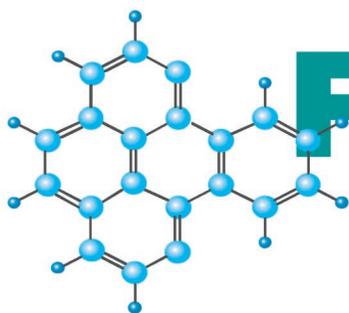


A diversidade química das plantas como fonte de



# Fitofármacos

Hélio de Mattos Alves

Os vegetais são fontes importantes de substâncias biologicamente ativas. A diversidade, em termos de estruturas e propriedades químicas, na qual essas substâncias ocorrem na natureza podem servir, para o desenvolvimento de um grande número de fitofármacos. Este artigo tem como objetivo mostrar como a química dos produtos naturais pode contribuir para a produção de compostos vegetais biologicamente ativos, com ênfase, especial, naqueles que apresentam propriedades farmacológicas.

► farmacognosia, metabolismo secundário, produtos naturais, fitoalexinas ◀

10

## A interação dos vegetais com o meio ambiente

Os vegetais respondem a estímulos ambientais bastante variáveis, de natureza física, química ou biológica. Fatores tais como fertilidade e tipo do solo, umidade, radiação solar, vento, temperatura e poluição atmosférica, dentre outros, podem influenciar e alterar a composição química dos vegetais. Além desses, há interações e adaptações coevolutivas complexas, que se produzem entre planta-planta, planta-animal e planta-microorganismos de um dado ecossistema. Como exemplo temos a interação inseto-planta que depende da presença, no tempo certo e na quantidade apropriada, de determinados compostos voláteis, responsáveis por aromas característicos. Essas substâncias voláteis, difundidas com facilidade a partir da evaporação, constituem verdadeiro elo de comunicação entre a fonte produtora e o meio ambiente. Tudo indica que os insetos reagem às substâncias voláteis através de mecanismo olfativo semelhante ao nosso, sentindo-se, portanto, atraídos ou repelidos pelos odores produzidos pelas plantas. Os estudos de tais inte-

rações poderão resultar em benefícios para a humanidade, uma vez que, através do aprendizado da linguagem da natureza, será possível entender, participar e interferir em seu funcionamento. Como veremos neste artigo, essa linguagem passa muitas vezes pelo conhecimento da composição química das plantas. Além do metabolismo primário, responsável pela produção de celulose, lignina, proteínas, lipídios, açúcares e outras substâncias que realizam suas principais funções vitais, as plantas também apresentam o chamado metabolismo secundário, do qual resultam substâncias de baixo peso molecular, às vezes produzidas em pequenas quantidades. Considera-se que uma das principais funções do metabolismo secundário nas plantas seja a biossíntese de estruturas complexas como alcalóides, terpenóides e derivados de fenilpropanóides. Tais estruturas funcionariam como agentes defensivos na luta contra predadores, a exemplo de microorganismos pato-

**Tudo indica que os insetos reagem às substâncias voláteis através de mecanismo olfativo semelhante ao nosso, sentindo-se, portanto, atraídos ou repelidos pelos odores produzidos pelas plantas**

gênicos, insetos e animais herbívoros. Além disso, em diversas situações de estresses bióticos e abióticos, novas rotas biossintéticas são iniciadas a partir de metabólitos primários, desencadeando a produção de substâncias químicas com grande variabilidade estrutural. A riqueza de metabólitos secundários nas plantas é também explicada pelo fato delas estarem enraizadas no solo, não podendo se deslocar e, portanto, utilizar como resposta ao meio ambiente as respostas possíveis dos animais.

Os metabólitos secundários produzidos pelos vegetais são formados por vários caminhos biossintéticos que produzem moléculas dotadas de grande diversidade de esqueletos e grupos funcionais, como, entre outros, ácidos graxos (gorduras) e seus ésteres, hidrocarbonetos, álcoois, aldeídos e cetonas, compostos acetilênicos, alcalóides, compostos fenólicos e cumarinas. Os fenilpropanóides e, especialmente, os terpenóides são os

### Caminho biossintético dos fenilpropanóides nos vegetais

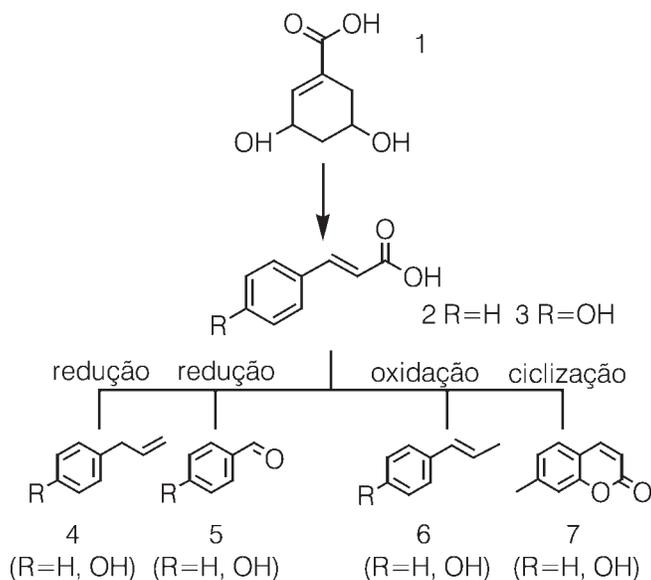


Figura 1: Reduções enzimáticas transformam os ácidos cumáricos em alil e propenilbenzenos, enquanto oxidações com degradação da cadeia lateral produzem aldeídos aromáticos. Ciclizações aromáticas intramoleculares resultam em cumarinas.

principais constituintes que estão envolvidos nas interações planta-inseto. Como podemos observar na natureza, os fenilpropanóides se formam a partir do ácido chiquímico (1), que conduz às unidades básicas: ácido cinâmico (2) e ácido *p*-cumárico (3) (Figura 1).

postos com dez átomos de carbono ( $C_{10}$ ), e os sesquiterpenos, com 15 átomos de carbono ( $C_{15}$ ).

### Plantas como fonte de produtos naturais

Desde os tempos remotos a Huma-

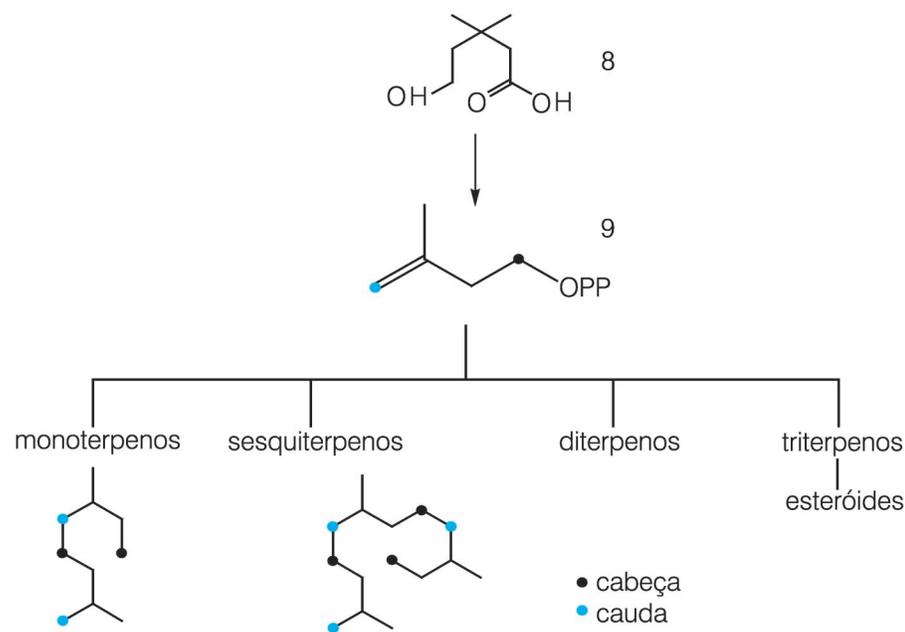


Figura 2: Duas unidades de isopreno ( $C_5$ ) unidas cabeça-cauda produzem os vários esqueletos monoterpênicos ( $C_{10}$ ), enquanto o encadernamento de três unidades resulta na classe dos sesquiterpenos ( $C_{15}$ ).

Estes últimos, por meio de reduções enzimáticas produzem propenilbenzenos (4) e/ou alilbenzenos (6) e, por meio de oxidações degradativas das cadeias laterais, podem gerar aldeídos aromáticos (5); as ciclizações enzimáticas intramoleculares produzem as cumarinas (7). Os terpenóides são construídos pela natureza a partir do ácido mevalônico (8), mostrado na Figura 2, do qual se obtém a unidade isoprênica, ou seja, o pirofosfato de isopentenila (9). O encadeamento cabeça-cauda da unidade isoprênica produz diversas classes de terpenos, entre os quais os monoterpênicos, com-

postos com dez átomos de carbono ( $C_{10}$ ), e os sesquiterpenos, com 15 átomos de carbono ( $C_{15}$ ). Estes últimos, por meio de reduções enzimáticas produzem propenilbenzenos (4) e/ou alilbenzenos (6) e, por meio de oxidações degradativas das cadeias laterais, podem gerar aldeídos aromáticos (5); as ciclizações enzimáticas intramoleculares produzem as cumarinas (7). Os terpenóides são construídos pela natureza a partir do ácido mevalônico (8), mostrado na Figura 2, do qual se obtém a unidade isoprênica, ou seja, o pirofosfato de isopentenila (9). O encadeamento cabeça-cauda da unidade isoprênica produz diversas classes de terpenos, entre os quais os monoterpênicos, com-

nidade utiliza as plantas com finalidade terapêutica. Enquanto buscava alimentação para a sua sobrevivência a humanidade foi descobrindo as propriedades tóxicas ou curativas das plantas. Esse conhecimento etnofarmacológico acumulado ao longo de nossa evolução culminou com o desenvolvimento de fármacos de grande importância na terapêutica atual, tais como o ácido salicílico, a atropina, a pilocarpina, o quinino, a artemisinina, o taxol, a digoxina e a morfina (Figura 3). Nos anos 80, o desenvolvimento da pesquisa científica resultou na identificação de 121 compostos de origem vegetal, provenientes de 95 espécies de plantas. Grande parte deles estão incluídos na atual terapêutica dos países ocidentais. No período 1983-1994, 6% dos medicamentos aprovados foram extraídos diretamente de espécies vegetais; outros 24% foram de produtos derivados e 9% foram desenvolvidos através de modelagem molecular, onde as estruturas moleculares dos compostos serviram como precursores de processos de síntese químicas. Atualmente, metade dos 25 medicamentos mais vendidos no mundo tem sua origem em metabólitos secundários de origem vegetal.

O taxol (diterpeno isolado das cascas de *Taxus brevifolia*, que possui propriedades anti-cancerígenas) é um exemplo. Esse composto está presente em pequenas quantidades na árvore (aproximadamente 100 mg/kg de casca seca de *Taxus brevifolia*). Desta maneira, para a produção de um grama de taxol são necessárias três árvores. Outros fatores, como o crescimento lento, a baixa estatura e a escassa distribuição das árvores acabam dificultando ainda mais a disponibilidade do taxol. Há ainda o inconveniente de que o processo de remoção da casca acaba levando o vegetal à morte. Estratégias baseadas em fontes alternativas de taxol e métodos para a sua síntese total têm sido extensivamente desenvolvidas e estimuladas diante da necessidade crescente desse composto biologicamente ativo na terapêutica. Devido à complexidade de sua molécula, a síntese total representou um

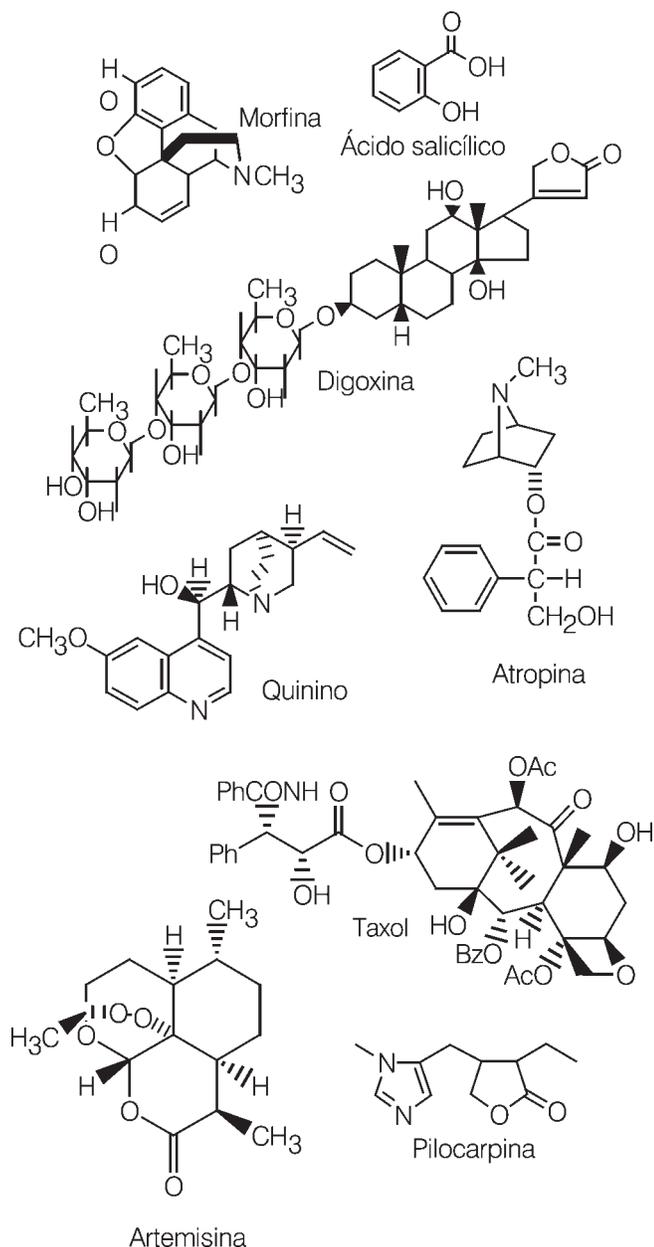


Figura 3: Exemplos de produtos naturais de grande aplicação na indústria farmacêutica.

grande desafio para os químicos. Mais recentemente, dois métodos foram publicados; no entanto, a aplicação industrial de ambos é inviável no momento devido às inúmeras etapas de reações e ao alto custo de produção. A síntese parcial do taxol, oriunda de substâncias análogas extraídas de outras espécies do gênero *Taxus*, mostra-se promissora, podendo substituir, no futuro, a extração a partir das cascas de *T. brevifolia*.

Outra fonte de metabólitos secundários, importante do ponto de vista

econômico e farmacológico, é a *Catharanthus roseus* (Apocynaceae). Essa planta é capaz de produzir e acumular mais de 90 compostos alcalóidicos com destaque a dois alcalóides que são considerados de maior importância para a indústria farmacêutica (Figura 4): os alcalóides indólicos, como a vincristina, utilizada no tratamento da leucemia linfoblástica aguda infantil em diferentes esquemas de tratamento de diferentes linfomas, como o de Hodgkins, o sarcoma de Karposi, câncer de ovário e tumores do testículo. Seus valores de mercado estão estimados em U\$ 6.000/g (vincristina) e U\$ 12.000,00/g (vimblastina). Outras alternativas, como o cultivo de células e de tecidos vegetais, estão sendo estudadas como estratégia de aumentar os valores de produtividade desses compostos. Alguns experimentos são feitos pela adição de intermediários da via biossintética desses alcalóides. Culturas de células suplementadas com secologanina (iridóide) mostraram elevações nos teores de estricrosidina (um precursor de alcalóides indólicos monoterpnoídicos). Os mesmos resultados foram obtidos com a adição de *L. triptofano*.

### A complexidade do metabolismo secundário

Os metabólitos secundários despertam grande interesse, não só pelas

atividades biológicas produzidas pelas plantas em resposta aos estímulos do meio ambiente, mas pela imensa atividade farmacológica desses compostos. Exemplo disso é a hipericina (Figura 6), isolada de flores de *Hypericum perforatum* L, (Figura 5) conhecida popularmente como erva de São João. A hipericina é uma diantrona que se tornou conhecida na literatura por provocar fotossensibilidade em animais desprovidos de pigmentos (albinos) quando se alimentavam dessa planta. Nesses experimentos, uma injeção de hipericina era aplicada em animais albinos e a exposição destes animais à luz desencadeava em poucas horas o surgimento de dermatites em toda a extensão do corpo, com exceção das zonas da pele pigmentadas. Essas inflamações se estenderam para todo o corpo do animal, causando em algumas horas a morte do animal.

O gênero *Hypericum* conta com aproximadamente 370 espécies no mundo inteiro. Essas espécies são encontradas em países de clima temperado e seus arbustos são empregados em jardinagem. *Hypericum* pode derivar do grego hyper, acima, e eikon, pintura. As flores eram colocadas so-

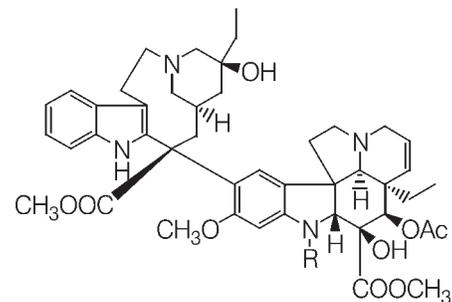


Figura 4: Vincristina (R=CHO) e vimblastina (R=CH<sub>3</sub>).

Figura 5: Partes aéreas de *Hypericum perforatum*.



Figura 5: Partes aéreas de *Hypericum perforatum*.

bre imagens religiosas para afastar o mal no dia de solstício de verão do hemisfério norte (22 de junho). As preparações farmacêuticas com *Hypericum perforatum* (Figura 8) ocupam posição de destaque nos tratamentos de depressão leve e moderada. Na Alemanha, são feitas 3,7 milhões de prescrições de *Hypericum perforatum* ao ano, o que corresponde a 25% do total de prescrições de antidepressivos naquele país. Alguns estudos clínicos comprovam maior eficácia dessas preparações farmacêuticas, inclusive com perfil de tolerabilidade superior, quando comparados com outros antidepressivos sintéticos.

### Composição química e atividade farmacológica

A maioria das preparações farmacêuticas comercializadas é feita a partir das partes aéreas. Das flores coletadas são preparados extratos etanólicos que possuem na composição química seis grupos de substâncias: diantronas (hipericina e pseudohipericina), acilflogluconóis (hiperforina, adiperforina e furohiperforina), dentre outros, glicosídeos flavanoídicos, biflavonóides, protoantociandinas e xantonas (Figuras 6 e 7). O extrato alcoólico das partes aéreas de *Hypericum perforatum* inibe a recaptação sináptica dos neurotransmissores (noradrenalina e serotonina). Trabalhos adicionais com esse extrato mostram redução do número de receptores pós-sinápticos, com necessidade de menor quantidade de neurotransmissores (monoaminas) para se obter a resposta apropriada. Esse fenômeno está baseado na teoria de que a depressão pode ser explicada pela presença de maior número de receptores nos neurônios pós-sinápticos e, em razão deste maior número, há necessidade de maior quantidade de neurotransmissores em ação. A literatura relata vários estudos relacionando a atividade antidepressiva da hipericina. No entanto, os últimos estudos bioquímicos experimentais, em animais e humanos, mostram que a hipericina não é a única das substâncias de *Hypericum* que possui essa atividade. Esses trabalhos demons-

tram uma atividade antidepressiva mais relevante para a hiperforina, provavelmente devido às mudanças em relação aos teores de hipericina e hiperforina que ocorrem durante o período de crescimento da planta, em especial na época da florescência. Conforme podemos observar na Figura 9, as flores de *Hypericum perforatum* no início da florescência possuem maior teor de hipericina, porém baixo conteúdo de hiperforina. Após algumas

semanas ocorre um decréscimo do conteúdo hipericina e aumento de hiperforina. As últimas publicações científicas têm demonstrado que a atividade antidepressiva é diretamente proporcional ao conteúdo de hiperforina. Portanto, o extrato preparado com flores colhidas mais tardiamente, com maior teor de hiperforina, terá maior eficácia antidepressiva. Sabe-se, porém, que a hiperforina é bastante instável, degradando-se facilmente quando ex-

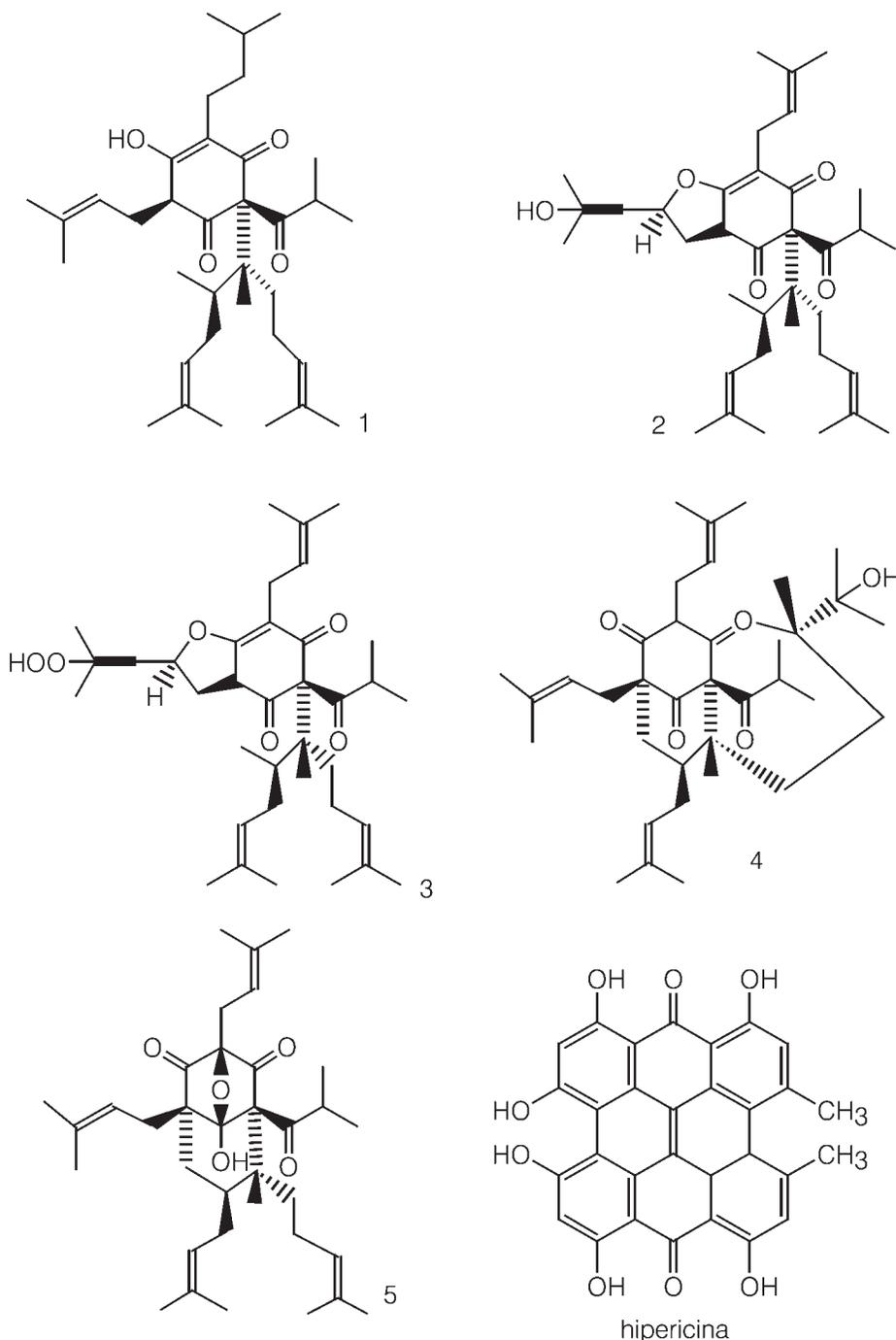


Figura 6: Compostos biologicamente ativos, isolados de *Hypericum perforatum*.

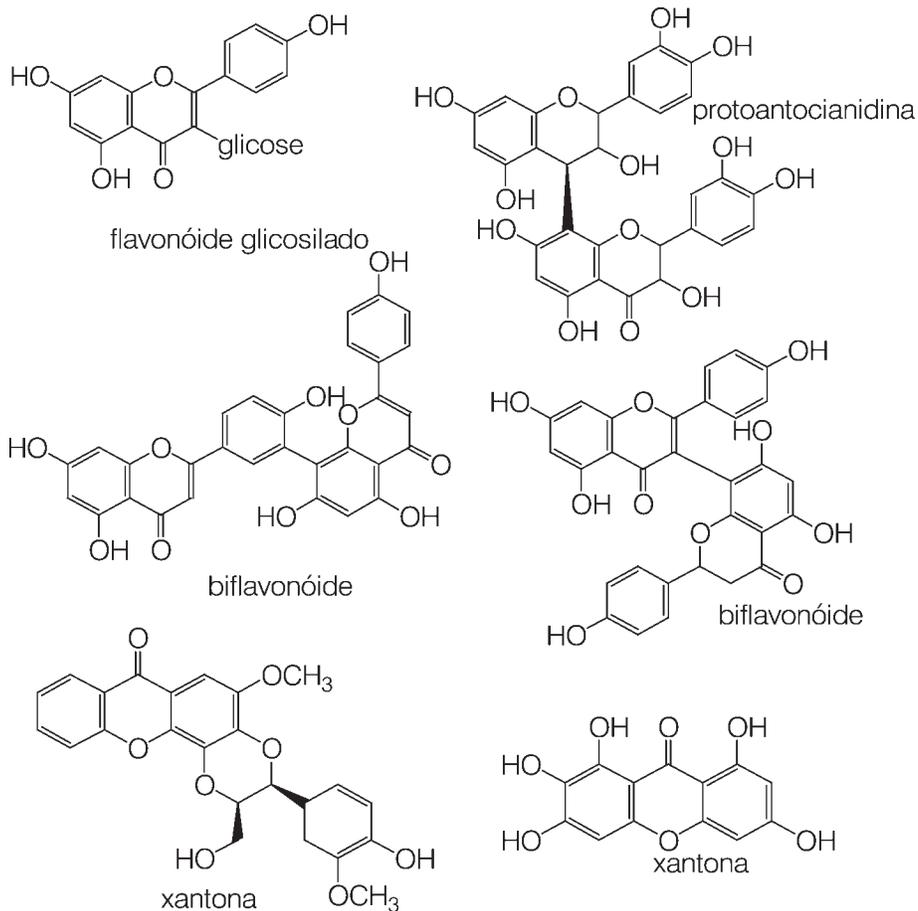


Figura 7: Compostos biologicamente ativos isolados de *Hypericum perforatum*.



Figura 8: Preparação farmacêutica de *Hypericum perforatum*.

posta à luz e ao calor, ou ainda quando estocada ou em soluções. Por isso, os extratos de *Hypericum perforatum* comercializados contêm baixo teor de hiperforina, cerca de 1%, não sendo muitas vezes mencionada a sua presença. Pode-se concluir que nem to-

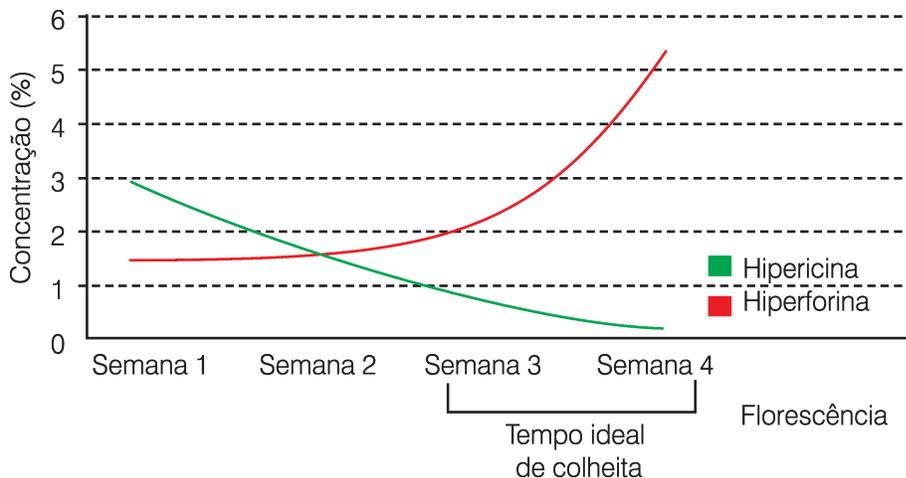


Figura 9: Variação de hipericina e hiperforina durante a época de florescência.

dos os extratos são iguais em sua composição, tendo, portanto, perfil de segurança e eficácia distintos. A instabilidade química da hiperforina leva a discussão se os compostos 2-5 (Figura 6) são produtos naturais ou artefatos que são formados durante a extração e nos procedimentos de isolamento. Os compostos 3-5 (Figura 6), quando testados em cérebros de camundongos para verificar a inibição da reutilização de 5HT, foram 10 vezes menos ativos do que a hiperforina, sugerindo que a oxidação que resulta no bloqueio do equilíbrio tautomérico é prejudicial para a atividade de preparações farmacêuticas que contenham *Hypericum perforatum*.

A labilidade da hiperforina, cuja degradação leva a derivados oxidados e a diminuição da atividade biológica desses compostos, coloca em destaque novos desafios: é fundamental o desenvolvimento de novas preparações farmacêuticas de *Hypericum perforatum* que sejam estáveis e que sejam padronizados os seus princípios ativos, considerando outros compostos além da hipericina.

### Considerações finais

Os fatos descritos acima demonstram a complexidade da estratégia de utilização dos metabólitos secundários obtidos de plantas, na estratégia de obtenção de fitofármacos. Fatores como a variação desses compostos durante o período vegetativo e a inte-

ração da planta com o meio ambiente, além da tecnologia farmacêutica utilizada na obtenção dessas preparações farmacêuticas, mostram a importância da discussão sobre a padronização dos princípios ativos e da estabilidade desses produtos para a eficácia terapêutica.

Os exemplos citados são alguns dos mais relevantes na terapêutica mundial, mas não podemos esquecer da imensa biodiversidade brasileira muito pouco conhecida em relação aos estudos químicos e farmacológicos. O Brasil é o país com a maior diversidade vegetal genética do mundo, contando com mais de 55.000 espécies catalogadas de um total estimado entre 350.000 e 550.000. O potencial de utilização dessa flora está longe de se esgotar. Um exemplo pode ser a desco-

berta e desenvolvimento de novos fármacos, através do uso dos produtos naturais como matéria-prima para a síntese de novas substâncias bioativas. Outro caminho imenso a ser explorado é o conhecimento racional dessa flora e a utilização da tecnologia farmacêutica na obtenção de fitoterápicos com maior eficácia. Para que isso ocorra é fundamental realizarem-se estudos prévios relativos aos aspectos botânicos, agrônômicos, fitoquímicos, farmacológicos, toxicológicos e finalmente o desenvolvimento de metodologias analíticas e tecnológicas.

**Hélio de Mattos Alves** (hemat@ufrj.br), graduado em farmácia, mestre em ciências (fitoquímica) pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro e doutor em ciências (biotecnologia vegetal) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, é professor adjunto da Faculdade de Farmácia da UFRJ.

## Referências bibliográficas

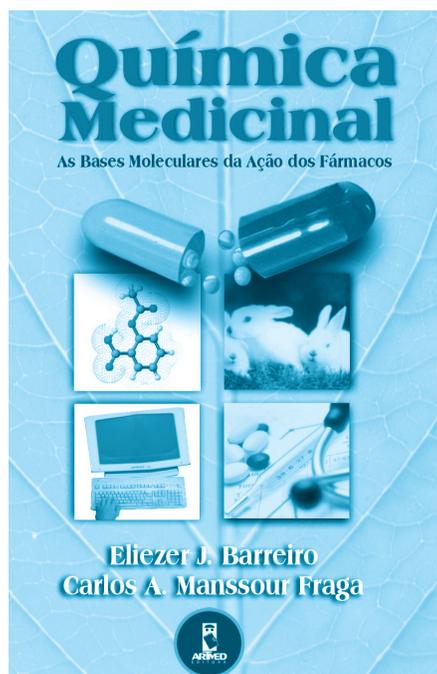
KINGSTON, F.G.I. Recent advances in chemistry of taxol. *Journal of Natural Products*, v. 63, n. 5, p. 726-734, 2000.

VEROTTA, L.; APPENDINO, G.; JAKUPOVIC, J.; BOMBARDELLI, E. Hyperforine analogues from St. John's worth (*Hypericum perforatum*). *Journal of Natural Products*, v. 63, n. 3, p. 412-415, 2000.

## Para saber mais

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A. e PETROVICK, P.R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, 1999.

MARGIS, M.M.; SANDRONI, M.; LUMERZHEIN, M. e OLIVEIRA, D.E. A defesa das plantas contra as doenças. *Ciência Hoje*, v. 25, n. 147, p. 24-32, 1999.



## Química medicinal As bases moleculares da ação dos fármacos

Autores: Eliezer J. Barreiro e Carlos Alberto Manssour Fraga, pesquisadores do LASSBio, UFRJ.

Formato: 21 x 28

ISBN: 85-7307-782-4

243 páginas

<http://www.artmed.com.br/>

*Química medicinal* trata dos conceitos mais relevantes desta disciplina, enfatizando ao longo dos capítulos os aspectos estruturais mais importantes relacionados com a atividade. Com isso, o leitor tem em mãos uma obra em que a teoria está ligada ao dia-a-dia, com exemplos de fármacos de diferentes classes terapêuticas, como quimioterápicos, antiinflamatórios, antitrombóticos e anti-hipertensivos, dentre outras, detalhando o planejamento estrutural de alguns destes fármacos integrantes do arsenal terapêutico moderno. Foi adotada a abordagem molecular, enfatizando seus aspectos químicos e qualitativos. A abordagem adotada torna o livro útil a estudantes de graduação e professores de química interessados em desenvolver novas estratégias de ensino e aprendizagem com base em

temáticas contextualizadas. Pode-se destacar outras ferramentas para o aprendizado:

- O capítulo de exercícios, em que são simuladas situações relacionadas aos temas tratados. Dentre os exercícios selecionados, discutem-se as soluções tutoriais de alguns deles no CD-ROM que acompanha o livro
- O glossário, que visa contribuir para o correto emprego de alguns termos de *Química medicinal*.
- O CD-ROM, com endereços da Internet que apresentam informações relevantes sobre os temas tratados no livro. Planejado de maneira que todas as estruturas incluídas em visão estérica através do programa WebLab Viewer possam ser visualizadas espacialmente, esta mídia contribui para que as razões moleculares da ação dos fármacos possam ser entendidas tridimensionalmente.