

# Substâncias químicas de origem vegetal com interesse medicamentoso

Elsa Teixeira Gomes <sup>a</sup>



Elsa Teixeira Gomes

*Licenciada em Química Farmacêutica pela Universidade do Porto em 1969. Obteve o D.E.A. de «Matières Premières Naturelles à Usages Médicamenteux, Option Substances Végétales d'Origine Tropicale» em 1980 e o «Doctorat de Troisième Cycle des Sciences Pharmaceutiques, Spécialité - Matières Premières Naturelles à Usages Médicamenteux», em 1982, na «Faculté des Sciences Pharmaceutiques - Université Paul Sabatier» de Toulouse.*

*Obteve equivalência ao grau de Doutor em Farmácia - Especialidade Fitoquímica, na Universidade de Lisboa em 1983.*

*Em 1970 iniciou a carreira profissional como docente universitária tendo desempenhado funções de: Assistente Eventual até 1973; Assistente até 1983; Professora Auxiliar até ao presente, tendo leccionado as disciplinas de Farmacognosia e Matérias-Primas de Origem Natural, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.*

*É responsável desde 1983 por projectos de investigação da Linha 1 do Centro de Estudos de Ciências Farmacêuticas - INIC, e por um projecto da JNICT (1990), no âmbito da Química de Plantas, das Floras do Continente, da Madeira, e da Guiné-Bissau, com potencial interesse Farmacológico.*

## Introdução

A relação entre o homem e as plantas foi muito estreita através do desenvolvimento de quase todas as civilizações. Para além de alimentos, muitas plantas superiores produzem produtos orgânicos de alto valor económico (óleos, resinas, borracha, gomas, cera, corantes, aromas, etc.). O uso de produtos de origem natural (plantas, minerais, produtos de origem animal) para tratar as doenças é parte integrante do património cultural de todas as civilizações e constitui ainda actualmente o recurso medicinal mais importante das sociedades rurais dos países em vias de desenvolvimento.

O conjunto de recursos de origem vegetal, animal e mineral utilizados na preparação de fórmulas medicamentosas foi sendo compilado e, nas sociedades mais evoluídas, foi publicado em Formulários e Farmacopeias, obras editadas sob a responsabilidade das autoridades sanitárias de cada país.

A medicina como todas as outras actividades humanas evoluiu através dos séculos, intimamente condicionada pelo desenvolvimento tecnológico e científico.

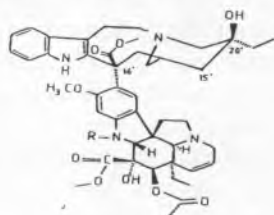
No início do século XIX foram feitos os primeiros estudos químicos, com o objectivo de isolar os chamados «Princípios Activos» das plantas; vários médicos e farmacêuticos, dessa época, se notabilizaram pela descoberta e identificação química de substâncias farmacologicamente activas, que isolaram a partir de «drogas» usadas pelos indígenas de vários países: Bernardino António Gomes, médico português que, em 1811, isolou das cascas da quina (*Cinchona* sp.-Rubiácea), uma substância que denominou *Cinchonino*, foi precursor da descoberta da *Quinina* feita em 1820 pelos farmacêuticos franceses Pelletier e Caventou. Numerosos outros alcalóides e outras substâncias de diferentes grupos químicos, foram desde então obtidas, por extracção, a partir de plantas reputadas como medicinais, tendo esta disciplina da química, a Fitoquímica, sofrido um grande impulso nos últimos 20 anos graças a vários factores entre os quais avulta o desenvolvimento das tecnologias de extracção e purificação das substâncias de origem vegetal e o dos métodos instrumentais de análise que permitem actualmente a identificação química de substâncias com estruturas novas, mesmo quando isoladas das matérias-primas de origem, em quantidades da ordem dos miligramas.

O interesse pela química das plantas medicinais esmoreceu temporariamente devido ao grande desenvolvimento da síntese

<sup>a</sup> Laboratório de Farmacologia, Faculdade de Farmácia da U. L., Av. das Forças Armadas, 1600 Lisboa.

química no século XX que conduziu à produção industrial de potentes antipalúdicos e antibacterianos (sulfamidas) relegando para segundo plano, durante várias décadas, as «drogas» vegetais que foram sendo associadas aos conceitos de fraca actividade e de empirismo, tendo contudo subsistido, em terapêutica algumas das substâncias de origem natural que não foi possível substituir totalmente por moléculas de síntese (Digitálicos-Digoxina, Esteróides usados na Hemissíntese de Hormonas e Corticoesteróides-Diosgenina, Ecogenina, etc.) e a produção de antibióticos por fermentação a partir de várias espécies de microorganismos.

Na década de 60, a descoberta accidental, feita por investigadores canadianos, da acção leucopénica de extractos de folhas de *Cathartus roseus* G. Donn. (*Vinca rosea* L), reputada como antidiabética na medicina tradicional, suscitou o interesse de investigadores da indústria farmacêutica e conduziu à produção de medicamentos antineoplásicos à base de dois dos numerosos alcalóides, diméricos-«bis-indólicos», desta espécie da Família das Apocináceas e originária da flora de Madagascar:



A Vincristina=Leurocristina, de fórmula  $-R=CH_0$ , sobretudo eficaz no tratamento de leucémias linfoblásticas e a Vinblastina=Vincalécoblastina, de fórmula  $-R=CH_3$ , particularmente activa na doença de Hodgkin, e em certas leucémias e tumores sólidos.

Este e outros factos tais como a descoberta de outras substâncias com actividades fisiológicas potentes e a simpatia que desperta actualmente tudo o que se relaciona com a natureza e a ecologia, é apontado por numerosos autores como desencadeador do renascimento da fitoterapia e pelo grande incremento a que se assiste a nível mundial dos trabalhos de investigação sobre plantas medicinais. Apesar disso, um elevado número de espécies, sobretudo das floras tropicais e sub-tropicais, não foi ainda estudado e muito menos testado sob o ponto de vista da actividade biológica.

As plantas superiores são hoje um reservatório de substâncias químicas úteis em farmacologia: como matéria-prima de extracção de moléculas farmacologicamente activas; como produtoras de moléculas que constituem um ponto de partida para hemissíntese de substâncias como maior actividade, menor toxicidade ou melhor biodisponibilidade e cada vez mais como modelos para a síntese total de novas substâncias usadas em terapêutica ou na investigação e melhor conhecimento dos processos biológicos.

### Estratégias recentes para a descoberta de novas substâncias biologicamente activas

Uma das estratégias mais bem sucedidas na investigação de novos agentes terapêuticos, tem sido a de utilizar testes de actividade farmacológica para ensaiar extractos, obtidos a partir de plantas, que são utilizadas na medicina dos povos

que ainda recorrem predominantemente a técnicas terapêuticas tradicionais. Muitas das espécies tropicais ou sub-tropicais já investigadas, com base em metodologias de trabalho recentes, revelaram possuir compostos químicos com actividades biológicas variadas, justificando a sua aplicação pelos povos que as usam e revelando moléculas biologicamente activas que no futuro poderão servir de base à produção de agentes terapêuticos novos.

Vários investigadores contribuíram já para um melhor conhecimento dos produtos de origem vegetal utilizados nas medicinas tradicionais, sendo no entanto ainda insuficiente a investigação nesta área uma vez que a maior parte dos estudos feitos, até aos últimos dez anos, é parcelar. Na literatura predomina o estudo da química estrutural dos principais compostos químicos isolados a partir das plantas usadas nas preparações tradicionais, sendo escassos os estudos das acções fisiológicas, farmacológicas e tóxicas feitos sobre essas novas substâncias, tornando assim relativamente baixo o rendimento prático, para a terapêutica, dos novos conhecimentos sobre os metabolitos já identificados.

Preconiza-se por essa razão que o estudo da composição química das plantas usadas na medicina tradicional seja monitorizado por testes de actividade biológica «*in vitro*» e «*in vivo*» de forma que de entre os numerosos metabolitos que compõem os extractos só sejam extraídos e identificados os que contribuem para a actividade biológica.

Esta estratégia implica a cooperação de investigadores de várias áreas científicas e a adopção de metodologias de trabalho em equipa, por exemplo, consoante o esquema seguinte adaptado de Vlietinck, A.J. (1987).

### Equipa e metodologia de investigação



### Seleção das plantas

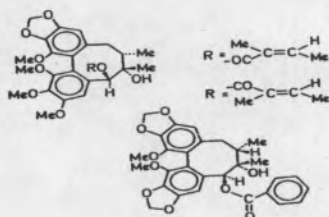
Vários critérios de selecção são postos em prática para a escolha das plantas a investigar sendo cada vez mais aceite um critério misto que conjuga os dados recolhidos sobre as práticas terapêuticas tradicionais – ETNOFARMACOLOGIA com dados relativos à QUIMIOTAXONOMIA (Grupos químicos dos principais metabolitos secundários presentes nas várias espécies vegetais classificadas segundo os critérios botânicos); Por exemplo os alcalóides de núcleo indolomonoterpénico só se encontraram até agora em oito famílias botânicas, tendo a quase totalidade das moléculas sido isolada a partir de três famílias de plantas superiores – as Apocináceas, as Loganiáceas e as Rubiáceas (Bruneton, J., 1987); as plantas da família das Solanáceas produzem principalmente alcalóides de núcleo tropânico ou de núcleo esteróide, etc...).

### «Screening» «in vitro» e «in vivo»

Nos últimos anos têm sido desenvolvidas várias baterias de testes de actividade biológica, que têm sido importantes numa primeira selecção das moléculas bioactivas, consoante as equipas utilizam-se: Ensaio de actividade antimicrobiana (antibacteriana, antifúngica e antiviral); Ensaio de actividade antiparasitária (antimalárica e amebicida); Ensaio de actividade antitumoral; Ensaio de actividade imunomodulatória; Ensaio de actividade antihepatotóxica, etc...

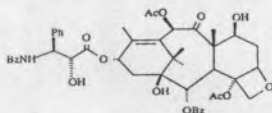
### Alguns exemplos recentes de identificação de moléculas activas e com potencial interesse medicinal

LINHANOS isolados de sementes de *Schizandra sphenanthera* - Magnoliácea, com actividade antihepatotóxica e com potencial interesse no tratamento da hepatite viral crónica (Wagner, H., 1981).

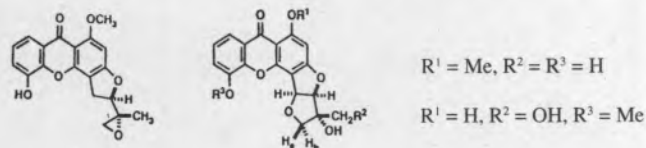


### Actividade citotóxica e antitumoral

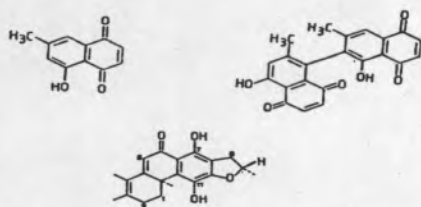
DITERPENÓIDE (TAXOL) obtido a partir de várias espécies do género *Taxus* (Kingston, D. et al., 1990).



XANTONAS isoladas de um espécie africana - *Psorospermum febrifugum* (Cassidy et al., 1990).

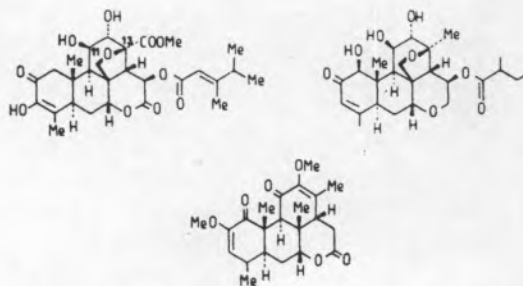


QUINONAS obtidas de várias espécies de *Diospyris* e de *Clerodendrum uncinatum* (Marston, A. e Hostettman, K., 1987).



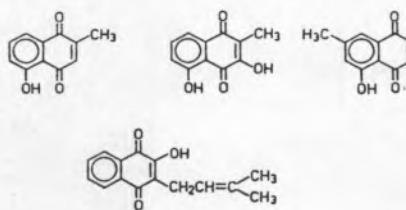
### Atividade amebicida

QUASSINÓIDES – Compostos terpénicos de várias espécies da família das Simarubáceas (Phillipson, J.D. e O’Neil, M.J., 1987).

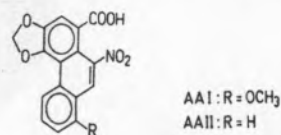


### *Alguns constituintes químicos com actividade imunostimulante*

NAFTOQUINONAS de espécies do género *Drosera* e de *Tabebuia avellanedae* (Wagner, H. et al., 1987).



LINHANO - (Ácido Aristolóquico) molécula de baixo peso molecular com actividade imunoestimulante (Wagner, H., 1984).



Em conclusão, a estruturação de equipas multidisciplinares de investigadores com formação complementar e o investimento nos estudos fitoquímicos e de actividade biológica das plantas usadas na medicina tradicional dos vários povos, pode contribuir para : A descoberta de novas moléculas com aplicação terapêutica; O enriquecimento dos conhecimentos fundamentais da biologia e da química dos organismos vivos; Constituir uma base de apoio ao desenvolvimento dos países produtores das matérias-primas, promovendo o desenvolvimento da cultura de espécies endémicas e de uma industrialização baseada nos seus próprios recursos naturais.

## Referências

- Bruneton, J., *Phytochimie et Pharmacognosie* (1987), Ed. Technique et Documentation-Lavoisier, Paris, 461.
- Cassidy, J.M. et al., *Journal of Natural Products* (1990), vol. 53, 1, 23-41.
- Kingston, D.G.I. et al., *Journal of Natural Products* (1990), vol. 53, 1, 1-12.
- Marston, A. e Hostettman, K. (1987) in Proceedings of the Phytochemical Society of Europe-27 (1987), ed. Hostettman, K. and Lea, P.J., Clarendon Press, Oxford, 65-83.
- Phillipson J.D. e O'Neil, M.J. (1987) in Proceedings of the Phytochemical Society of Europe-27 (1987), ed. Hostettman, K. and Lea, P.J., Clarendon Press, Oxford, 49-64.
- Wagner, H. (1981), in *Natural Products as Medicinal Agents*, ed. Beal, J.L. and Reinhard, E., Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 217-242.
- Wagner, H. (1984), in *Natural Products and Drug Development* (1984) ed. Krosgaard-Larsen, P., Brogger Christensen, S., and Kofod, H., Munksgaard, Copenhagen, 391-404.
- Wagner, H. et al. (1987), in Proceedings of the Phytochemical Society of Europe-27 (1987), ed. Hostettman, K. and Lea, P.J., Clarendon Press, Oxford, 127-141.
- Vlietinck, A.J. (1987), in Proceedings of the Phytochemical Society of Europe-27 (1987), ed. Hostettman, K. and Lea, P.J., Clarendon Press, Oxford, 33-47.



