

Coleção Química no Cotidiano

Sustentabilidade e Soberania
Volume 17



Leopoldo C. Baratto

A fábrica de medicamentos da natureza: alguns fármacos de origem vegetal, animal, microbiana e marinha

Coleção Química no Cotidiano

Volume 17

**A fábrica de medicamentos da natureza:
alguns fármacos de origem vegetal,
animal, microbiana e marinha**

Leopoldo C. Baratto



MOVIMENTO
QUÍMICA
PÓS 2022
Sustentabilidade e Soberania

 Sociedade
Brasileira
de Química



CERSusChem
Centro de Excelência para
Pesquisa em Química Sustentável

1^a Edição

São Paulo | Sociedade Brasileira de Química | 2022

© Sociedade Brasileira de Química

**Coleção Química no Cotidiano - Sustentabilidade e Soberania
Volume 17**

Coordenadoras do projeto

Claudia Moraes de Rezende e Rossimiriam Pereira de Freitas

Editora-chefe

Claudia Moraes de Rezende

Revisores

Claudia Moraes de Rezende e Rossimiriam Pereira de Freitas

Arte gráfica e editoração

Cabeça de Papel Projetos e Design LTDA (www.cabecadepapel.com)

Ficha Catalográfica
Wanda Coelho e Silva (CRB/7 46)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

B54q Baratto, Leopoldo C.

A fábrica de medicamentos da natureza: alguns fármacos de origem vegetal, animal, microbiana e marinha / Leopoldo C. Baratto – São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 2022.

p.55 - (Coleção Química no Cotidiano, v. 17)

ISBN 978-85-64099-30-2

1. Química. 2. Medicamentos. 3. Natureza | Leopoldo C. Baratto. II. Título. III. Série.

CDD 547.7

CDU 547.9

Todos os direitos reservados – É proibida a reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por outro meio.
A violação dos direitos de autor (Lei nº 5.988/73) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Índice

A natureza é uma fábrica de moléculas bioativas	4
Morfina: a substância de Morfeu, o deus dos sonhos	7
Atropina: do voo das bruxas ao tratamento de cólicas.....	11
Digoxina: a molécula que influenciou a arte de Vincent van Gogh	14
Pilocarpina: da Floresta Amazônica ao consultório dos oftalmologistas	17
Ácido acetilsalicílico: das cascas do salgueiro aos comprimidos	19
Tubocurarina: o veneno mortal dos indígenas que virou remédio.....	22
Moléculas na guerra contra o câncer: vincristina e vinblastina, paclitaxel, camptotecina, podofilotoxina, halicondrina B	25
Moléculas na guerra contra a malária: quinina e artemisinina	36
Captopril: da toxina de uma serpente ao tratamento da pressão alta	43
Fármacos produzidos por fungos: os antibióticos e os redutores do colesterol	45
Oseltamivir e Ziconotídeo: novos fármacos de origem natural no século 21	51
Considerações Finais	54
Referências.....	56

A natureza é uma fábrica de moléculas bioativas

O uso dos recursos naturais pelos seres humanos remonta à Era Paleolítica, quando os homens e mulheres primitivos buscavam na natureza os remédios para tratar e curar seus problemas de saúde. Os homens das cavernas observavam o uso das plantas pelos animais e também usavam sua intuição, testando as plantas por meio de tentativas e erros, observando seus efeitos no organismo. A cada nova geração, esse conhecimento sobre os remédios da natureza era transmitido para os jovens, que continuavam utilizando estes recursos. Após milhares de anos, o conhecimento tradicional sobre as fontes naturais foi se consolidando e até hoje é utilizado, como é o caso da medicina tradicional chinesa, medicina tradicional ayurvédica e até mesmo o conhecimento dos indígenas sobre as plantas.

Até o final do século 18, as plantas medicinais e os extratos vegetais, e ainda alguns preparados animais e de minerais, eram os únicos recursos terapêuticos disponíveis para a população. Não existiam ainda os medicamentos na forma de comprimidos, cápsulas ou cremes. No início do século 19, surgiu a cromatografia, técnica analítica que foi capaz de separar os princípios ativos das plantas. Assim, as substâncias isoladas passaram a ser utilizadas como fármacos; algumas destas

moléculas, inclusive, são utilizadas até hoje na terapêutica. Vale a pena mencionar o que significa a palavra *fármaco*: é uma substância que possui estrutura química definida com propriedades terapêuticas avaliadas cientificamente. Dentro dos medicamentos que compramos nas farmácias, existem os fármacos, ou seja, os princípios ativos, que são as substâncias responsáveis pelo efeito terapêutico.

Existem aproximadamente 500 mil substâncias de origem natural conhecidas, isoladas de plantas, animais e micro-organismos, e também de fontes marinhas, como, por exemplo, algas, esponjas, corais, bactérias e fungos marinhos, do mundo inteiro. Historicamente, as plantas medicinais são as fontes mais comuns de substâncias com potencial terapêutico, uma vez que são utilizadas pela humanidade há milhares de anos e também por serem mais acessíveis para coleta. Se considerarmos apenas as plantas, existem cerca de 374 mil espécies vegetais catalogadas na Terra. Por outro lado, o interesse pelos organismos marinhos têm crescido nas últimas décadas, revelando fontes de moléculas completamente diferentes das isoladas dos ambientes terrestres. Estima-se que o número de espécies marinhas conhecidas chegue a 250 mil.

Nos anos 1950, logo após a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), as indústrias química e farmacêutica vivenciaram a era das substâncias sintéticas, mais baratas e fáceis de produzir. Com isso, as

fontes naturais, que exigiam métodos mais complexos de isolamento e controle de qualidade, perderam espaço e importância. A partir dos anos 1980, houve uma retomada no interesse pelo estudo dos produtos naturais, focando principalmente no desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos, cosméticos, herbicidas naturais etc., além da exploração de novas fontes de fármacos, como os micro-organismos e as fontes marinhas.

O Brasil, em especial, apresenta enorme potencial para a descoberta de novas moléculas de origem natural. Se considerarmos os números atualizados, o país possui quase 50 mil espécies de plantas, algas e fungos catalogados, sem contar a imensa costa litorânea que abriga uma diversidade enorme de organismos marinhos e micro-organismos. Para se ter uma ideia, há estimativas de que apenas 10% da nossa flora foi estudada do ponto de vista químico e farmacológico.

Em meio a estes números, quantas moléculas ainda podem ser descobertas na Floresta Amazônica, no Cerrado ou na Mata Atlântica? Os pesquisadores das universidades e dos institutos de pesquisa e os jovens cientistas terão essa missão de desvendar o potencial da nossa biodiversidade. Como inspiração, neste livro serão apresentados alguns exemplos de substâncias que foram descobertas a partir de fontes naturais e que revolucionaram o tratamento de várias doenças.

Morfina: a substância de Morfeu, o deus dos sonhos

Fonte: látex (ópio) dos frutos imaturos da papoula (*Papaver somniferum*, Papaveraceae).

A morfina é uma substância classificada como alcaloide¹, possuindo potente ação analgésica, ou seja, que combate a dor. A substância é extraída do ópio, que é o látex dessecado da papoula, o qual é obtido por meio de cortes no fruto verde. O nome da molécula é uma alusão a Morfeu, o deus dos sonhos na mitologia grega, já que a morfina induz o sono como efeito colateral. As propriedades do ópio já são conhecidas há mais de 5 mil anos pelos povos do delta do rio Eufrates, na antiga Mesopotâmia, e estão registradas no papiro de Ebers, tratado médico do Egito antigo.

O comércio do ópio chegou a ser tão lucrativo que inclusive gerou disputas internacionais, como as duas Guerras do Ópio, entre Inglaterra e China: o país asiático sempre fora muito fechado a negociações internacionais, pois não necessitava de produtos manufaturados europeus. A coroa britânica, por sua vez, desejava

¹ Alcaloides são substâncias que contêm nitrogênio e, em sua grande maioria, apresentam caráter alcalino.

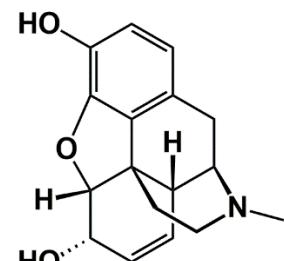
abrir rotas comerciais com a China, a fim de estabelecer o comércio de produtos industrializados na Ásia. Além do mais, os britânicos pretendiam pagar importações do chá chinês com ópio, enquanto a China pretendia ser paga em prata. Na China, havia proibição do comércio de ópio, embora a Inglaterra já houvesse estabelecido rotas clandestinas. Em 1839, a China então destruiu um estoque britânico de ópio, dando início ao conflito que deu a vitória à Inglaterra. Vinte anos depois, na segunda Guerra do Ópio, a China perdeu mais uma vez, e os seus portos e rotas foram abertos ao comércio internacional.

A morfina foi a primeira substância a ser isolada de fontes naturais, em 1806, pelo farmacêutico alemão Friedrich Setürner. Além da morfina, outros três fármacos importantes podem ser obtidos da papoula: a codeína e a noscapina, com propriedades antitussígenas, e a papaverina, relaxante dos músculos lisos (**Figura 1**). Um dos maiores problemas da morfina é que ela causa dependência. Numa tentativa de eliminar este efeito colateral, a diacetilmorfina foi sintetizada a partir da morfina, prometendo ser um analgésico mais potente sem causar dependência. A ação da diacetilmorfina é muito mais rápida que a morfina e provoca uma sensação de euforia, como se o usuário se sentisse um herói, e por isso o nome comercial ficou conhecido como heroína. A heroína, porém, mostrou causar dependência ainda maior que a morfina, o que levou ao seu desuso

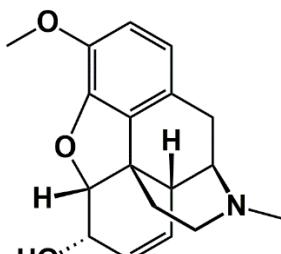
terapêutico. No entanto, a substância passou a ser usada como droga de abuso e é fabricada de forma ilegal.

A ação da morfina ocorre por meio de ligação com receptores opioides no nosso organismo, os mesmos receptores nos quais se ligam as endorfinas, substâncias que causam sensações de alívio da dor, sono, prazer e relaxamento. Estes receptores opioides estão localizados em órgãos como cérebro, medula espinhal e intestino. Ao se ligar aos receptores opioides do tipo μ , a morfina diminui a excitabilidade neuronal e com isso reduz a percepção da dor. A morfina é mais eficaz quando administrada através de injeção subcutânea ou intravenosa. Por ser pouco solúvel em água, geralmente é administrada na forma de sal, como cloridrato ou sulfato. O efeito da morfina dura cerca de 3 a 6 horas. Após as primeiras doses, o organismo exige doses cada vez mais altas para realizar o mesmo efeito, o que leva à dependência.

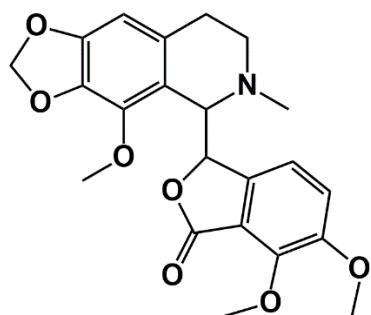
Curiosidade: Em *O Mágico de Oz* (1939), filme baseado no livro de mesmo nome de L. Frank Baum, é possível reconhecer a papoula em uma das cenas. Em uma tentativa de roubar os sapatinhos de rubi de Dorothy, a bruxa malvada do Oeste criou um campo de papoulas no caminho para a Cidade das Esmeraldas, fazendo com que o forte aroma das flores induzisse a protagonista a cair num sono profundo e eterno, numa clara alusão às propriedades do ópio.



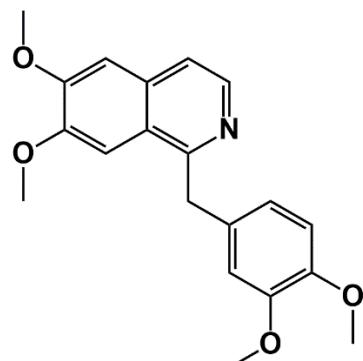
morfina



codeína



noscapina



papaverina

Figura 1. Substâncias isoladas a partir do ópio, obtido do látex dos frutos imaturos da papoula (*Papaver somniferum*, Papaveraceae).

Atropina: do voo das bruxas ao tratamento de cólicas

Fonte: folhas de beladona (*Atropa belladonna*, Solanaceae).

A atropina (**Figura 2**) também é uma substância classificada como alcaloide. O seu nome popular nos remete à Itália renascentista, quando as mulheres pingavam o sumo dos frutos da planta nos olhos para dilatar a pupila, o que era considerado um sinal de beleza na época. Não é à toa que “*bella donna*” é o epíteto específico da planta, cujo significado, em italiano, é mulher bonita. De fato, um dos efeitos da atropina é a midríase, ou seja, a dilatação da pupila. Já o nome do gênero *Atropa* vem de Átropos, que na mitologia grega era a terceira irmã das três moiras², responsável por cortar o fio da vida, numa alusão à elevada toxicidade da planta.

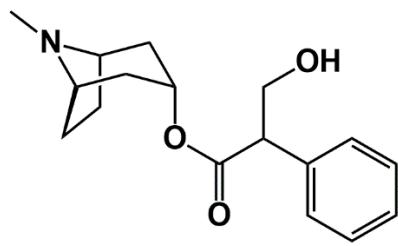
As bruxas medievais já conheciam as propriedades tóxicas desta espécie. As bruxas eram, na verdade, mulheres que conheciam as propriedades das plantas e também as usavam em seus rituais. O fato de as bruxas voarem em vassouras no imaginário popular e nas

² As moiras, na mitologia grega, eram as três irmãs (Cloto, Láquesis e Átropos) que determinavam o destino tanto dos deuses quanto dos seres humanos, responsáveis por fabricar, tecer e cortar aquilo que seria o fio da vida de todos os indivíduos.

histórias infantis deve-se ao uso de plantas alucinógenas como a beladona, e ainda a mandrágora (*Mandragora officinarum*, Solanaceae) e meimendro (*Hyoscyamus niger*, Solanaceae). Nos seus rituais de bruxaria, as bruxas aplicavam, nas partes genitais, pomadas de ervas contendo atropina com a ajuda de um cabo de vassoura e acreditavam estar voando durante a alucinação.

A atropina é uma mistura racêmica, ou seja, contém proporções iguais de duas substâncias, os chamados enantiômeros *R*- e *S*-hiosciamina, e é formada na planta após sua coleta e secagem. As folhas de beladona, quando frescas, possuem apenas o enantiômero (*S*)-hiosciamina. A substância foi isolada pela primeira vez em 1831 pelo farmacêutico Heinrich F. G. Mein e é utilizada em exames oftalmológicos e na composição de medicamentos com ação antiespasmódica, ou seja, contra cólicas que são causadas pelos movimentos involuntários da musculatura lisa intestinal. Além do mais, a atropina reduz as secreções do organismo, diminuindo a produção de lágrimas, saliva, ácido estomacal, suor etc. Ela atua como antídoto de venenos, como inseticidas organofosforados usados em lavouras e o gás tóxico sarin. A atropina é pouco solúvel na água e por isso é utilizada na forma de sal, como, por exemplo, o sulfato de atropina.

A atropina é classificada como um antagonista muscarínico, pois se liga em receptores muscarínicos bloqueando a ação do neurotransmissor acetilcolina. Os receptores muscarínicos, quando ativados pela acetilcolina, diminuem os batimentos cardíacos e aumentam a produção de fluidos e secreções corporais; portanto, quando a atropina se liga neste receptor, os efeitos contrários são observados.



atropina

Figura 2. Estrutura da atropina, isolada das folhas de beladona (*Atropa belladonna*, Solanaceae).

Digoxina: a molécula que influenciou a arte de Vincent van Gogh

Fonte: folhas de dedaleira (*Digitalis lanata*, Plantaginaceae).

A digoxina (**Figura 3**) é classificada como um glicosídeo cardiotônico, substância que age especificamente sobre o coração, aumentando a sua força de contração. A dedaleira era uma planta conhecida há séculos na Inglaterra pelas suas propriedades medicinais, usada para tratar edemas causados por doenças cardíacas. Quem comprovou cientificamente esta propriedade foi um médico inglês, William Whithering, no final do século 18.

A digoxina tem propriedades inotrópicas positivas, ou seja, aumenta a força de contração do músculo cardíaco. O coração de pacientes que sofrem da insuficiência cardíaca congestiva não consegue bombear um volume de sangue adequado para o resto do corpo, causando sintomas como falta de ar, edema (retenção de líquidos), aumento de pressão arterial e hipertrofia do próprio músculo cardíaco. A digoxina é capaz de normalizar os batimentos cardíacos, pois atua diretamente sobre os mecanismos de contração do coração.

A substância inibe uma enzima chamada $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATPase, permitindo que uma grande quantidade de cálcio se acumule dentro da célula cardíaca, o qual promoverá a ligação das proteínas actina e miosina, levando à contração muscular.

A digoxina possui uma janela terapêutica estreita, o que significa dizer que a dose terapêutica é muito próxima da dose tóxica e, por isso, pequenas doses podem levar a quadros de intoxicação.

Uma curiosidade é que extratos de dedaleira chegaram a ser usados no final do século 19 para tratar problemas neurológicos, como esquizofrenia e depressão. O pintor holandês Vincent van Gogh foi um dos pacientes que chegou a usar a planta para tratar seus problemas psiquiátricos, medicado pelo médico francês Dr. Paul Gachet. Pistas nos quadros de van Gogh, como, por exemplo, o excesso de cor amarela e círculos amarelados, levam os historiadores a acreditar que o pintor tenha se intoxicado pelo uso da dedaleira. A digoxina, em elevadas concentrações, causa um sintoma chamado xantopsia, que ocorre quando a pessoa enxerga círculos amarelados em sua visão. Basta observarmos as obras de van Gogh, como os quadros “Os Girassóis” ou “A Noite Estrelada”, para notar que muitas de suas pinturas possuem círculos amarelos e paisagens da mesma cor.

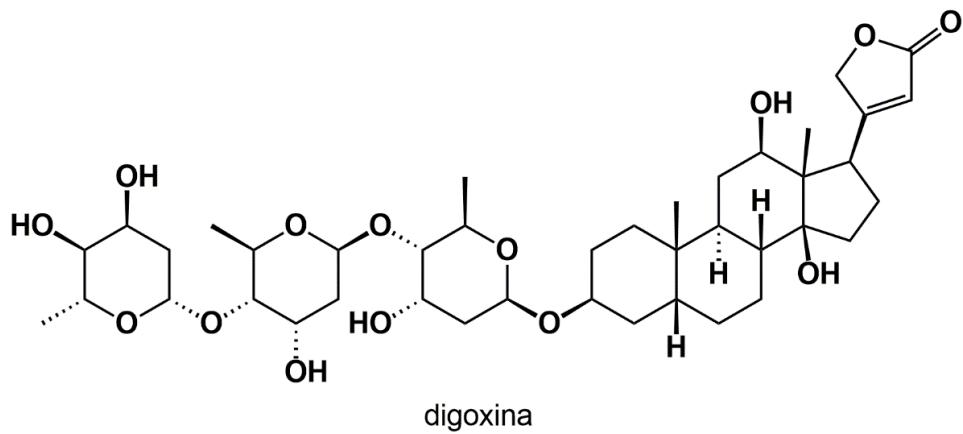


Figura 3. Estrutura da digoxina, isolada das folhas de dedaleira (*Digitalis lanata*, Plantaginaceae).

Pilocarpina: da Floresta Amazônica ao consultório dos oftalmologistas

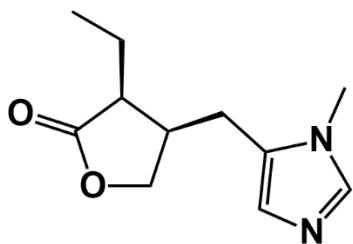
Fonte: folíolos de jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*, Rutaceae).

A pilocarpina (**Figura 4**), classificada como um alcaloide, é isolada de uma planta nativa brasileira que ocorre majoritariamente nas regiões Norte e Nordeste, sobretudo nos estados do Pará, Maranhão e Piauí. Possui propriedades agonistas muscarínicas, ou seja, ligam-se a receptores muscarínicos e favorecem a ação do neurotransmissor acetilcolina. É utilizada para aumentar secreções salivares, como no caso do sintoma de boca seca em pacientes que fazem radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. Aliás, os indígenas já conheciam esta propriedade sialagoga (que estimula a salivação) e por isso chamavam a planta de jaborandi, que, na língua tupi, significa “planta que faz babar”. Também é usada para o tratamento de glaucoma (aumento da pressão ocular), doença que compromete o nervo óptico, podendo levar à perda irreversível da visão. Atualmente, a substância também tem sido indicada para o tratamento da presbiopia³. A pilocarpina age como antídoto em

³ Popularmente chamada de “vista cansada”, quando a pessoa não enxerga objetos próximos com nitidez.

casos de envenenamento por atropina. Além do mais, existem muitos xampus e condicionadores com extratos de jaborandi em sua composição, com a alegação de aumentar o crescimento dos cabelos. No entanto, para esta finalidade ainda faltam estudos científicos.

O Brasil é o principal fornecedor mundial de pilocarpina e essa molécula ocupa o oitavo lugar no ranking dos fármacos mais exportados do país, sendo enviado para mais de 30 países. De 1950 a 1990, o extrativismo da planta a colocou em risco de extinção, e, desde então, o processo de obtenção da pilocarpina passou a ser sustentável, ou seja, através de técnicas que não impactam o meio ambiente, permitindo a geração de renda para famílias que dependem da coleta da matéria-prima.



pilocarpina

Figura 4. Estrutura da pilocarpina, isolada das folhas do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*, Rutaceae).

Ácido acetilsalicílico: das cascas do salgueiro aos comprimidos

Fonte: cascas do caule do salgueiro (*Salix alba*, Salicaceae).

Você já havia percebido que, no filme de animação *Pocahontas* (1995) da Disney, a árvore chamada de Vovó Willow é um salgueiro? As cascas dessa árvore, conhecida também como chorão, são conhecidas por suas propriedades analgésica, antipirética (para o tratamento da febre) e anti-inflamatória, que se devem, principalmente, à presença da salicina, precursora da substância ativa da Aspirina® – o ácido acetilsalicílico. No filme, tais propriedades medicinais foram retratadas no uso das cascas do salgueiro para o tratamento das feridas de John Smith, o par romântico da índia Pocahontas.

As propriedades terapêuticas do salgueiro já são conhecidas há mais de 3.500 anos, levando-nos a uma viagem no tempo até a Suméria e Egito antigo. Portanto, as cascas dessa árvore são um dos remédios mais antigos da humanidade.

A salicina foi isolada pela primeira vez em 1828. Quando metabolizada, a salicina sofre conversão para o ácido salicílico. Esta última substância chegou a ser muito utilizada como fármaco, com grande eficácia analgésica e antipirética, porém com graves efeitos colaterais, sendo o mais intolerável a irritação do estômago, que podia até causar sangramentos. Como alternativa para contornar este problema, um químico da indústria farmacêutica Bayer, o alemão Felix Hoffmann, preparou uma molécula derivada do ácido salicílico, através de uma acetilação no grupo ácido carboxílico, gerando o ácido acetilsalicílico em 1897 (**Figura 5**). A Bayer registrou o fármaco em 1899 e, desde então, a aspirina passou a ser uma das substâncias medicamentosas mais vendidas e usadas no mundo todo, além de ter sido o primeiro medicamento a ser produzido na forma de comprimido em escala industrial. A aspirina também pode causar irritação gástrica em alguns pacientes, mas este sintoma é muito mais leve e nem se compara ao causado pelo ácido salicílico.

O ácido acetilsalicílico é atualmente indicado como analgésico, anti-inflamatório e antiplaquetário/antitrombótico (diminui a coagulação do sangue). O seu mecanismo de ação ocorre devido à inibição das enzimas ciclo-oxigenases (COX-1 e 2), impedindo a conversão do ácido araquidônico (encontrado nos fosfolipídios das membranas celulares) em outros derivados, como

prostaglandinas (que atuam sobre receptores em terminações nervosas que geram estímulos de dor) e tromboxano A2 (que desencadeia a agregação das plaquetas).



Figura 5. Estruturas da salicina, isolada das cascas do salgueiro (*Salix alba*, Salicaceae), e de seu metabólito, o ácido salicílico. O ácido acetilsalicílico (Aspirina®) foi sintetizado a partir do ácido salicílico.

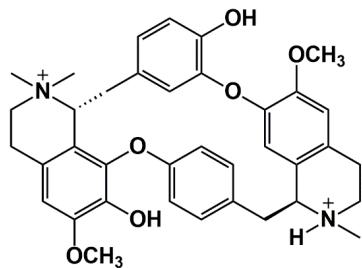
Tubocurarina: o veneno mortal dos indígenas que virou remédio

Fonte: veneno curare / caule de *Chondrodendron tomentosum* (Menispermaceae).

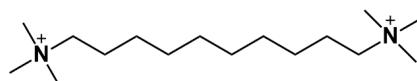
A tubocurarina é classificada como um alcaloide quaternário. Por esta razão, diferentemente dos demais alcaloides, a molécula não apresenta caráter básico, pois o nitrogênio, ao fazer quatro ligações, não tem mais seu par de elétrons disponível. A substância foi isolada a partir do curare, um preparado vegetal resinoso contendo diversas plantas venenosas, entre elas a *Chondrodendron tomentosum*. Os indígenas usavam o curare para caçar animais. Para tanto, preparavam uma arma de sopro com o pecíolo de uma folha de palmeira, no qual encaixavam uma flecha impregnada com a resina do curare. Os animais atingidos morriam rapidamente, paralisados e com falência respiratória. Curiosamente, os indígenas se alimentavam dos animais caçados sem apresentar nenhum problema de intoxicação e inclusive usavam o curare por via oral para tratar problemas de estômago. Esse fato gerou a curiosidade de fisiologistas e farmacologistas, que concluíram que a tubocurarina só era letal quando administrada diretamente na corrente sanguínea.

Esta molécula foi isolada em 1935, pelo químico Harold King, e foi usada como relaxante muscular em procedimentos pré-operatórios, mas, devido aos seus efeitos adversos, tornou-se o protótipo para o desenvolvimento de fármacos mais eficazes e seguros, tais como decametônio, suxametônio e atracúrio (**Figura 6**), usados em clínica médica como anestésicos.

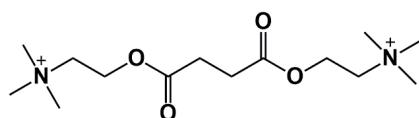
A tubocurarina age como um antagonista competitivo para o neurotransmissor acetilcolina, ligando-se a receptores nicotínicos presentes no músculo esquelético. Como resultado, tem-se o bloqueio da transmissão neuromuscular, o que ocasiona, em até 4 minutos, a paralisia muscular do animal atingido por flechas contaminadas.



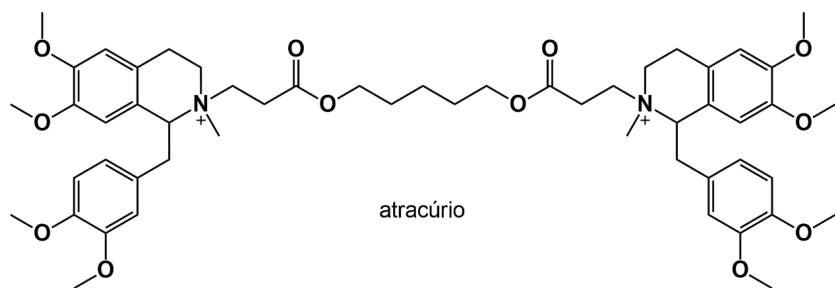
tubocurarina



decametônio



suxametônio



atracúrio

Figura 6. Estruturas da tubocurarina, isolada do veneno curare, e de seus derivados sintéticos decametônio, suxametônio e atracúrio.

Moléculas na guerra contra o câncer: vincristina e vimblastina, paclitaxel, camptotecina, podofilotoxina, halicondrina B

Vincristina e vimblastina

Fonte: partes aéreas da vinca (*Catharanthus roseus*, Apocynaceae).

Vincristina e vimblastina (**Figura 7**) são duas substâncias quimioterápicas classificadas como alcaloides, isoladas das partes aéreas de uma planta ornamental conhecida como vinca, também chamada de beijinho e maria-sem-vergonha. A planta é nativa de Madagascar, mas foi introduzida e cultivada em diversos outros países de clima quente. Na Jamaica, a planta era usada pela população para tratar a diabetes. Partindo dessa informação, os cientistas investigaram as propriedades hipoglicemiantes, para testar de fato se os extratos da planta diminuíam a glicose no sangue; porém, os experimentos em animais não tiveram resultados positivos. No entanto, nos animais que receberam os extratos, o número de

leucócitos (glóbulos brancos) diminuiu significativamente. E foi a partir daí que se descobriu a vincristina e a vimblastina, em 1964, como importantes agentes citotóxicos para o tratamento de leucemias e linfomas.

A quantidade dessas moléculas na planta é muito pequena e parte da produção dessas substâncias é realizada por meio de cultura de células vegetais *in vitro*. Para se ter uma ideia, são necessárias duas toneladas de folhas para produzir 1 g de vincristina e 500 kg para produzir 1 kg de vimblastina, com custos de produção estimados em mais de 1 milhão de dólares.

A vimblastina é usada no tratamento de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin e ainda câncer de mama, enquanto a vincristina é usada principalmente no tratamento de leucemia linfooblástica aguda, linfomas, mieloma múltiplo e tumores pediátricos.

O mecanismo de ação dos alcaloides da vinca é por meio da inibição da divisão celular. A vincristina e a vimblastina impedem a polimerização dos microtúbulos (que se formam pela junção de alfa- e beta-tubulinas), ligando-se às unidades de beta-tubulina. Os microtúbulos fazem parte do citoesqueleto e são importantes para a manutenção da forma da célula, o transporte de vesículas, sinalização

celular e mitose. Desta forma, a célula cancerígena não consegue se multiplicar e acaba morrendo.

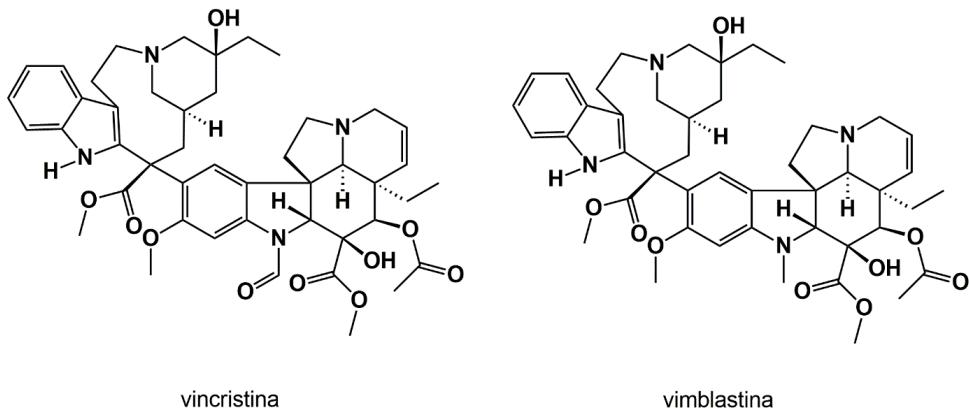


Figura 7. Alcaloides antitumorais isolados da vinca (*Catharanthus roseus*, Apocynaceae).

Paclitaxel

Fonte: cascas do caule do teixo (*Taxus brevifolia*, Taxaceae).

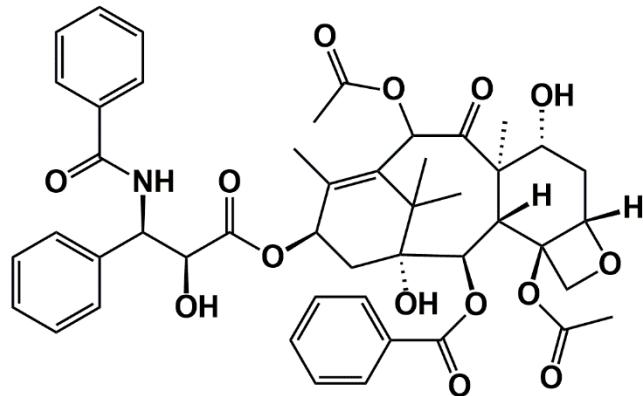
Nos anos 1960, o Instituto Nacional do Câncer, nos Estados Unidos, deu início a um projeto de pesquisa que buscava encontrar novos fármacos antitumorais. Inúmeros pesquisadores do mundo inteiro coletaram amostras de plantas em suas regiões e avaliaram o potencial antitumoral dos extratos. Uma dessas plantas que mostrou

potencial anticancerígeno foi o teixo, árvore nativa da costa oeste dos Estados Unidos e do Canadá.

O paclitaxel (Taxol®) (**Figura 8**) está presente, em baixas concentrações, nas cascas do caule. Para se extrair 1 kg de taxol, precisa-se de dez toneladas de cascas de teixo, o que representa cerca de três mil árvores. Além do mais, para uma árvore produzir a molécula, ela precisa atingir a maturidade entre 60 e 100 anos. Tendo em vista a inviabilidade de sua extração por fontes naturais e considerando que a síntese total da molécula era muito complexa, os cientistas encontraram outra solução: as folhas da espécie *Taxus baccata* produz em grandes quantidades a 10-desacetil-bacatina III, matéria-prima para a síntese do paclitaxel. A partir de uma modificação estrutural em laboratório, foi possível obter grandes quantidades do antitumoral desejado. A 10-desacetil-bacatina III também é usada para a síntese de outra molécula antitumoral, o docetaxel, mais ativa que o paclitaxel.

A substância é utilizada para o tratamento de cânceres de mama, ovário e pulmão. O mecanismo de ação do paclitaxel também envolve os microtúbulos, porém de forma diferente dos alcaloides da vinca. A molécula se liga às unidades de beta-tubulina, promovendo a polimerização dos microtúbulos e, em seguida, bloqueia a sua

despolarização, estabilizando os microtúbulos durante a mitose, levando a célula à apoptose (morte celular programada).



paclitaxel

Figura 8. Estrutura do paclitaxel, alcaloide antitumoral isolado das cascas do teixo (*Taxus brevifolia*, Taxaceae).

Camptotecina

Fonte: cascas do caule de *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae).

O alcaloide camptotecina foi outra molécula encontrada pelo programa de pesquisa do Instituto Nacional do Câncer norte-americano, isolado das cascas de uma planta nativa da China. Essa molécula foi a primeira a ser descoberta como inibidor seletivo da

topoisomerase I, enzima que faz a abertura e fechamento da fita de DNA, para que possa ocorrer a transcrição do material genético, interrompendo a replicação do DNA da célula cancerígena e levando-a à morte.

Apesar de ter sido muito ativa nos estudos pré-clínicos (em células e animais), quando a molécula foi avaliada em ensaios clínicos com seres humanos, ela se mostrou inativa. Isso porque, no pH do sangue humano, uma parte essencial da estrutura química para a ação terapêutica – uma lactona – abre-se, transformando-se na função carboxilato, que é inativa. Além do mais, a forma ativa da molécula é insolúvel na água, o que dificultava a sua administração. Para contornar estes problemas, os cientistas resolveram desenvolver novas moléculas derivadas a partir da camptotecina - irinotecano e topotecano (**Figura 9**), que são mais solúveis e ativos. O topotecano é indicado para tratamento do câncer de ovário avançado e o irinotecano é usado para tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático.

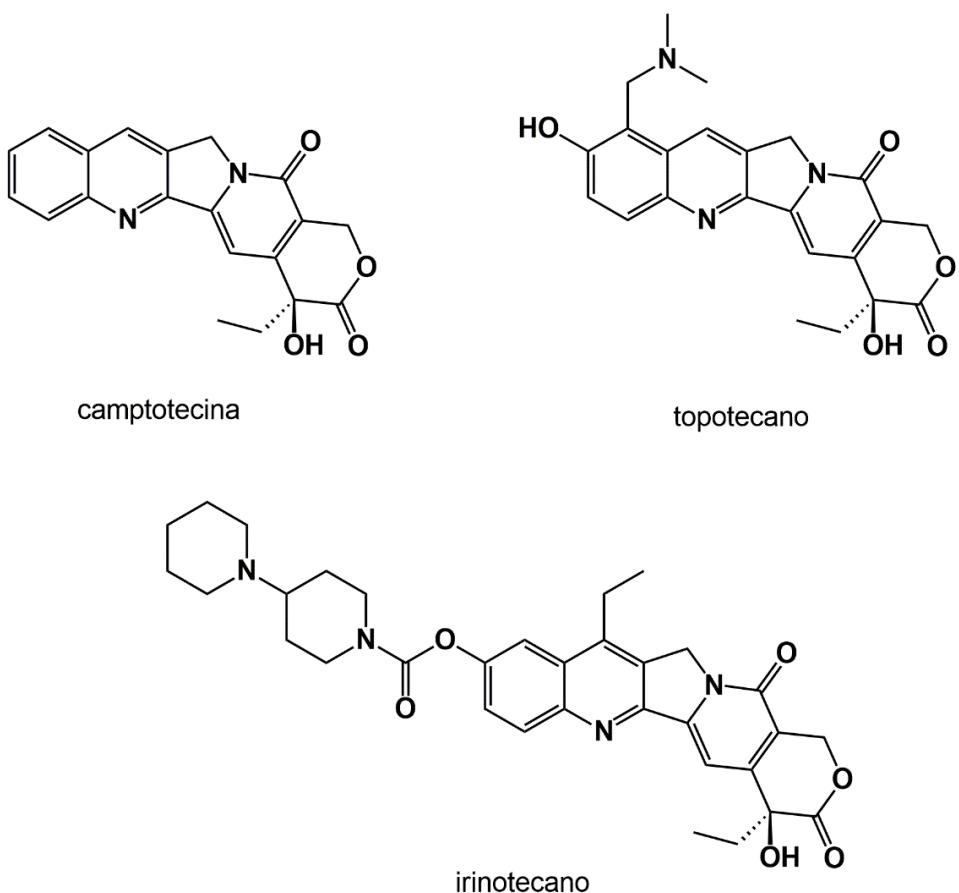
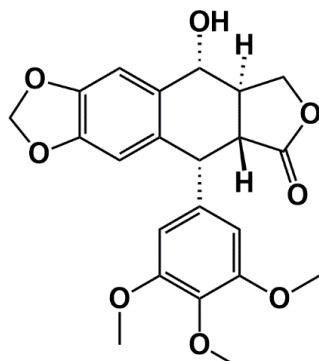


Figura 9. Estrutura da camptotecina, isolada das cascas do caule da *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae), e seus derivados semissintéticos, topotecano e irinotecano.

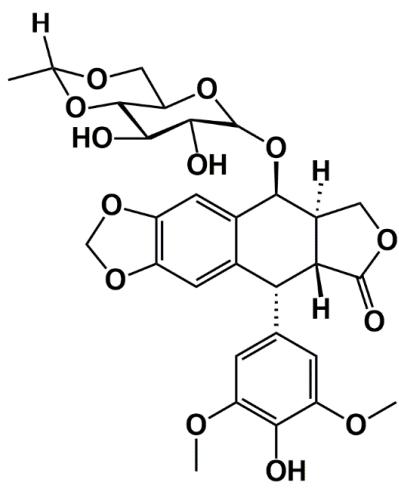
Podofilotoxina

Fonte: raízes e rizomas de podoфilo (*Podophyllum peltatum* e *P. hexandrum*, Berberidaceae).

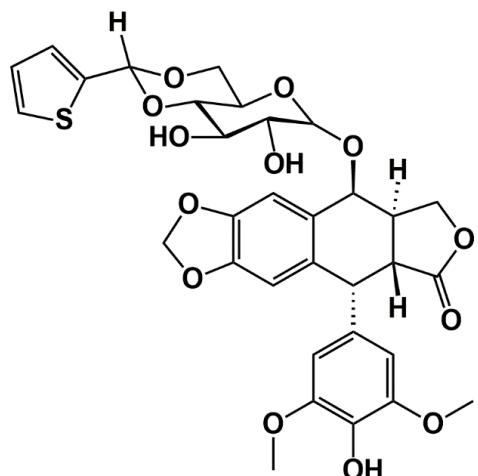
A podofilotoxina é uma lignana (substância fenólica) encontrada na resina das raízes e rizomas de podoфilo, isolada pela primeira vez em 1880. A molécula é um potente agente citotóxico para tratamento de câncer, cujo mecanismo de ação é o bloqueio da divisão celular das células cancerígenas por meio da inibição da polimerização e despolarização dos microtúbulos. No entanto, o uso por via oral causa vários efeitos colaterais e tóxicos, entre eles problemas no trato gastrointestinal, rins, fígado e sistema nervoso central. Por isso, a molécula é usada apenas de forma tópica, aplicada no local de pequenos tumores de pele, como condilomas, e ainda tratamento de verrugas genitais causadas pelo vírus HPV. Tendo em vista sua elevada toxicidade, os cientistas criaram duas moléculas a partir da podofilotoxina: etoposídeo e teniposídeo (**Figura 10**), que possuem inclusive mecanismo de ação diferente, sendo inibidores da topoisomerase II, enzima importante para a replicação do DNA da célula tumoral. O etoposídeo é usado no tratamento de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin e câncer de estômago, enquanto o teniposídeo é usado para tratar linfomas, leucemia linfooblástica aguda e tumores no cérebro.



podofilotoxina



etoposídeo



teniposídeo

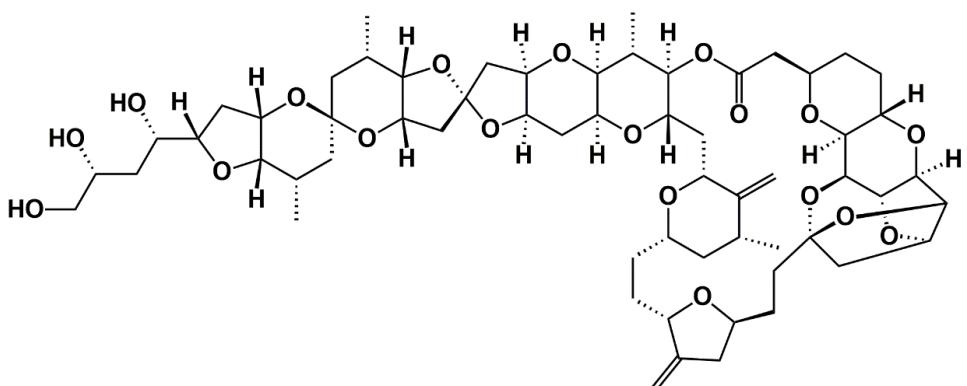
Figura 10. Estrutura da podofilotoxina, isolada das raízes e rizomas de podofilo (*Podophyllum peltatum* e *P. hexandrum*, Berberidaceae), e seus derivados semissintéticos etoposídeo e teniposídeo.

Halicondrina B

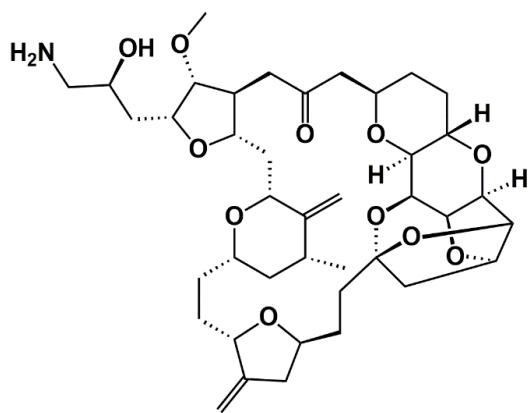
Fonte: esponja marinha *Halichondria okadai*.

A halicondrina B é um exemplo de produto natural derivado de organismos marinhos, isolada em 1986 por dois químicos japoneses a partir da esponja marinha *Halichondria okadai*. Essa molécula é um potente agente antitumoral, inibidor da polimerização de microtúbulos, impedindo a divisão das células cancerígenas.

No entanto, o maior problema desta substância foi a sua obtenção a partir da fonte natural, uma vez que, para 1 tonelada de esponjas marinhas, conseguia-se obter apenas 300 mg de halicondrina B. Assim, os cientistas começaram a tentar produzir a substância em laboratório, o que se mostrou também inviável, principalmente pelo tamanho da molécula. A partir da modificação de sua estrutura foi criada a eribulina (**Figura 11**), um fármaco antitumoral utilizado principalmente no tratamento de câncer de mama metastático. O mesilato de eribulina foi aprovado para uso no tratamento de câncer em 2010, pelos órgãos sanitários dos Estados Unidos.



halicandrina B



eribulina

Figura 11. Estrutura da halicandrina B, isolada da esponja marinha *Halicordria okadai*, e seu derivado semissintético eribulina.

Moléculas na guerra contra a malária: quinina e artemisinina

Quinina

Fonte: cascas do caule da quina (*Cinchona officinalis* e outras espécies do gênero *Cinchona*, Rubiaceae).

A quinina é, sem dúvidas, uma das moléculas de origem vegetal mais importantes que já foram descobertas. Classificada como um alcaloide, foi a primeira substância eficaz para o tratamento da malária. Possui distribuição restrita às cascas de uma árvore chamada quina, e foi isolada pela primeira vez em 1820, em Paris, pelo químico Pierre-Joseph Pelletier e pelo farmacêutico Joseph Bienaimé Caventou. A descoberta da quinina nos leva à época do descobrimento das Américas. A árvore da quina é nativa da América do Sul, principalmente nas regiões dos Andes, no Peru e Equador. Os indígenas nativos dessas regiões já usavam a planta para tratar febres, que é um dos sintomas da malária.

Umas das inúmeras histórias sobre sua origem conta que, certa vez, no início da década de 1630, a esposa do Vice-Rei espanhol no Peru, a condessa de Chinchón – Francisca Henriques de Rivera –

adoeceu gravemente de malária. Após inúmeros tratamentos fracassados, seu médico sugeriu que fosse utilizado um remédio preparado à base de cascas da quina pelos nativos dos Andes, e assim ela milagrosamente se curou.

Após esse episódio, as cascas passaram a ser utilizadas tanto para prevenir como curar malária, impulsionadas pelos padres jesuítas da Companhia de Jesus no Peru. Posteriormente, as cascas passaram a ser exportadas para a Europa, conhecidas como “pó dos jesuítas”, já que a população do velho continente sofria de febres causadas por infecções devido às más condições sanitárias das cidades europeias. O sucesso da quina foi tanto que as exportações passaram a ser cada vez maiores e lucrativas, fazendo com que a casca inclusive fosse mais valiosa que o ouro. Tamanha exploração por quase três séculos praticamente levou a quina à extinção.

No século 19, algumas coroas europeias invadiram outros países africanos e asiáticos e estabeleceram colônias, como a colônia britânica na Índia. Os países da Ásia e África apresentavam alta incidência de malária e, portanto, a proteção contra a doença era uma preocupação. Várias tentativas de contrabando de sementes de quina e cultivo em outros continentes foram realizadas, porém o único caso bem-sucedido foi o do australiano Charles Ledger, que em 1861 conseguiu comprar de um indígena peruano as sementes de uma

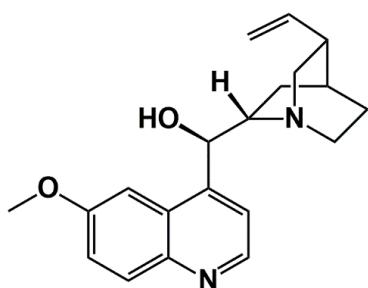
árvore de quina com alto teor de quinina (cerca de 13%) e as vendeu para o governo holandês, que cultivou a planta na ilha de Java (Indonésia). Conforme a produção da quina em Java ia se fortalecendo, a exportação das cascas da América do Sul declinava. Em 1930, mais de 95% da produção de quinina do mundo vinha das plantações de Java.

Uma curiosidade para você que gosta de água tônica: já reparou que ela tem um gosto amargo? Esse amargor é causado pelo sulfato de quinina. A água tônica foi criada inicialmente no século 19, patenteada em 1858, para prevenir a malária, embora sua eficácia nunca tenha sido comprovada. Se você colocar a água tônica numa câmara ultravioleta, você irá observar uma fluorescência azul típica dos alcaloides presentes na quina. Outra informação interessante é quanto à bebida gin tônica, que foi criada pelos ingleses, na Índia, misturando o gin junto com a água tônica para tentar diminuir o sabor amargo desta.

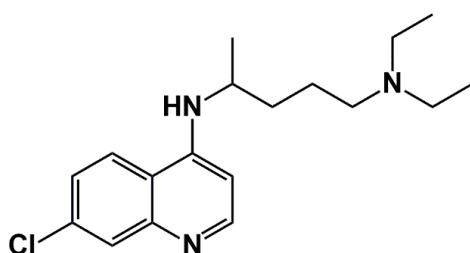
Já no século 20, durante a Segunda Guerra Mundial, a quinina se mostrou necessária para a proteção dos soldados nos trópicos. Em 1940, a Alemanha invadiu a Bélgica e a Holanda, confiscando todo o estoque de quinina armazenado em Amsterdã. Em 1942, os japoneses conquistaram a ilha de Java, o que ameaçou ainda mais o fornecimento da molécula, levando os aliados (Estados Unidos,

Inglaterra, França e União Soviética) a buscarem novamente cascas de quina nos Andes Peruanos. Esse fato estimulou a busca pela síntese da quinina e derivados. Anos antes, em 1930, químicos alemães já haviam sintetizado a molécula da cloroquina (**Figura 12**), a qual foi testada durante a Guerra, mostrando-se bastante eficaz contra a malária e usada durante várias décadas até o plasmódio (parasita causador da doença) passar a ter resistência ao fármaco.

A malária é uma doença tropical trazida pelos europeus e africanos à América durante as grandes navegações. O agente causador da malária é um protozoário do gênero *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*) transmitido pela picada de um mosquito fêmea do gênero *Anopheles*. A doença tem uma fase no fígado e outra na corrente sanguínea, quando os plasmódios rompem as hemárias e causam febres altas, anemia e, se não tratada, até mesmo a morte. Nas hemárias o plasmódio degrada a hemoglobina em hematina, que é tóxica. O parasita tem a capacidade de polimerizar a hematina em hemozoina. O mecanismo de ação da quinina envolve a inibição da polimerização da hematina, fazendo com que o plasmódio se intoxique com seu próprio veneno.



quinina



cloroquina

Figura 12. Estruturas da quinina, isolada das cascas da quina (*Cinchona* spp., Rubiaceae), e do seu análogo sintético, a cloroquina.

Artemisinina

Fonte: folhas de artemísia (*Artemisia annua*, Asteraceae).

Em 2015, a pesquisadora chinesa Tu Youyou foi laureada com o Prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia por ter descoberto um novo tratamento para a malária. Tu Youyou foi quem isolou a artemisinina de uma planta utilizada na medicina tradicional chinesa, a *Artemisia annua*, conhecida há mais de 2.000 anos para tratar febres decorrentes da malária. No final dos anos 1960, os fármacos usados como antimaláricos, incluindo cloroquina e outras substâncias, já não eram mais eficazes, pois o plasmódio havia adquirido resistência. A Guerra do Vietnã (1955-1975) estimulou a busca por novas moléculas, já que as tropas de soldados estavam infectadas por

A fábrica de medicamentos da natureza:

alguns fármacos de origem vegetal, animal, microbiana e marinha | 40

malária no sul da Ásia. Em 1971, a pesquisadora chinesa observou que o extrato da planta preparado com éter etílico teve 100% de eficácia no tratamento de malária em roedores. Após comprovação de eficácia e segurança em testes clínicos com humanos, a artemisinina foi isolada em 1972 e aprovada pelas agências regulatórias para ser usada como fármaco em 1986.

A artemisinina possui em sua estrutura uma função peróxido, que é fundamental para a atividade antimalária. O mecanismo de ação da molécula envolve a interação do grupo endoperóxido com o ferro presente na hemoglobina, gerando um radical livre que permite a formação de espécies reativas de oxigênio tóxicas para o parasita. A partir de modificações em sua estrutura, como a redução da função carbonila para hidroxila, foi possível obter derivados ainda mais potentes, como a di-hidro-artemisinina e também o arteméter, o artesunato e o arte-éter (**Figura 13**). A di-hidro-artemisinina foi aprovada como fármaco em 1992 e é considerada clinicamente 10 vezes mais potente que a artemisinina.

Atualmente, a artemisinina, em combinação com outros fármacos, é indicada como o principal tratamento da malária de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). O uso da artemisinina sozinha (monoterapia) não é mais recomendado,

justamente para evitar que o plasmódio adquira resistência à molécula.

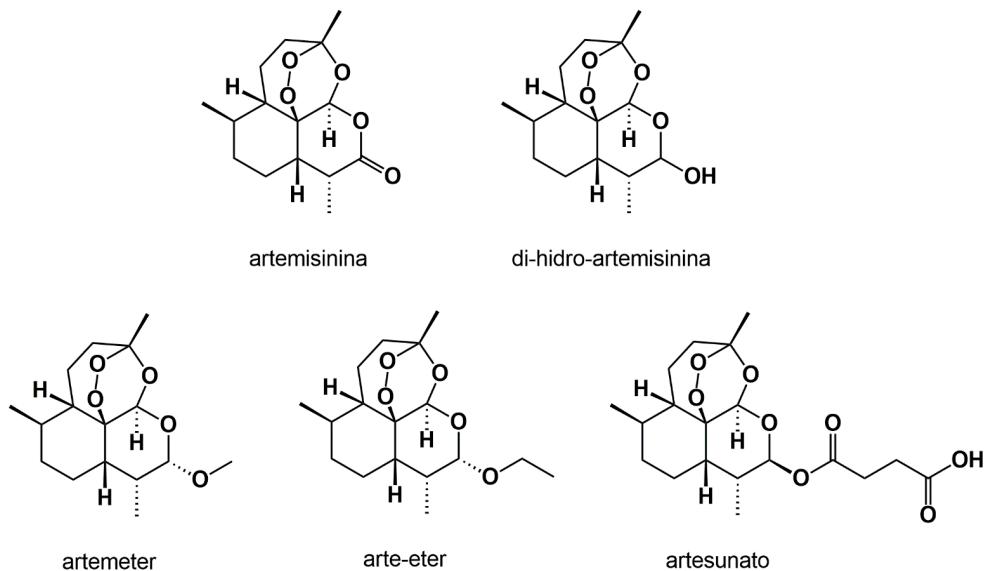


Figura 13. Estruturas da substância antimalária artemisinina, isolada das folhas de artemísia (*Artemisia annua*, Asteraceae), e de seus derivados semissintéticos.

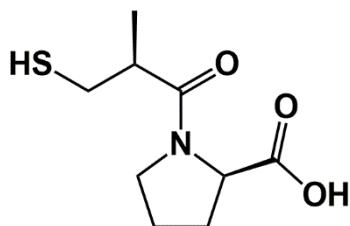
Captopril: da toxina de uma serpente ao tratamento da pressão alta

Fonte: veneno da serpente *Bothrops jararaca*.

O captopril (**Figura 14**) é um dos fármacos mais vendidos no mundo, utilizado para reduzir a pressão arterial. Tudo começou com a descoberta do peptídeo bradicinina, em 1949, a partir do veneno da serpente brasileira *Bothrops jararaca*, pelos Professores Maurício Rocha e Silva e Wilson T. Beraldo. O médico e docente Sérgio H. Ferreira deu continuidade aos estudos com essa toxina, sob a supervisão do Prof. Rocha e Silva, e descobriram o fator de potencialização da bradicinina (FPB), o qual foi validado, posteriormente, como um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) pelo grupo do Prof. John Vane (Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, em 1982, por suas pesquisas com prostaglandinas que auxiliaram na compreensão do mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico), em Londres (Reino Unido). O Dr. Vane era consultor da companhia farmacêutica Squibb, que desenvolveu o captopril, o primeiro fármaco a vender mais de um bilhão de dólares em todo o mundo.

A ECA é uma enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II, esta última com propriedades vasoconstritoras, ou seja, contraem as artérias e aumentam a pressão arterial. O captopril inibe a ação da ECA e, consequentemente, causa relaxamento dos vasos sanguíneos.

Importante salientar que o desenvolvimento deste fármaco só foi possível graças aos esforços dos pesquisadores brasileiros, muito embora o pagamento dos *royalties* nunca tenha sido a eles repassado.



captopril

Figura 14. Estrutura do captopril, substância sintética inspirada em uma molécula isolada do veneno da serpente brasileira *Bothrops jararaca*.

Fármacos produzidos por fungos: os antibióticos e os redutores do colesterol

Penicilina

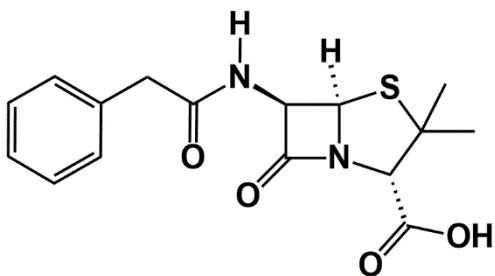
Fonte: fungo *Penicillium notatum*.

A penicilina (**Figura 15**) foi o primeiro antibiótico a ser descoberto, e foi de forma accidental. Em 1928, o cientista inglês Alexander Fleming percebeu que uma placa de Petri contendo uma cultura da bactéria *Staphylococcus aureus* estava contaminada com bolor. Nos locais da placa onde havia o bolor, a bactéria não tinha crescido. Foi então que percebeu que o fungo estava produzindo alguma substância que inibia o crescimento microbiano. Esse fungo era da espécie *Penicillium notatum* e a substância que inibiu o crescimento bacteriano foi chamada, por isso, de penicilina.

Antes da descoberta da penicilina, não havia tratamento para as infecções microbianas, sendo essa uma das causas de mortalidade mais comuns. Fleming foi oficial do exército britânico na Primeira Guerra Mundial (1914-1918) e vivenciou a triste realidade dos campos de batalha e a morte dos soldados por infecções, e por

isso teve como meta de pesquisas a busca por tratamentos. A dificuldade em reproduzir a observação experimental de Fleming aliada à produção de penicilina em grande escala, que não se mostrou viável, fez com que a molécula não despertasse a atenção da comunidade científica naquela época. Porém, uma década depois, durante a Segunda Guerra Mundial, com o número impressionante de feridos, a busca por antibióticos foi retomada. Dois pesquisadores, Howard Florey e Ernst Chain, conseguiram produzir penicilina em escala industrial. Fleming, Florey e Chain receberam, em 1945, o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina por seus estudos com o antibiótico. A penicilina ainda rendeu um Prêmio Nobel de Química, em 1964, à pesquisadora Dorothy Hodgkin, que elucidou a estrutura química da substância por meio de cristalografia com raios X.

Hoje em dia, existem diversos antibióticos com estruturas químicas e espectros de ação bastante diferentes entre si, graças à descoberta da penicilina. No entanto, o maior problema envolvendo os antibióticos, de um modo geral, é que muitas bactérias se tornaram resistentes, levando os cientistas a continuamente buscar novos fármacos antimicrobianos. O uso indiscriminado de antibióticos para tratar, por exemplo, doenças virais ou fúngicas leva à resistência das bactérias às moléculas existentes.



penicilina

Figura 15. Estrutura da penicilina, o primeiro antibiótico a ser descoberto, isolado do fungo *Penicillium notatum*.

Redutores do colesterol

Fonte: fungos dos gêneros *Penicillium* e *Aspergillus*.

A enzima-chave no processo de síntese do colesterol é a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase) e a descoberta de inibidores desta enzima, que foram chamados de estatinas, permitiu a melhora no tratamento de pacientes com colesterol alto. Antes de 1987, a terapia disponível para reduzir o colesterol dos pacientes baseava-se principalmente em mudanças na dieta, como redução no consumo de gorduras saturadas e colesterol, além de fibratos, ácido nicotínico e sequestradores de ácidos biliares.

O primeiro inibidor da HMG-CoA redutase de origem microbiana foi a mevastatina (**Figura 16**), isolada da fermentação de *Penicillium citrinum*, pelo pesquisador japonês Akira Endo nos anos 1970, durante uma triagem de novos agentes antibióticos. A mevastatina também foi isolada de *Penicillium brevicompactum*.

Em seguida foi isolada a lovastatina (**Figura 16**) de *Aspergillus terreus*, em 1978, por pesquisadores da indústria farmacêutica Merck, e também do fungo *Monascus ruber*. Após estudos em animais, em 1980 iniciaram-se os estudos clínicos e a lovastatina se mostrou muito eficaz em reduzir os níveis de LDL, conhecido como colesterol ruim, um fator de risco para diversas doenças cardiovasculares. A lovastatina foi o primeiro inibidor da HMG-CoA redutase a ser aprovado pelas agências reguladoras para o tratamento da hipercolesterolemia (colesterol alto), em 1987.

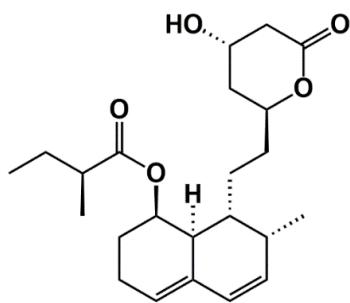
Posteriormente, surgiu a simvastatina em 1988, seguida pela pravastatina em 1991 (**Figura 16**), fluvastatina em 1994, atorvastatina em 1997, cerivastatina em 1998 e rosuvastatina em 2003. A simvastatina é um derivado semissintético⁴ da lovastatina, enquanto a pravastatina é um derivado da mevastatina obtido por

⁴ Semissíntese: quando uma molécula precursora isolada de fontes naturais é modificada em laboratório para produzir derivados, ou seja, a molécula não é sintetizada do zero a partir da reação da mistura de reagentes químicos.

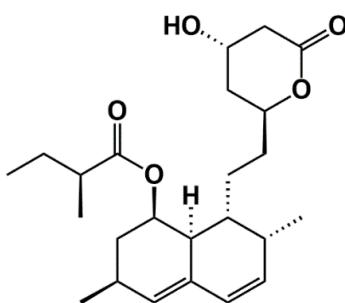
biotransformação microbiana⁵; as demais substâncias são todas sintéticas. A redução média do LDL em pacientes que utilizam estas estatinas varia de 35 a 55%.

Os efeitos adversos são observados apenas em elevadas doses e podem incluir problemas no fígado, como aumento de enzimas hepáticas e câncer de fígado, além de catarata, lesões vasculares no sistema nervoso central, degeneração testicular e toxicidade do músculo esquelético (miopatia, caracterizada por dor muscular e fraqueza; a forma mais severa de miopatia é chamada de rabdomiólise).

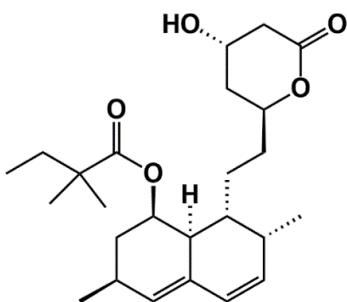
⁵ Biotransformação: quando uma substância é inoculada em um meio de cultura bacteriano ou fúngico, para que as enzimas dos micro-organismos realizem conversões na estrutura química da molécula, gerando derivados.



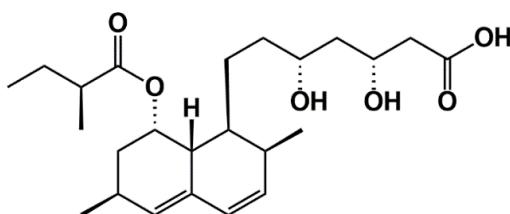
mevastatina



lovastatina



simvastatina



pravastatina

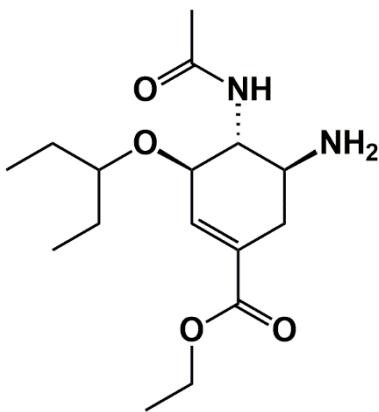
Figura 16. Estruturas de algumas estatinas de origem natural. A mevastatina e a lovastatina foram isoladas dos fungos dos gêneros *Penicillium* e *Aspergillus*, respectivamente. A simvastatina é uma substância semissintética derivada da lovastatina e a pravastatina é um produto de biotransformação microbiana da mevastatina.

Oseltamivir e Ziconotídeo: novos fármacos de origem natural no século 21

Oseltamivir

Fonte: derivado do ácido chiquímico obtido dos frutos de anis estrelado (*Illicium verum*, Schisandraceae).

Apesar da indústria farmacêutica investir no desenvolvimento de novos fármacos cada vez mais eficazes e seguros através de síntese química, a natureza ainda continua inspirando os pesquisadores na busca por novas moléculas. É o caso do oseltamivir (**Figura 17**), comercialmente chamado de Tamiflu®, sintetizado a partir do ácido chiquímico, uma substância encontrada em grande quantidade na natureza. O fosfato de oseltamivir é um fármaco antiviral, eficaz contra o vírus Influenza, cujo mecanismo de ação é por meio da inibição da enzima neuraminidase. Essa enzima é uma glicoproteína localizada no envelope viral do vírus Influenza e é essencial para sua replicação e infectividade. O oseltamivir foi desenvolvido em 1995 e comercializado a partir de 1999.



oseltamivir

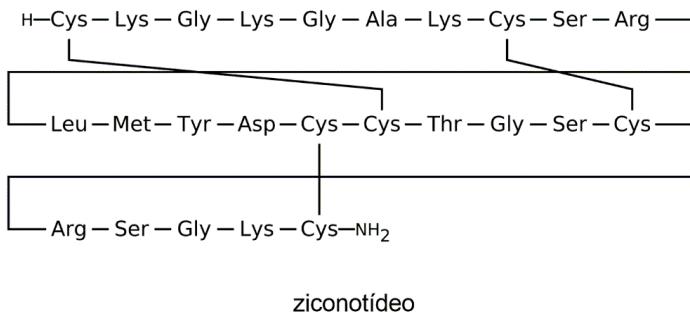
Figura 17. Estrutura do oseltamivir (Tamiflu®).

Ziconotídeo

Fonte: toxina do caracol marinho *Conus magnus*.

O ziconotídeo (**Figura 18**) é um derivado sintético inspirado num peptídeo de 25 aminoácidos, a ω -conotoxina MVIIA (ω -MVIIA), isolado da toxina de um caracol marinho, o *Conus magnus*, aprovado como fármaco pelas agências reguladoras em 2004. As toxinas desse caracol marinho, que as utiliza para paralisar suas presas, têm sido estudadas para diversas aplicações medicinais. Essa substância possui elevada ação analgésica, inclusive mil vezes mais potente que a morfina, administrada nos pacientes através da via intratecal, ou

seja, injeção na medula espinhal. É indicado para o tratamento de dor crônica e o seu mecanismo de ação envolve o bloqueio seletivo de canais de cálcio tipo-N pré-sináptico neuronais na coluna vertebral, diminuindo a percepção da dor.



Abreviaturas dos resíduos de aminoácidos: Cys= cisteína; Lys= lisina; Gly= glicina; Ala= alanina; Ser= serina; Arg= arginina; Leu= leucina; Met= metionina; Tyr= tirosina; Asp= ácido aspártico; Thr= treonina

Figura 18. Estrutura do ziconotídeo, peptídeo sintético inspirado na toxina do caracol marinho *Conus magnus*.

Considerações Finais

Os exemplos de fármacos citados neste livro representam apenas uma pequena parcela de substâncias que já foram obtidas da natureza para serem usadas na terapêutica. Muitas das fontes naturais dessas moléculas já eram utilizadas há milhares de anos pela humanidade. O isolamento dessas substâncias revolucionou o tratamento das doenças e a natureza continua até hoje sendo fonte de fármacos importantes. A biodiversidade do planeta representa uma riqueza de moléculas com potencial bioativo que precisa ser explorado, não somente para o isolamento de novos fármacos, mas também para a produção de medicamentos fitoterápicos, cosméticos, alimentos, fitopesticidas, entre outros.

No caso do Brasil, quando pensamos na nossa flora, que compreende quase 50 mil espécies de plantas, algas e fungos, destes, mais de 38 mil espécies correspondem a vegetais. Estes impressionantes números colocam o país no topo do ranking das maiores biodiversidades do planeta. No entanto, nem 10% da flora nativa já foi estudada sob ponto de vista químico ou farmacológico. Além do mais, a cada ano são descobertas 250 novas espécies de plantas. Infelizmente, os recursos da natureza não são eternos, não se renovam tão rapidamente frente às ações antrópicas que

ameaçam o patrimônio genético brasileiro e o conhecimento tradicional associado. O fato é que, na guerra contra o desmatamento ilegal e a poluição do meio ambiente, estamos sendo derrotados dia após dia, vendo a expansão desenfreada do agronegócio e da mineração em áreas de floresta, além das mudanças climáticas causadas pelo aquecimento global, fazendo com que muitas plantas, micro-organismos, animais e organismos marinhos com potencial bioativo desapareçam antes mesmo de serem catalogados ou estudados.

Será necessário, ainda neste século, que os países tenham uma agenda de compromissos ambientais e que a população tenha consciência da importância da biodiversidade em nossas vidas. Só a ciência é capaz de gerar conhecimento, produtos e inovação tecnológica que podem levar qualidade de vida às pessoas, como a cura de doenças.

Referências

BARATTO, L. C. (org.). **A Farmacognosia no Brasil: Memórias da Sociedade Brasileira de Farmacognosia.** 1^a ed. Petrópolis: Ed. do Autor, 2021. Disponível em: <www.farmacognosianobrasil.com>.

COSTA-LOTUFO, L. V.; WILKE, D. V.; JIMENEZ, P. C.; EPIFANIO, R. A. Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: histórico & perspectivas. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 703-716, 2009.

FLORA DO BRASIL 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>>. Acesso em: 09 fev. 2022

HARKUP, K. **Dicionário Agatha Christie de venenos.** Rio de Janeiro: DarkSide Books, 2020.

LAWES, B. **50 plantas que mudaram o rumo da história.** Rio de Janeiro: Sextante, 2013.

LE COUTEUR, P.; BURRESON, J. **Os botões de Napoleão: as 17 moléculas que mudaram a história.** Rio de Janeiro: Zahar, 2006.

MARTINEZ, S. T.; ALMEIDA, M. R.; PINTO, A. C. Alucinógenos naturais: um voo da Europa medieval ao Brasil. **Química Nova**, v. 32, n. 9, p. 2501-2507, 2009.

MORS CABRAL, L. **Plantas e civilização: fascinantes histórias da etnobotânica.** 1^a ed. Rio de Janeiro: Edições de Janeiro, 2016.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (orgs.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.** Porto Alegre: Artmed, 2017.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.



Sociedade Brasileira de Química

Uma produção SBQ - Sociedade Brasileira de Química

www.sjq.org.br