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils—a review. **Food and chemical toxicology**, v. 46, n. 2, 2008.

BEJESHK, M. A. et al. Anti-inflammatory and anti-remodeling effects of myrtenol in the lungs of asthmatic rats: Histopathological and biochemical findings. **Allergologia et immunopathologia**, v. 47, n. 2, p. 185-193, 2019.

BRASIL. IV DIRETRIZ BRASILEIRAS PARA O MANEJO DA ASMA. **J Bras Pneumol**. 2006

CAMPOS, H. S. et al. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide. **Rev Bras Pneumol Sanit**, v.15, n.1, 2007.

CHEN, Y. et al. Catalpol alleviates ovalbumin-induced asthma in mice: reduced eosinophil infiltration in the lung. **International immunopharmacology**, v. 43, 2017.

CHOI, J. et al. Correction: Picroside II Attenuates Airway Inflammation by Downregulating the Transcription Factor GATA3 and Th2-Related Cytokines in a Mouse Model of HDM-Induced Allergic Asthma. **PloS one**, v. 12, n. 1, 2017.

DUBEY, V. S.; LUTHRA, R. Biotransformation of geranyl acetate to geraniol during palmarosa (*Cymbopogon martinii*, Roxb. wats. var. *motia*) inflorescence development. **Rev. Phytochemistry**, v. 57, n. 5, 2001.

EZZ-ELDIN, Y. M.; ABOSEIF, A. A.; KHALAF, M. M. Potential anti-inflammatory and immunomodulatory effects of carvacrol against ovalbumin-induced asthma in rats. **Life Sciences**, v. 242, 2020.

FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 1, 2015.

FAN, X. et al. Therapeutic potential of genipin in various acute liver injury, fulminant hepatitis, NAFLD and other non-cancer liver diseases: more friend than foe. **Pharmacological Research**, p. 104945, 2020.

HAZZIT, M. et al. Composition of the essential oils of *Thymus* and *Origanum* species from Algeria and their antioxidant and antimicrobial activities. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 54, n. 17, 2006.

HERAS, B. I. et al. Terpenóides: Fontes, Elucidação de Estrutura e Potencial Terapêutico na Inflamação, **Tópicos Atuais em Medicinal Chemistry**, v. 3, n. 1, 2003.

JOHANSSON, S. G. O. et al. Nomenclatura revisada para alergia para uso global: Relatório da Nomenclature ReviewCommite da WorldAllergyOrganization, outubro de 2003, **Revista JALERGY CLIN IMMUNOL**, V.113, N. 5, 2004.

JOHANNES F.W. et al. Biochimica et Biophysica Acta. **Molecular Cell Research**, v. 1833 2013.

KIM, Y. H et al. Oleuropein curtails pulmonary inflammation and tissue destruction in models of experimental asthma and emphysema. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 66, n. 29, 2018.

KIM, M. G. et al. Anti-inflammatory effects of linalool on ovalbumin-induced pulmonary inflammation. **International Immunopharmacology**, v. 74, 2019.

KO, J. W. et al. Genipin inhibits allergic responses in ovalbumin-induced asthmatic mice. **International Immunopharmacology**, v. 53, 2017.

LAGO, J. H. G. et al. Chemical Composition and Anti-Inflammatory Evaluation of Essential Oils from Leaves and Stem Barks from *Drimys brasiliensis* Miers (Winteraceae), **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 21, N. 9, 2010.

LEE, H. S. et al. Effect of 1,8-cineole in dermatophagoides pteronyssinus-stimulated bronchial epithelial cells and mouse model of asthma. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 39, n. 6, 2016.

LEPOITTEVIN, B. et al. Radical polymerization and preliminary microbiological investigation of new polymer derived myrtenol. **European Polymer Journal**, v.47, n. 8, 2011.

MARCO, C. A. et al. Características do óleo essencial de capim-citronela em função de espaçamento, altura e época de corte. **Rev. Horticultura brasileira**, v. 25, n. 3, 2007.

MAINARDI, T.; KAPOOR, S.; BIELORY, L. Complementary and alternative medicine: herbs, phytochemicals and vitamins and their immunologic effects. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 2, 2009.

MOHAMMADI, A. et al. Immunomodulatory effects of Thymol through modulation of redox status and trace element content in experimental model of asthma. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 105, 2018.

Myrtus communis L. and its active constituents. **Rev. Phytotherapy research**, v. 28, n. 8, ALIPOUR, G.; DASHTI, S.; HOSSEINZADEH, H. Review of pharmacological effects of 2014.

OLIVEIRA, I. S. et al. Gastroprotective activity of carvacrol on experimentally induced gastric lesions in rodents. **Revista Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 385, n. 9, 2012.

PINA, L. T. S. et al. Alcoholic monoterpenes found in essential oil of aromatic spices reduce allergic inflammation by the modulation of inflammatory cytokines. **Natural product research**, v. 33, n. 12, 2019.

PRADO, G. et al. Efeito da irradiação na microbiota fúngica de plantas medicinais. **Rev. Ciência e Agrotecnologia**, v. 33, n. 5, 2009.

ROSA, M. S. S. et al. Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from Croton cajucara. **Rev. Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 47, n. 6, 2003.

SILVA, E. C. F. Asma Brônquica. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, n.7, 2008

STASHENKO, E. E.; MARTÍNEZ, J. R. Sampling flower scent for chromatographic analysis. **Rev. Journal of separation science**, v. 31, n. 11, 2008.

UPDATED, A Pocket Guide for Health Professionals Updated 2019: **BASED ON THE GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION**, 2019.

UPDATED, Global Strategy For Asthma Management And Prevention, 2010.

XUE, Z. et al. Effect of treatment with geraniol on ovalbumin-induced allergic asthma in mice. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 116, n. 6, 2016.

Wandalsen, G. F. et al. Guia para o manejo da asma grave 2019 – Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arq Asma Alerg Imunol** – Vol. 3, N° 4, 2019

YUAN, H. et al. The therapeutic effect of the chinese herbal medicine, rehmanniae radix preparata, in attention deficit hyperactivity disorder via reversal of structural abnormalities in the cortex. **Rev. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018.

ZHU, W. et al. Discovery of a novel series of α -terpineol derivatives as promising anti-asthmatic agents: Their design, synthesis, and biological evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, 2018.

ZHANG, L. et al. Activation of cold-sensitive channels TRPM8 and TRPA1 inhibits the proliferative airway smooth muscle cell phenotype. **Lung**, v. 194, n. 4, 2016.

ZHANG, T. et al. Immunoregulatory effects of paeoniflorin exerts anti-asthmatic effects via modulation of the Th1/Th2 equilibrium. **Inflammation**, v. 38, n. 6, 2015.