

Plantas Medicinais como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar

Mary Ann Foglio⁽¹⁾, Carmen Lucia Queiroga⁽¹⁾, Ilza Maria de Oliveira Sousa⁽¹⁾, Rodney Alexandre Ferreira Rodrigues⁽¹⁾ *

⁽¹⁾ Divisão de Fitoquímica, CPQBA/UNICAMP

Resumo

As plantas medicinais têm sido uma rica fonte para obtenção de moléculas para serem exploradas terapeuticamente. Muitas substâncias isoladas de plantas continuam sendo fontes de medicamentos como, por exemplo, os glicosídeos cardiotônicos obtidos da *Digitalis*, usados para insuficiência cardíaca.

Países como China e Índia têm encontrado meios de legalizar e reconhecer o uso tradicional das plantas. A cultura chinesa utiliza o conhecimento popular das ervas há cinco séculos, com mais de 5 mil espécies utilizadas.

No Brasil 20 % da população consomem 63 % dos medicamentos alopáticos, o restante encontra nos produtos de origem natural, especialmente as plantas, uma fonte alternativa de medicação. O interesse da pesquisa nesta área tem aumentado nos últimos anos onde estão sendo instituídos projetos financiados por órgãos públicos e privados. Nos anos 70, nenhuma das grandes companhias farmacêuticas mundiais mantinha programas nesta linha e atualmente isto tem sido prioridade na maioria delas. Dentre os fatores que têm contribuído para um aumento nas pesquisas está a comprovada eficácia de substâncias originadas de espécies vegetais como os alcalóides da vinca, com atividade antileucêmica, ou do jaborandi, com atividade antiglaucoma, ambos ainda considerados indispensáveis para o tratamento e por muitas plantas serem matéria-prima para a síntese de fármacos.

Grande parte das plantas nativas brasileiras ainda não tem estudos para permitir a elaboração de monografias completas e modernas. Muitas espécies são usadas empiricamente, sem respaldo científico quanto à eficácia e segurança, o que demonstra que em um país como o Brasil, com enorme biodiversidade, existe uma enorme lacuna entre a oferta de plantas e as poucas pesquisas. Desta forma, considera-se este um fator de grande incentivo ao estudo com plantas, visando sua utilização como fonte de recursos

terapêuticos, pois o reino vegetal representa, em virtude da pouca quantidade de espécies estudadas, um vasto celeiro de moléculas a serem descobertas.

Palavras chave: Fitoquímica, Plantas, Pesquisa Científica, Princípios Ativos, Terapêutica..

Pode-se considerar como planta medicinal aquela planta administrada sob qualquer forma e por alguma via ao homem, exercendo algum tipo de ação farmacológica. As plantas podem ser classificadas de acordo com sua ordem de importância, iniciando-se pelas plantas empregadas diretamente na terapêutica, seguidas daquelas que constituem matéria-prima para manipulação e, por último, as empregadas na indústria para obtenção de princípios ativos ou como precursores em semi-síntese. As plantas medicinais têm sido utilizadas tradicionalmente para o tratamento de várias enfermidades. Sua aplicação é vasta e abrange desde o combate ao câncer até a microrganismos patogênicos [1; 2]. As plantas, além de seu uso na medicina popular com finalidades terapêuticas, têm contribuído, ao longo dos anos, para a obtenção de vários fármacos, até hoje amplamente utilizados na clínica, como a emetina, a vincristina, a colchicina, a rutina. A cada momento são relacionadas na literatura novas moléculas, algumas de relevante ação farmacológica como a forskolina, o taxol e a artemisinina [3].

Até meados do século XX, as plantas medicinais e seus derivados constituíam a base da terapêutica medicamentosa, quando a síntese química, que teve início no final do século XIX, iniciou uma fase de desenvolvimento vertiginoso. Atualmente cerca de 50% dos medicamentos utilizados são de origem sintética e cerca de 25% são de origem vegetal, isolados ou produzidos por semi-síntese [2]. Apesar do grande desenvolvimento da síntese orgânica e dos processos biotecnológicos, cerca de 25 % dos medicamentos prescritos nos países industrializados são originários de plantas, oriundos de nada mais do que 90 espécies, na utilização na terapia moderna. No entanto, durante os últimos 20 anos, os fármacos de origem natural que apareceram no mercado são, quase que na totalidade, oriundos das pesquisas científicas de países como China, Coréia e Japão, sendo que a contribuição dos outros países é bem menor [4].

A cultura chinesa tem-se utilizado do conhecimento popular de ervas medicinais durante os últimos cinco séculos. As origens desta cultura são desconhecidas, mas supostamente se iniciou na época dos cinco soberanos no ano de 2953-2208 a.C., que introduziram esta filosofia de princípios médicos. Shen-Nong é reconhecidamente o fundador da medicina chinesa, pois a ele são atribuídas as virtudes da descoberta das plantas medicinais e a capacidade de experimentar venenos, estabelecendo a arte de criar a medicina de ervas medicinais. Existem hoje 5136 espécies de plantas medicinais que são utilizadas no país e que já foram identificadas e 300 espécies analisadas com seus princípios ativos conhecidos [5; 6].

Como emprego medicinal poder-se-ia citar centenas de exemplos, porém alguns são clássicos como é o caso da *Papaver somniferum* L. (Papaveraceae), vulgarmente conhecida por papoula, planta usada para a extração do ópio, cujo componente majoritário é a morfina - isolada por Setürner -, princípio ativo empregado para combater a dor desde 1803-04. Passado mais de um século isolou-se desta mesma planta a codeína (Robiquet) e mais tarde a papaverina (Merck). Indícios arqueológicos indicam seu uso há 4000 anos a.C. Outro exemplo marcante é o da *Digitalis purpurea* L. e a *Digitalis lanata* Ehr., plantas que foram a origem da descoberta de medicamentos para o coração. Delas extrai-se glicosídeos cardiotônicos chamados cardenolídeos, sendo os mais utilizados a digitoxina e a digoxina. Estas plantas também têm uma longa história, pois egípcios e romanos já faziam uso delas pelas propriedades diuréticas e tóxicas. Foi durante a antiguidade Egípcia, Grega e Romana que se acumularam conhecimentos empíricos transmitidos, principalmente pelos árabes, aos herdeiros destas civilizações. Isto prova que, desde as mais antigas civilizações, as plantas são utilizadas como fitoterápicos [1; 7; 8; 9].

Nota-se nos últimos anos que o interesse em trabalhar com fitoterapia tem ressurgido. Na última década, registrou-se um aumento expressivo no interesse em substâncias derivadas de espécies vegetais, evidenciado pelo crescimento de publicações dessa linha de pesquisa nas principais revistas científicas das áreas de química e farmacologia [2]. Alguns fatores têm contribuído para este aumento de interesse e entre eles está a grande eficácia de algumas substâncias antitumorais obtidas de plantas, como os alcalóides extraídos da espécie vegetal *Catharanthus roseus* G. Don (Apocynaceae), originário do Madagascar, descobertos no final dos anos 60, ainda considerados

indispensáveis para o tratamento de leucemia assim como os taxóides extraídos das espécies *Taxus brevifolia* Nutt. (Taxaceae) (teixo do Pacífico) e *T. baccata* L. para cânceres ginecológicos [7;10]. Outro fator que incentiva o estudo com plantas é a complexidade na descoberta de novas drogas; atualmente são necessários de sete a dez anos para o desenvolvimento completo. O volume de recursos envolvidos nesses estudos explica a concentração da pesquisa e desenvolvimento destes novos fármacos nos países ditos do primeiro mundo, detentores de tecnologia e recursos [11]. Além disto, estudos recentes demonstram que a chamada megabiodiversidade, representada por Austrália, Brasil, China, Colômbia, Equador, Índia, Indonésia, Madagascar, Malásia, México, Peru e Zaire, está seriamente ameaçada, o que justificaria a utilização das plantas de forma sustentável, para conservação e reparação das áreas degradadas [12]. O cerrado brasileiro, por exemplo, é considerado um *hotspot* mundial, uma região que concentra alto nível de biodiversidade. *Hotspot* é, portanto, toda área prioritária para conservação devido a ameaça de extinção no mais alto grau, com pelo menos 1500 espécies endêmicas de plantas e que tenha perdido mais de ¾ de sua vegetação original. O conceito *hotspot* foi criado em 1988 pelo ecólogo inglês Norman Myers para resolver um dos maiores dilemas dos conservacionistas que era determinar quais as áreas mais importantes para preservar a biodiversidade na Terra, pois a biodiversidade não está igualmente distribuída no planeta. No ano 2000, existiam listados 25 *hotspots*, atualmente ampliados para 34, correspondendo a apenas 2,3% da superfície terrestre, onde se encontram 50% das plantas conhecidas [13; 14].

Várias empresas nacionais têm empregado matéria-prima vegetal diretamente na elaboração de fitomedicamentos. No Brasil, 20% da população são responsáveis por 63% do consumo dos medicamentos disponíveis; o restante encontra nos produtos de origem natural, especialmente as plantas medicinais, a única fonte de recursos terapêuticos. Essa alternativa é utilizada tanto dentro de um contexto cultural, na medicina popular, quanto na forma de fitoterápicos. Existem na Terra aproximadamente entre 350.000 e 550.000 espécies de plantas, mas grande parte das plantas ainda não tem estudos químicos, analíticos e farmacológicos para permitir a elaboração de monografias completas e modernas. Muitas espécies são usadas empiricamente, sem respaldo científico quanto à eficácia e segurança. Em todo o mundo, apenas 17% das plantas foram estudadas de alguma maneira quanto ao seu emprego medicinal e, na maioria dos casos, sem grande

aprofundamento nos aspectos fitoquímicos e farmacológicos. Esses dados demonstram o enorme potencial das plantas para a descoberta de novos fitoterápicos e fitomedicamentos [7;12; 15; 16].

Hoje em dia existem várias metodologias para a obtenção de fármacos, dentre elas a abordagem biotecnológica e as correspondentes técnicas genéticas, que possibilitaram identificar e preparar diversas proteínas; a química combinatória, que permitiu o desenvolvimento de técnicas de triagem em larga escala como o *HTS (High-throughput screening)* que permitem que até 100 mil compostos sejam testados num único dia em relação a sua atividade biológica e a química computacional que correlaciona a estrutura molecular com a atividade biológica [8]. A pesquisa fitoquímica tem por objetivo conhecer os constituintes químicos de espécies vegetais ou avaliar sua presença. Quando não se dispõe de estudos químicos sobre as espécies de interesse, a análise fitoquímica preliminar pode indicar o grupo de metabólitos secundário relevante da mesma. Caso o interesse esteja restrito a uma classe específica de constituintes ou às substâncias responsáveis por uma certa atividade biológica, a investigação deverá ser direcionada para o isolamento e a elucidação estrutural da mesma [17].

O panorama para a fitoquímica é muito mais importante e decisivo para o Brasil, ao considerarmos sua grande riqueza vegetal ainda sem estudo e as possibilidades para o desenvolvimento de novos medicamentos. Torna-se, portanto, necessária a implantação de um programa comprometido, contínuo e eficiente, como o requerido para qualquer conquista de valor na área científico-tecnológica [8].

Dentro deste aspecto, cabe ressaltar a necessidade de uma atuação multidisciplinar que o estudo com as plantas exige, incluindo desde o ponto de vista fitoquímico, até estudos abordando os aspectos agrotecnológico, microbiológico, farmacológico e biotecnológico, de tal forma que esta integração possa propiciar uma ampliação nas possibilidades na busca de novas moléculas ativas. Apesar de contar com uma enorme biodiversidade, o Brasil dispõe de uma infra-estrutura que deve ser melhorada para adequar a produção e a extração racional das espécies. Para o fitoquímico, todas estas especialidades têm papel importante na pesquisa com plantas medicinais. Qualquer profissional ou instituição que deseja trabalhar com plantas medicinais esbarra na dificuldade em produzi-las ou adquiri-las com confiabilidade na identificação botânica ou

mesmo em obter informações sobre em quais condições a espécie foi cultivada. A área agrotecnológica, por sua vez, pode auxiliar o pesquisador através das técnicas de micropropagação vegetativa, cultivo em larga escala e estudos de aclimatação, visando a disseminação da espécie e sua sustentabilidade e aliando a produção com a otimização do teor do(s) princípio(s) ativo(s), possibilitando a adequação da espécie às condições climáticas locais. Além disto, deve auxiliar em programas de melhoramento genético, produção em ambientes controlados, processamento pós-colheita (secagem e armazenamento), conservação de sementes, ensaios de eficácia e fitotoxicidade de defensivos agrícolas. A produção de mudas e sementes, bem como uma coleção com espécimes fidedignos, com apoio na herborização e identificação botânica é altamente recomendável. Nas áreas microbiológica e farmacológica encontra-se o apoio necessário à caracterização da atividade *in vitro* e *in vivo* das plantas em estudo, na busca da determinação da atividade antimicrobiana destes produtos e o controle de qualidade fitopatológico das espécies e seus produtos acabados [18]. As plantas não são unicamente uma fonte potencial de princípios ativos quimicamente definidos. O uso de extratos é também possível e, para isto, a atividade farmacológica deve estar definida, assim como os compostos responsáveis por esta atividade [7]. Do ponto de vista farmacológico é imprescindível a avaliação da atividade em diversos modelos como o antiulcerogênico, antiinflamatório, anticâncer em cultura de células tumorais humanas e em modelos experimentais utilizando animais de laboratório, anticolvulsivante, analgésico e outros, bem como avaliação toxicológica (citotoxicidade, toxicidade aguda, toxicidade em doses repetidas (toxicidade crônica), irritação dérmica primária e cumulativa, irritação ocular, sensibilidade cutânea e fototoxicidade). O delineamento destes estudos permite o fechamento do ciclo multidisciplinar no estudo com plantas medicinais [18].

Conclui-se que o reino vegetal representa, em virtude da pouca quantidade de espécies estudadas, um vasto celeiro de moléculas a serem descobertas. Além disto, pela necessidade da pesquisa multidisciplinar, conclui-se que mais centros de pesquisa especializados deveriam ser criados com incentivos e subsídios fiscais governamentais, como um caminho a ser priorizado para agregar valores ao panorama brasileiro na pesquisa com plantas medicinais, pois tornam-se imprescindíveis, cada vez mais, o apoio e o suporte à realização de projetos de pesquisa tecnológica e industrial de forma integrada, procurando

atender à demanda do setor produtivo e de órgãos governamentais, um incentivo institucional de interface com o setor produtivo e com a sociedade.

Referência Bibliográfica

1. M. C. Silva, J. C. T. Carvalho, Plantas Medicinais: In: J. C. T. Carvalho, Fitoterápicos. Antiinflamatórios. Aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. Ribeirão Preto, SP, Tecmedd, 2004, 480 p.
2. J. B. Calixto, Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Brazilian Journal and Biological Research*, **33**, p. 179-189, (2000).
3. V. Cechinel Filho, Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade, *Química Nova*; **21**; 1, (1998).
4. X. Lozoya, *Investigación y Ciencia*, 254, (1997), Apud: R. A. Yunes, V. Cechinel Filho, Breve análise histórica da Química de Plantas Medicinais: Sua importância na atual concepção de fármaco segundo os paradigmas Ocidental e Oriental: In: R. A. Yunes, J. B. Calixto, Plantas Medicinais sob a ótica da Química Medicinal Moderna. Chapecó-SC, Argus, 2001, 523 p.
5. G. S. Ding, *Int. Pharmacy Journal*; **11**; 11-14; (1987).
6. Wang, Y.Z.; *Chim. Pharm. Bull.* ; **19**; 579-582; (1984).
7. K. Hostettmann, E. F. Queiroz, P. C. Vieira, A importância das plantas medicinais: Princípios ativos de plantas superiores. Série de textos da Escola de Verão em Química-IV, São Carlos, SP, EdUFSCar, 2003, 152 p.
8. R. A. Yunes, V. Cechinel Filho, Breve análise histórica da Química de Plantas Medicinais: Sua importância na atual concepção de fármaco segundo os paradigmas Ocidental e Oriental: In: R. A. Yunes, J. B. Calixto, Plantas Medicinais sob a ótica da Química Medicinal Moderna. Chapecó-SC, Argus, 2001, 523 p.
9. L. E. Fellows, Pharmaceuticals from traditional medical plants and other: Future prospects: In: J. D. Coomers, ed. *New drugs from natural sources*. London, IBC technical Services, (1992).

10. G. M. Cragg, S. A. Schepartz, M. Suffnez, M. R. Grever, The taxol supply crisis: New NCI policies for handling the large-scale production of novel natural product anticancer and anti-HIV agents. *J. Nat Prod.* **56**: 1657-1668, (1993).
11. M. A. Montari, *Química Nova*, **18**; 1, 56-64, (1995).
12. R. O. Nodari, M. P. Guerra, Biodiversidade: Aspectos Biológicos, geográficos, legais e éticos, Apud: O. M. C. Simões, R. P. Schenkel, G. Gosmann, P. C. J. Mello, A. L. Mentz, P. R. Petrovick, Farmacognosia da planta medicamento. Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 1999.
13. N. Myers, R. A. Milttermeier; C. G. Milttermeier, G. A. B. da Fonseca, J. Kents, Biodiversity hotspots for conservation priorities. *Nature*, **403**, n. 24, feb., p. 853-858, (2000).
14. A. Rhodin, A. Conservation International do Brasil. Prioridades de conservação <http://conservation.org.br/como/index.php?id=8>, acesso em 12/05/2005.
15. G. M. Cragg, D. J. Newman, Discovery and Development of Antineoplastic Agents from Natural Sources. *Cancer Investigation*, **17**, n. 2, p. 153-163, (1999).
16. M. Hamburger, A. Marston, K. Hostetmann, Search for new drugs of plant origin. *Advances in Drug Research*, **20**, p.167-169, (1991).
17. O. M. C. Simões, R. P. Schenkel, G. Gosmann, P. C. J. Mello, A. L. Mentz, P. R. Petrovick, Farmacognosia da planta medicamento. Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 1999.
18. UNICAMP. Disponível no endereço (<http://www.cpqba.unicamp.br>), acesso em 07/07/2006.

Data de Recebimento: 28/07/2006

Data de Aprovação: 17/08/2006