

SELEÇÃO DE PLANTAS PARA PESQUISA FARMACOLÓGICA

PAULO JOSÉ SIXEL¹
NEY RONER PECINALLI²

1. Farmacêutico-Bioquímico pela UFF, mestre em Ciências pela UFRJ, prof. adjunto de Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Instituto Biomédico da UFF.
2. Especialista em Imunodiagnóstico, prof. auxiliar de Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Instituto Biomédico da UFF, mestrando em Biologia Celular e Molecular Imunofarmacologia no Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ.

Endereço para correspondência: Rua Prof. Hernani de Melo, 101 - CEP:24.210-130 - Centro, Niterói, RJ.

INTRODUÇÃO

As pesquisas com o propósito de obter novos medicamentos, a partir de plantas, ou de aprimorar os fitoterápicos já existentes vêm reassumindo papel importante, nos últimos anos. (SIXEL, 1998). Corroboram com isso a grande aceitação popular para o uso das plantas medicinais e, acima de tudo, a movimentação anual de vultosas quantias na economia mundial com o comércio de fitofármacos e a possibilidade de desenvolver novos medicamentos, a partir de moléculas naturais.

Nesse contexto, 30% dos medicamentos desenvolvidos nos países do Primeiro Mundo são provenientes de recursos naturais e com menores custos, quando comparados aos obtidos por síntese, uma vez que aqueles obtidos de plantas usadas na medicina popular já têm propriedades conhecidas, e muitos deles já são usados na forma de fitoterápicos (CALIXTO, 1996). No caso de países em desenvolvimento, e que ainda não dispõem de tecnologia em química fina farmacêutica, as pesquisas com espécimens vegetais assumem um papel significativo, uma vez que a probabilidade de encontrar medicamentos com grande valor terapêutico é maior pelo estudo de fitoterápicos e plantas medicinais de uso popular do que por síntese química (LAPA, 1995).

Com relação às espécies brasileiras consideradas medicinais, embora inúmeras delas já tenham sido outrora submetidas a investigações pré-clínicas, toxicológicas e clínicas, pode haver necessidade de reestudá-las com mais abrangência, em decorrência de poderem ter sido pesquisadas com número pequeno de animais e humanos, com ausência de grupos controles, com drogas não

padronizadas e de conteúdo desconhecido e com métodos pouco apropriados para o registro dos efeitos.

Como o número de plantas superiores no território brasileiro é estimado em 150 mil espécies (FARNSWORTH, 1989), muito trabalho ainda há por fazer.

A SELEÇÃO DAS PLANTAS

Diante da enorme variedade de espécies da flora serem consideradas popularmente como medicinais, e da possibilidade de inúmeras outras com igual potencial e nunca pesquisadas, é importante estabelecer um critério de seleção e que atenda aos objetivos da investigação.

Uma triagem preliminar pode, a princípio, separar plantas que efetivamente sejam usadas na medicina popular, ou que tenham sua composição química em parte já desvendada, além de outras referências que possam ser consideradas potencialmente medicinais. Para tais fins, são tidas, assim, não somente as plantas empregadas diretamente na terapêutica, mas também aquelas que possam constituir matéria prima das preparações galênicas ou de fornecer intermediários para a fabricação de fármacos sintéticos.

De modo sistemático, a seleção de plantas pode ser planejada com base em alguns princípios:

1. **Reestudo da planta, de acordo com algumas propriedades farmacológicas já descritas na literatura.**

Constitui uma forma prática pela seleção de espécies exis-

tentes, no Brasil, e já reconhecidas, mesmo em outros países, por suas propriedades medicinais. Segundo DADOUN (1983), este método seria, de certa forma, preferencial, pois diversas espécies brasileiras são inscritas em farmacopéias estrangeiras, o que já seria uma garantia e segurança quanto ao valor terapêutico, sendo contudo indispensável uma avaliação farmacognóstica para a correta certificação de identidade do material botânico.

2. Levantamento ecológico.

Seleção da planta num *habitat* particular ou por intermédio de indicação sugestiva de efeitos em animais. Segundo este critério, um bom observador pode dar atenção a espécies que pareçam ser imunes a predação por insetos, o que é indicativo da presença de substâncias biologicamente ativas e com certa probabilidade de ter algum emprego terapêutico (COX & BALICK, 1994).

3. Seleção aleatória seguida de bioensaios em massa ("screening" farmacológico).

Esta seleção é conduzida por coleta arbitrária de espécies representativas dos diversos grupos taxonômicos de uma região. Do material obtido, são preparados extratos que são analisados "in vitro", "in situ" ou "in vivo", com a finalidade de achar amostras com efeitos farmacológicos significativos.

Segundo REYNOLDS (1991), este tipo de investigação pode não ser um procedimento plenamente eficaz, baseado no fato de que, durante 25 anos, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) não alcançou o intuito de achar um composto anti-cancerígeno eficaz e terapeuticamente seguro entre 114 mil extratos de 35 mil espécies de plantas provenientes de todas as partes do mundo. Atualmente, o NCI emprega outras estratégias de coleta de plantas (COX & BALICK, 1994).

Algumas tentativas brasileiras para encontrar compostos antimaláricos com este critério também não apresentaram resultados satisfatórios. De 148 extratos brutos de diferentes vegetais estudados para aquele propósito, todos se mostraram inativos (BRANDÃO et al, 1985). Com mais sorte, KRETTLY (1989), ao testar 270 extratos brutos, encontrou resultados satisfatórios com a *Vernonia scabra* e a *Eupatorium squalidum*, em ensaios "in vitro" contra o *P. falciparum*, e "in vivo" em camundongos contra o *P. berghei*.

4. Seleção por critérios quimiotaxonômicos.

O reconhecimento da estrutura química de um princípio ativo encontrado em um vegetal como sendo o fator causal de seus efeitos farmacológicos pode estabelecer uma importante referência na procura deste composto ou semelhantes, em diversas plantas aparentadas filogeneticamente, e que podem se assemelhar, do ponto de vista químico, pela presença de tais metabólitos secundários, embora em concentrações variáveis.

Por intermédio de estudos quimiotaxonômicos, podem ser identificadas espécies com maiores concentrações do princípio ativo, o que poderá permitir uma exploração mais eficiente e também mais econômica na obtenção da droga. Como observou PELT (1989), com este critério analógico, seria possível dizer que, em cada família, haveria um "espírito", permitindo que cada uma delas se especializasse numa química própria.

Dessa forma, se uma determinada espécie possui um tipo de substância, é possível que outra espécie própria também a possua. Como relataram PACIORNIK et al (1989), a família *Bignoniaceae*, por exemplo, consiste de 120 gêneros e setecentas espécies que ocorrem em sua maior parte na América do Sul e na África tropical, e têm componentes químicos principalmente constituídos de iridóides e naftoquinonas, além de antraquinonas, gli-

cosídeos cianogênicos e esteróides, triterpenóides comuns e alguns flavonóides.

Um interessante trabalho de classificação envolvendo 7.500 espécies dentro de suas famílias e respectivas indicações terapêuticas foi desenvolvido e sugerido para tornar a seleção de plantas para pesquisa farmacológica em processo mais racional (STEFANELLO & GOTTLIEB, 1989). Os resultados apresentados mostraram uso difundido de plantas *Solanaceae* como analgésicas e para afecções da pele; de *Rosaceae* e *Scrophulariaceae* para tratamentos no sistema gênito-urinário; de *Ranunculaceae* em estados reumáticos, e de *Euphorbiaceae* em distúrbios do trato digestivo. Em conclusão, foi acentuado que, desde que os compostos químicos destas famílias são razoavelmente bem conhecidos, torna-se possível racionalizar o estudo das suas aplicações terapêuticas.

Através da observação da regularidade da distribuição sistemática de plantas úteis, COMEGNO et al (1985) constataram a existência de uma correlação semelhante de plantas medicinais do Brasil e Panamá, e concluíram "que a ocorrência de substâncias biologicamente ativas é condicionada por sua posição sistemática, o que torna possível construir um sistema capaz de prever a existência e a natureza de substâncias úteis em determinado táxon".

Dentro destes princípios, o efeito leishmanicida de uma chalcona, obtida de *Piper aduncum*, pôde ser demonstrado, a partir de informações na literatura sobre a eficácia da licochalcona A, isolada de *Glycyrrhiza sp.* sobre a leishmaniose cutânea experimental (TORRES-SANTOS et al 1996).

5. Seleção através de investigações etnofarmacológicas.

O fato de um expressivo número de indivíduos em uma população utilizar determinada planta na medicina tradicional pode ser considerado como boa sugestão para uma investigação farmacológica ou clínico-farmacológica. Parte do que se busca entender cientificamente sobre plantas medicinais foi legado pela medicina popular, através de conhecimentos adquiridos e preservados, mediante atentas observações e práticas na natureza. Com o boldo, por exemplo, suas propriedades medicinais foram descobertas pela observação de que ovelhas com distúrbios hepáticos, geralmente fatais, sobreviviam, quando comiam folhas desta planta, continuamente (MAGISTRETTI, 1980).

Dos 119 medicamentos derivados de plantas superiores utilizados atualmente, 74% foram descobertos com base em pesquisas na medicina tradicional, estando entre os mais conhecidos, entre outros: atropina, codeína, digoxina, efedrina, escopolamina, L-dopa, morfina, pilocarpina, quinidina, reserpina, teofilina, velpotriatos, vimblastina, vincristina, etc. (FARNSWORTH et al 1989).

A Etnofarmacologia

Embora originalmente o estudo sobre o uso de drogas usadas na medicina popular estivesse a cargo da Farmacognosia, cabe atualmente à Etnofarmacologia um papel de destaque, ao permitir esclarecimentos mais compreensivos para o uso de medicamentos tradicionais (DE SMET e RIVIER, 1989).

A abordagem etnofarmacológica, entretanto, não engloba todas as substâncias de origem natural, mas somente aquelas que são ou foram empregadas dentro de um contexto cultural. Este enfoque abrange amplos e variados aspectos multidisciplinares relacionados ao uso humano de drogas e venenos em um contexto tradicional, integrando informações científicas e culturais, fornecidas pela Farmacologia, Toxicologia, Química, Botânica, Zoologia, Antropologia, Arqueologia, Linguística e História (DE SMET e RIVIER, 1989).

Além disso, segundo ELISABETSKY (1987), ao integrar

estes conhecimentos, a Etnofarmacologia pode evitar "verdadeiros trabalhos de desinformações, quando pessoal sem formação biomédica faz *tradução* do uso popular para indicações terapêuticas usadas no sistema biomédico ocidental". Sobre isto, é comum encontrar informações a respeito do uso de plantas medicinais em publicações de alcance popular que não consideram o contexto cultural, possibilitando que certas espécies sejam transformadas em verdadeiras panacéias e, desta forma, descredenciando a fitoterapia.

Pior ainda é quando este trabalho de "desinformação" é divulgado em bulas e materiais de propagandas de fitoterápicos. FARIAS et al (1985) citaram o caso de uma bula oportunista e inescrupulosa de um fitoterápico produzido de uma planta usada na medicina popular como purgativa com as seguintes indicações: "...regulador do metabolismo...tratamento da dispepsia, anomalias do estômago, inclusive úlcera, constipação intestinal e dificuldades digestivas, debilidade orgânica, enfermidades da pele,...tônico do sistema nervoso...todos os tipos de infecções(?) cardíacas, asma, artrite, amebíase e ainda na purificação generalizada do sangue, sendo por isto insuperável no tratamento de espinhas...de utilidade na promoção das funções hepáticas e renais, no tratamento das enfermidades hemorroidais, transtornos circulatórios, hipertensão, diabetes, afecções reumáticas e gota". Portanto, em nenhuma circunstância, informações como estas podem ser consideradas como referência de indicação.

Também, um parecer técnico da Organização Mundial de Saúde (ANÔNIMO 1991) reconheceu que a falta de conhecimentos em farmacologia e medicina por parte de alguns investigadores reduz a confiabilidade de muitas afirmações etnomédicas que aparecem na literatura. Por exemplo, quando é afirmado simplesmente que uma planta é "anticonceptiva", não fica devidamente esclarecido se ela é usada para prevenir a concepção - seja por ação no homem ou na mulher - ou, então, se é empregada para evitar o nascimento (abortiva). Portanto, não será o mesmo desenvolver um ensaio biológico para mostrar que um produto previne a concepção, do que para provar que tem propriedades abortivas (ANÔNIMO, 1991).

Para estabelecer a validade das alegações folclóricas, é preciso examinar toda a informação em sua perspectiva apropriada e estudar sua credibilidade de todos os pontos de vistas possíveis (SOEJARTO, 1978). Sendo assim, é atualmente impossível admitir a eficácia de um tratamento anticoncepcional com durabilidade, por até três anos, à base de pontas de acácia introduzidas na vagina, em uma única vez, como descrito no papiro de Ebers. Entretanto, esta antiga receita poderia ter sido eficaz, desde que, usada regularmente. Sabe-se que as pontas daquele arbusto produzem goma arábica-carboidrato que, quando fermentado, libera anidrido do ácido láctico, o qual é transformado em ácido láctico, o qual é espermicida (SOEJARTO, 1978).

Para SOEJARTO (1978), o folclore atual era ciência no século XV; hoje, pode ou não ser ciência, e o que assim se considera atualmente, poderá sofrer destino semelhante no século XXV.

Até os nossos dias, plantas ineficazes ou mesmo tóxicas continuam sendo usadas pela população, por causa da crença na "doutrina das assinaturas dos corpos". Esta teoria, desenvolvida por Paracelso, entre os séculos XV e XVI, postulava empiricamente a existência de formas e sinais nas plantas e animais, que indicariam suas virtudes medicinais. Dessa forma, plantas com coloração avermelhada seriam boas para fortalecer o sangue; outras amareladas seriam eficazes para combater a icterícia; em forma de serpente indicada para dardejamento de cobras; de aspecto fálco para tratar distúrbios sexuais, entre outras tantas.

De todas estas observações, deve ficar evidente não apenas a importância de serem conduzidas corretamente as investigações etnomédicas, mas também saber interpretar as informações

obtidas. Para qualquer planta em estudo, um plano de pesquisa farmacológico poderá não ter relação com o uso popular, podendo levar a crer, por exemplo, que o material investigado não tenha sido corretamente identificado.

Para que tal não ocorra, todas precauções deverão ser tomadas, durante a coleta das informações populares. De acordo com BANNERMAN (1982), os investigadores necessitam ter conhecimentos sobre o cultivo, colheita, preparo e uso de plantas medicinais mais comuns, a fim de ganharem confiança de seus informantes, como também compreenderem os tipos de tratamentos praticados pela população. A inobservância destes cuidados pode fazer com que o investigador seja suprido com plantas erradas, quando o informante não quiser revelar a identidade precisa. Somente através de todas as informações corretas, poderão ser estabelecidas, posteriormente, etapas de pesquisas farmacológicas e químicas para nortear a descoberta de novos medicamentos.

Uma ampla e interessante forma de abordagem farmacológica foi apresentada por LIPP (1989), a qual permite reunir e descrever em questionário próprio - realizado por intermédio de entrevistas com indivíduos que praticam a medicina tradicional - informações detalhadas das espécies vegetais empregadas dentro de um contexto cultural. A partir do conjunto de todos os dados obtidos, poderão ser estabelecidas hipóteses para investigação laboratorial dos efeitos farmacológicos possivelmente relacionados com o uso terapêutico popular.

Apesar das evidências favoráveis aos estudos etnofarmacológicos, algumas críticas quanto ao propósito de descobrir novos medicamentos por esta seleção foram feitas por GOTTLIEB (1982), baseadas nas observações de que a maioria dos costumes atuais com relação ao emprego de plantas já foi investigada; que o processo de aculturação das populações primitivas é atualmente muito rápida e que a devastação da flora nativa avança em ritmo veloz.

Como forma de preservar este conhecimento inestimável e seriamente ameaçado, GOTTLIEB & KAPLAN (1990) propuseram a criação de extratários, em substituição aos herbários tradicionais, onde os produtos naturais podem ser estocados sob a forma de extratos brutos, para que possam ser estudados pelas gerações futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANÔNIMO. Analisis "in vitro" para detectar actividad anti-HIV en los remedios tradicionales. Memorandum de una reunión de la OMS. *Bol. Of Sanit. Panam.*; 111(1):34-43, 1981.
- BANNERMAN, R.H. Mesa Redonda. La medicina tradicional en la moderna atención de salud. *Foro Mundial de la Salud*; 3(1):8-28, 1982.
- BRANDÃO, M.G.L. et al. Quimioterapia experimental antimarial com produtos naturais: I. Uma abordagem mais racional? *Ciênc. Cult.*; 37(7):1152-1163, 1985.
- CALIXTO, J.B. Fitofármacos no Brasil: agora ou nunca. *Ciência Hoje*; 21(123):26-30, 1996.
- COX, P.^a & BALICK, M.J. The ethnobotanical approach to drug Discovery. *Sc. Amer.* 270(6): 60-65, 1994.
- DADOUN, H.A. Plantas medicinais e saúde na França. *Rev. Farm. Bioquim. Belo Horizonte*; 5(2):85-94, 1983.
- DESMET, P.A.G.M. & RIVIER, L. A general look on ethnopharmacology. *J Ethnopharmacol.*; 25:127-38, 1989.
- ELISABETSKY, E. Pesquisas em plantas medicinais. *Ciênc. Cult.*; 39(8):697-702, 1987.
- FARIAS, M.R. et al. O problema da qualidade dos fitoterápicos. *Cad. Farm.*; 1(2):73-82, 1985.

- FARNSWORTH, N.R. et al. Las plantas medicinales en la terapeutica. *Bol. Of Sanit. Panam.*; 107(4):314-329, 1989.
- GOTTLIEB, O. Mesa redonda, in bannerman, R.H. la medicina tradicional en la moderna atención de salud. *Foro Mundial de la Salud*; 3(1):8-28, 1982.
- GOTTLIEB, O.R. & KARPLAN, M.A.C. Amazonia: tesoro quimico a preservar. *Ciência Hoje*; 11(61):17-20, 1990.
- KRETTLI, A.U. Malaria experimental chemotherapy with natural products and synthetic defined molecules. Simpósio Brasil-China de Química e Farmacologia de Produtos Naturais. Programa e Resumos, Rio de Janeiro, 1989.
- LAPA, A.J. Importância da Farmacologia tradicional e novas descobertas no estudo das plantas medicinais. *Ars Cvrandi*; (6):46-52, 1985.
- LIPP, F.J. Methods for ethnopharmacological field work. *J. Ethnopharmacol*; 25:139-150, 1989.
- MAGISTRETTI, M.J. Remarks on the pharmacological examination of plant extracts. *Fitoterapia*; (1):67-79, 1980.
- PACIORNIK, M.A. et al. Bignomiaceal: Ethnopharmacological vs. Chemistry. Simposio Brasil-China de Química e Farmacologia de Produtos Naturais. Rio de Janeiro, Programas e Resumos, p115, 1989.
- PELT, J.M. A "revolução verde" da medicina. *O Correio da Unesco*; 7(9):8-16, 1979.
- REYNOLDS, T. (1991). In HOLLAND, B.K. Prospecting for drugs in ancient texts. *Nature*; 369:702, 1994.
- SIXEL, P.J. o RESGATE DAS PLANTAS MEDICINAIS E DA FITOTERAPIA. Ver. *Centro Cienc. Méd. UFF*; 2(2):49-54, 1998.
- SOEJARTO, D.D. Plantas para controle da fertilidade. *A Saúde do Mundo*; 4:16-16, 1978.
- STEFANELLO, M.E.A. & GOTTLIEB, O.R. Ethnopharmacological profiles of plant families. Simposio Brasil-China de Química e Farmacologia de Produtos Naturais. Rio de Janeiro, Programas e Resumos, p117, 1989.
- TORRES-SANTOS, E. C. et al. Efeito leishmanicida da 2',6'-dihidroxi-4'-metoxichalcona isolada de *Piper aduncum*. Resumos XI Reunião da Feder. Soc. Biol. Experim. Caxambu(MG), 1996.