



fitoferidas

*Curso de qualificação dos
profissionais da saúde para
aplicação de plantas medicinais
e fitoterápicos no tratamento
de feridas*

Metabólitos Secundários



ETAPA 2

Plantas Medicinais e Fitoterápicos no Tratamento de Feridas

UNIDADE 1

Introdução aos estudos de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

AULA 1.3

Especificidades de Ação dos Princípios Ativos das Plantas Medicinais - Metabólitos Secundários

AUTORA

Mary Anne Medeiros Bandeira



SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| Introdução | 5 |
| Metabólitos secundários com potencial uso em feridas | 7 |
| Terpenos..... | 7 |
| Monoterpenos e Sesquiterpenos | 8 |
| Diterpenos | 10 |
| Triterpenos | 11 |
| Exemplos de compostos com Núcleo triterpenoidal | 11 |
| Exemplos de compostos com Núcleo Esteroidal | 13 |
| Compostos fenólicos | 16 |
| Flavonoides..... | 17 |
| Isoflavonas..... | 20 |
| Antocianidinas (antocianinas) | 21 |
| Chalconas | 22 |
| Catequinas | 23 |
| Taninos | 24 |
| Taninos hidrolisáveis | 24 |
| Tanino gálico (pirogálico) | 24 |
| Tanino elágico (elagitanino) | 25 |
| Taninos condensados (Proantocianidinas) | 26 |
| Outros compostos fenólicos | 27 |
| Compostos nitrogenados (Alcaloides) | 28 |
| Classificação | 28 |
| Alcaloides verdadeiros | 28 |
| Atropina e escopolamina (núcleo tropânico) | 28 |
| Morfina e Codeína (núcleo isoquinoleico) | 30 |
| Pilocarpina (Núcleo imidazólico) | 30 |

| | |
|--|----|
| Pirrolizidina (Núcleo pirrolizidínico) | 31 |
| Quinina e Quinidina (alcaloides quinoleicos) | 32 |
| Vimblastina e Vincristina (núcleo indólico) | 33 |
| Protoalcaloides | 34 |
| Pseudoalcaloides | 34 |
| Referências bibliográficas | 35 |



INTRODUÇÃO

A evolução da fitoquímica se deve principalmente à busca por tratamentos diversos de doenças. Os conhecimentos básicos sobre fitoquímica e metabólitos secundários se apresentam como muito significativos para a atuação de profissionais de saúde na área de fitoterapia.

Conhecer e relacionar os constituintes químicos presentes nas plantas medicinais com atividades farmacológicas é fundamental para a atuação do profissional de saúde, em suas vivências diárias, bem como para a interpretação de artigos científicos e monografias acerca de plantas medicinais com potencialidades voltadas ao tratamento de feridas dispostas nesta etapa do curso.

A fitoquímica estuda cada grupo da planta, desde a estrutura química molecular integrada aos estudos das propriedades biológicas dos vegetais, objetivando o esclarecimento e o registro dos constituintes resultantes do metabolismo secundário dos vegetais, através do isolamento e elucidação de suas estruturas moleculares. Além disso, faz levantamentos e análises dos componentes químicos das plantas, como os princípios ativos, os odores, os pigmentos, entre outros, sendo muitos destes de grande valor agregado devido às suas aplicações, como medicamentos, cosméticos, alimentos e agroquímicos.

Nesse contexto, os fitoterápicos são obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas vegetais, possuindo um complexo de substâncias naturais ativas que podem potencializar os efeitos, e não só um ativo isolado como nos “alopáticos”. A ação terapêutica de um fitoterápico não pode ser atribuída somente para uma substância ou um grupo de substâncias, mas sim para o complexo de substâncias presentes na planta (fitocomplexo).

A planta medicinal pode conter centenas de compostos. Cada um desses compostos assume uma participação na ação do fitoterápico ou até mesmo na diminuição de efeitos colaterais. Por esse motivo, muitos fitoterápicos são produzidos a partir de extrações hidroalcoólicas, aquosas e alcoólicas capazes de extrair, em melhor e maior quantidade, as substâncias contidas na planta.

Importante compreender que, nesses extratos, as substâncias presentes na parte da planta a ser utilizada, como folhas, cascas, raízes, frutos, flores e sementes, são solúveis nos solventes e veículos, a exemplo das misturas água/álcool (hidroalcoólica), álcool (alcoólico/ tintura), água (aquoso). Explicando: nesses solventes são extraídas e solubilizadas várias substâncias presentes na parte do vegetal utilizada, ou seja, o complexo fitoterápico (fitocomplexo).

Segundo a definição da Anvisa, fitocomplexo é o conjunto de todas as substâncias, originadas do metabolismo primário ou secundário, responsáveis, em conjunto, pelos efeitos biológicos de uma planta medicinal, ou de seus derivados.

As plantas produzem uma larga e diversa ordem de componentes orgânicos divididos em metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários possuem função estrutural, plástica e de armazenamento de energia. Os metabólitos secundários, produtos secundários ou produtos naturais, possuem uma variedade de funções nas plantas. Nesse sentido, é provável que a sua importância ecológica tenha alguma relação com potencial efeito medicinal.

Geralmente, uma espécie vegetal tende a apresentar um perfil semelhante com base nos metabólitos secundários, porém, as variações climáticas podem causar alterações no crescimento, no desenvolvimento, na morfologia e nas funções fisiológicas das plantas, como forma de adaptação, interferindo diretamente na quantidade e composição desses metabólitos.

Logo, para o desenvolvimento de um produto fitoterápico, são necessários estudos prévios relativos a aspectos botânicos, agrônômicos, químicos, farmacológicos, toxicológicos e de desenvolvimento de metodologias analíticas e tecnológicas. Consequentemente, estudos fitoquímicos, especialmente aqueles envolvendo atividade biológica, são de expressiva importância no processo de desenvolvimento de um produto fitoterápico.

Com os avanços ocorridos nos procedimentos analíticos que permitem o isolamento e a caracterização de metabólitos secundários, atualmente é possível estabelecer a caracterização dos fitoconstituintes de um fitoterápico, os chamados “marcadores químicos”, indispensáveis para o planejamento e o monitoramento das ações de transformação tecnológica e para os estudos de estabilidade dos preparados intermediários e dos fitoterápicos.

Assim, de acordo com a RDC N° 48/2004, marcadores químicos são constituintes quimicamente definidos, presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente os próprios princípios ativos, selecionados segundo a sua abundância, facilidade de detecção e doseamento.



METABÓLITOS SECUNDÁRIOS COM POTENCIAL USO EM FERIDAS

Metabólitos secundários nas plantas podem ser divididos em três grupos distintos quimicamente: terpenos, compostos fenólicos e componentes contendo nitrogênio. Como a fitoquímica constitui um elemento fundamental na validação científica de plantas medicinais e fitoterápicos, é imprescindível que profissionais das áreas da saúde compreendam a relação das estruturas químicas com atividades farmacológicas, bem como as propriedades gerais, como solubilidade e sua influência na escolha da forma farmacêutica, a exemplo de pomadas, cápsulas, tinturas, entre outros.

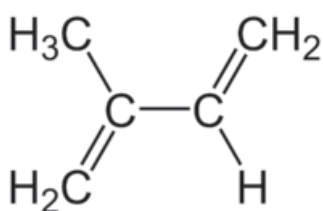
O objetivo do presente módulo é apresentar de forma simples informações básicas e introdutórias sobre o assunto, de modo que cada cursista possa conhecer, compreender e consultar a literatura recomendada, bem como entender a importância do estudo fitoquímico guiado por bioensaios como estratégia efetiva para atividades de bioprospecção.

Por ser um curso de informações básicas, não serão detalhadas as rotas biossintéticas dos grupos químicos apresentados, apenas algumas citações para melhor compreensão.

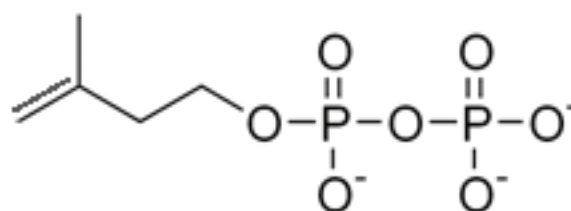
2.1. TERPENOS

Os terpenos (terpenoides) formam a classe estruturalmente mais variada de produtos vegetais naturais, constituindo-se na maior classe de metabólitos secundários, com mais de 22 mil compostos identificados. O nome terpenóide, ou terpeno, deriva do fato de que os primeiros membros da classe foram isolados da terebintina. Pensava-se, antigamente que o precursor dos terpenos era o isopreno (I), mas, depois de pesquisas sobre a rota biossintética desses compostos, descobriu-se que são formados por meio da justaposição sucessiva de pirofosfato de isopentenila (IPP-C5), (II), e este dá origem a todos os terpenos: monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos (C20), triterpenos (C30) e os tetraterpenos (C40). Assim, o isopreno embora não seja o precursor dos terpenos serviu para classificá-los com a chamada regra do isopreno, Tabela 1. Dessa forma, os terpenos

podem ser compreendidos como um grupo de moléculas cuja estrutura está baseada em um número definido de unidades isoprênicas (metil-buta-1,3-dieno, com 5 átomos de carbono), C_5H_8 .



ISOPRENO (I)



PIROFOSFATO DE ISOPENTENILA (II)

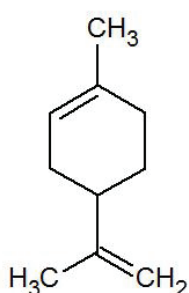
TABELA 1 Classificação dos terpenóides

| TERPENOS | UNIDADES DE ISOPRENO | ÁTOMOS DE CARBONO |
|----------------|----------------------|-------------------|
| Monoterpenos | 2 | 10 |
| Sesquiterpenos | 3 | 15 |
| Diterpenos | 4 | 20 |
| Sesquiterpenos | 5 | 25 |
| Triterpenos | 6 | 30 |
| Tetraterpenos | 8 | 40 |
| Politerpeno | > 8 | > 40 |

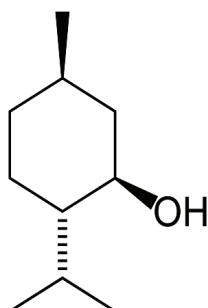
2.1.1 Monoterpenos e Sesquiterpenos

Para uma melhor compreensão da regra do isopreno observe a estrutura do limoneno (III), encontrada em frutas cítricas (cascas principalmente de limões e laranjas), volátil e, por isso, responsável pelo cheiro que essas frutas apresentam. Se traçarmos uma linha imaginária dividindo a molécula observa-se 2 moléculas de isopreno (C_5H_8), que correspondem a classificação de monoterpene (10 C), Tabela 1, com 10 unidades de carbono de fórmula molecular $C_{10}H_{16}$. Da mesma forma observem também as moléculas do mentol presente em torno de 90% do óleo essencial de hortelã (*Mentha piperita* L.), monoterpene alcóolico de fórmula molecular $C_{10}H_{20}O$ e timol, monoterpene com anel

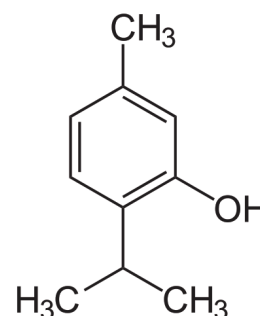
aromático, presente em torno de 70% do óleo essencial de *Lippia origanoides* Kunth (ex. *Lippia sidoides*). Os terpenos podem apresentar isômeros estruturais e por conterem carbonos assimétricos apresentam isômeros ópticos (dextrogiro e levogiro).



LIMONENO (III)



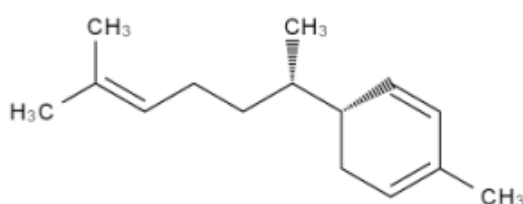
MENTOL (IV)



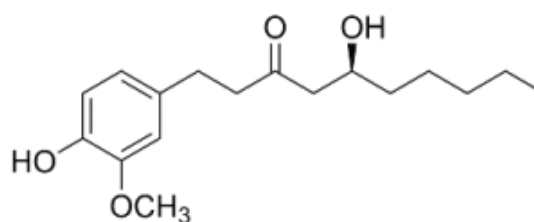
TIMOL (V)

A depender da sua origem e constituições químicas, os óleos essenciais podem apresentar atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e cicatrizantes de interesse científico. A busca de comprovação científica com mecanismos de ação dos seus constituintes encontra-se registrada em vários artigos publicados na área. Por exemplo, o mecanismo de ação antisséptica do timol (V) está associado à capacidade que apresenta de atravessar a membrana celular causando uma perturbação na membrana plasmática do microrganismo, afetando tanto a membrana externa quanto a interna. Outros estudos mostraram que o seu principal local de ação é a membrana citoplasmática. O timol também apresenta efeito anti-inflamatório.

Os componentes zingibereno (IV) e o gingerol (VII) do óleo essencial do rizoma de gengibre (*Zingiber officinale* L.) possuem “incluídas” em suas estruturas três unidades de isopreno, portanto 15 carbonos (15 C), podendo ser classificados, como indica a Tabela 1, em sesquiterpenos, com fórmula molecular $C_{15}H_{24}$ e $C_{17}H_{26}O_4$, respectivamente.



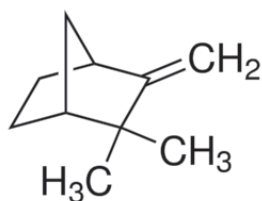
ZINGIBERENO (VI)



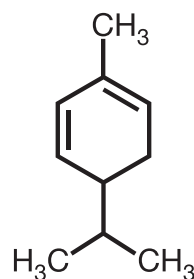
GINGEROL (VII)

O gingerol é dotado de propriedades antioxidantes e antiinflamatórias que protegem o organismo de bactérias e fungos. Frequentemente, é atribuída a ele a capacidade de melhorar a digestão, aliviar a dor nas articulações, como antioxidante, tratar enxaquecas, além de prevenir náuseas e tonturas, entre muitas outras.

As propriedades terapêuticas dos óleos essenciais em geral se devem à ação conjunta de várias substâncias. O óleo essencial de gengibre, por exemplo, é uma mistura complexa, pois além do zingibereno (VI) e gingerol (VII) – sesquiterpenos –, possui também canfeno (VIII), felandreno (IX), que são monoterpenos (10C), entre outros, em diferentes teores.



CANFENO (V)



FELANDRENO (VI)

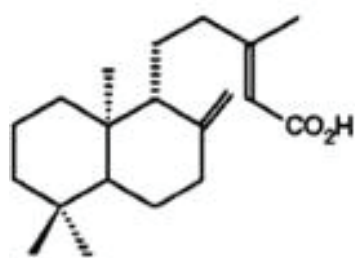
Importante ressaltar que os monoterpenos (10C) e os sesquiterpenos (15C), devido a seus baixos pesos moleculares, são substâncias voláteis, arrastadas pelo vapor d'água, sendo os principais constituintes químicos dos óleos essenciais (essências). Esses produtos são misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, geralmente odoríferas, líquidas e arrastadas pelo vapor d'água - daí a compreensão das técnicas utilizadas para extração, como a destilação por arraste a vapor d'água, coação (destilação repetida, a fim de se obter maior concentração dos princípios ativos). Deve-se entender ainda o porquê de plantas ricas em óleos essenciais serem utilizadas em inalação.

2.1.2. Diterpenos

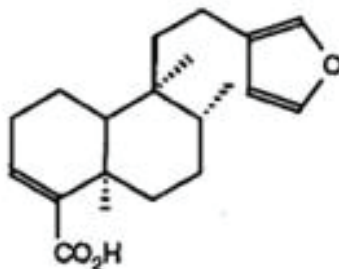
Os diterpenos pertencem à classe dos terpenos constituídos por 20 átomos de carbono (20C), correspondendo a quatro unidades de isopreno (Tabela 1). Nesse grupo encontra-se uma série de metabólitos importantes farmacologicamente, destacando-se o óleo-resina da Copaíba, planta já citada para o tratamento de feridas em cujos constituintes diterpênicos é atribuída a maioria das propriedades terapêuticas, fato comprovado

cientificamente como atividade anti-inflamatória e cicatrizante, além da presença ainda de sesquiterpenos que contribuem também com a atividade antisséptica do produto vegetal. As concentrações e a natureza dos sesquiterpenos e diterpenos podem variar, mas essas duas classes de produtos naturais, e mais nenhuma outra, devem estar sempre presentes nos óleos de copaíba (Veiga Jr. *et al.*, 2005).

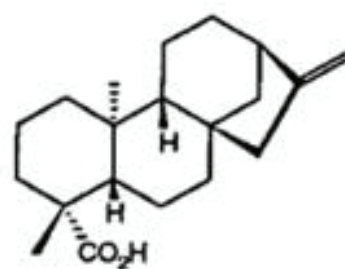
Os principais esqueletos de diterpenos descritos nos óleos-resina de *Copaifera* spp são os de caurano, labdano e clerodano. As estruturas mais comumente detectadas por espectrofotometria de cada um desses esqueletos de diterpenos são o ácido copálico, o ácido hardwickii e o ácido caurenóico, sendo que o ácido copálico, segundo Veiga (1997), foi encontrado em todos os óleos de copaíba analisados.



ÁCIDO COPÁLICO



ÁCIDO HARDWÍCKIICO



ÁCIDO CAURENOICO

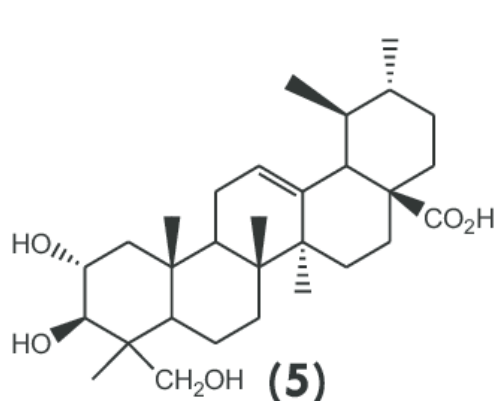
2.1.3. Triterpenos

As estruturas químicas dos triterpenos têm 30 carbonos (30 C), Tabela 1, compreendendo cinco anéis de seis membros (Núcleo Triterpenoidal ou Triterpenóide) ou quatro anéis de seis membros mais um anel de cinco (Núcleo esteroidal ou esteróide). São de grande interesse devido às diversas atividades biológicas apresentadas, servindo como candidatos ou protótipos de novos fármacos. Devido a essas características, em poucos anos, inúmeros estudos têm sido dedicados aos triterpenos. Para uma melhor compreensão, demonstramos, a seguir, exemplos de compostos com Núcleos triterpenoidal e esteroidal. Esses núcleos podem ser encontrados na natureza livres ou condensados com oses (açúcares), constituindo as saponinas.

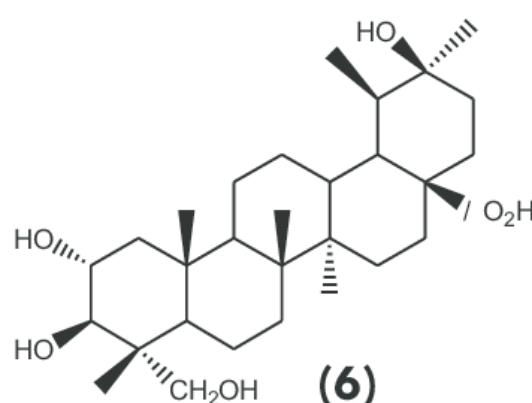
2.1.3.1. Exemplos de compostos com Núcleo triterpenoidal

Os ácidos madasiático (VII) e asiático (VIII) são componentes de extratos

triterpênicos padronizados de *Centella asiática* L. (sinonímia *Hydrocotyle asiatica* L.). Atuam como reguladores do tecido conjuntivo e ativantes dos fibroblastos, equilibrando, assim, quando alterada, a produção das fibras colágenas, sobretudo no nível da derme e das paredes venosas. Possuem também efeito antibacteriano, anti-inflamatório e cicatrizante.



ÁCIDO MEDASIÁTICO (VI)



ÁCIDO ASIÁTICO (VII)



SAIBA MAIS

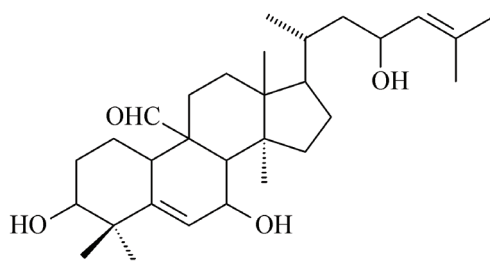
Os triterpenos podem ser amplamente divididos de acordo com o número de anéis presentes. Para complementar os seus conhecimentos, veja exemplos na literatura de estruturas de triterpenos tipo esqualeno, lanostano, hopano, oleanano, ursano, entre outros. Recomendamos a leitura do artigo intitulado “Derivados oleananos e ursanos e sua importância na descoberta de novos fármacos com atividade antitumoral, anti-inflamatória e antioxidante” (Quim. Nova, Vol. 32, No. 5, 1245-1252, 2009).



Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v32n5/v32n5a31.pdf>

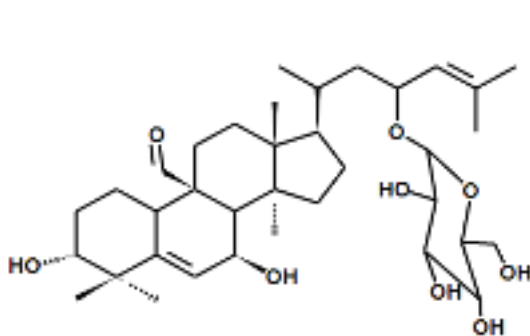
2.1.3.2.Exemplos de compostos com Núcleo Esteroidal

Os estudos confirmam que o Melão-de-São-Caetano (*Momordica charantia* L.), contém vários triterpenos biologicamente ativos, com ações antimicrobiana, antiinflamatória, antileucêmica, antitumoral, anti-HIV, antiúlcera, anti-infertilidade, antidiabéticas e antirreumática.

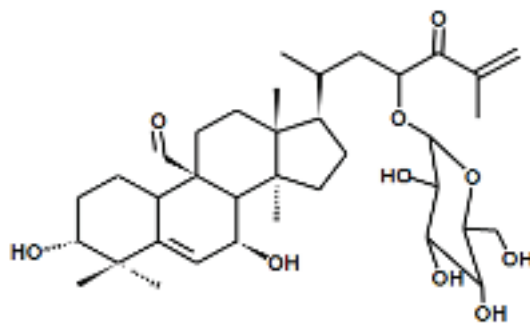


MOMORDICINA I

Entre os constituintes identificados nas folhas de *Momordica charantia* L. variedade asiática, podemos destacar como característicos da espécie os triterpenos de Núcleo esteroidal momordicina I (IX), momordicina II (X) e momordicina III (XI). A mistura desses três componentes é denominada cucurbitacinas.



MOMORDICINA II (X)



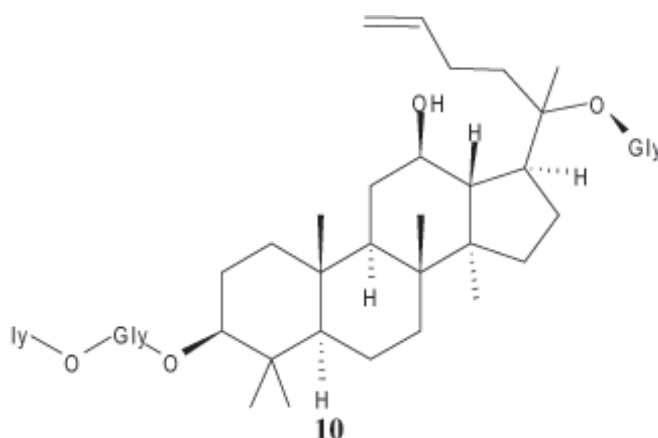
MOMORDICINA III (XI)



IMPORTANTE SABER A RESPEITO DA EXISTÊNCIA DE OUTROS TRITERPENOS NOS VEGETAIS:

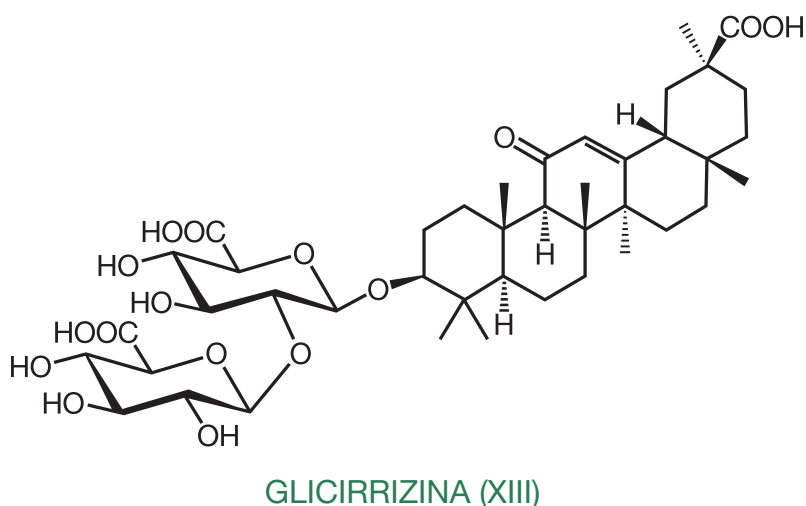
Saponinas são heterosídeos terpênicos de elevada massa molecular (600 a 2000) e, de modo geral, ocorrem em misturas complexas devido à presença concomitante de estruturas com um número variado de oses (açúcares) ou ainda devido à presença de diversas agliconas com Núcleo Esteroidal (Saponinas esteroidais: esqueleto com 27 carbonos; tetracíclico e Núcleo Triterpenoidal (Saponinas triterpênicas: esqueleto com 30 carbonos: pentacíclico). Possuem como característica a formação de espuma quando agitadas com água.

O ginsenosídeo R_{21} (XII), classificado como uma saponina esteroidal, é o composto bioativo do ginseng (*Panax ginseng*), erva medicinal chinesa. O ginseng possui diversos tipos de ginsenosídeos, que se subdividem em: Rg1, Rc, Rd, Re, Rb1, Rb2 e Rb0. Conferem à planta efeito anti-inflamatório na prevenção de doenças neurodegenerativas e supressão do estresse oxidativo. A *Panax ginseng* é uma espécie considerada adaptógena.



GINSENOSÍDEO R_{21} (XII)

Como exemplo de saponina de Núcleo triterpenoidal, podemos destacar a glicirrizina (XIII) presente no Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L). Em geral, as plantas produtoras de saponinas triterpenodais, como as que existem no alcaçuz, conferem à planta destacada propriedade expectorante; outras como as encontradas no jacarandá (*Swartzia langsdorffii*) possuem propriedades antifúngicas, entre outros exemplos.



Triterpenos ainda podem originar **Heterosídeos Cardiotônicos (Digitálicos)**, uma classe especial de substâncias empregadas na medicina, como a digoxina, indicada no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.



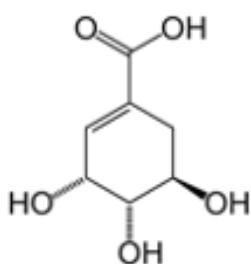
SAIBA MAIS

Os **triterpenos ou carotenóides** (40C; 8 unidades de isopreno), como indica a Tabela 1, são pigmentos importantes encontrados em diversas espécies vegetais alimentícias, que podem ser transformados em vitamina A no organismo, auxiliando no processo de cicatrização.

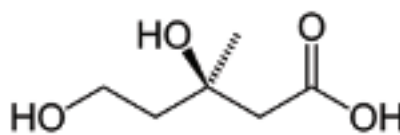


COMPOSTOS FENÓLICOS

Quimicamente, os chamados compostos fenólicos são substâncias que possuem pelo menos um anel aromático, no qual ao menos um hidrogênio é substituído por um grupamento hidroxila. Esses compostos são sintetizados a partir de duas rotas metabólicas principais: a via do ácido chiquímico (XIV) e a via do ácido mevalônico (XV), que é menos significativa.



ÁCIDO CHIQUÍMICO (XIV)



ÁCIDO MEVALÔNICO (XV)



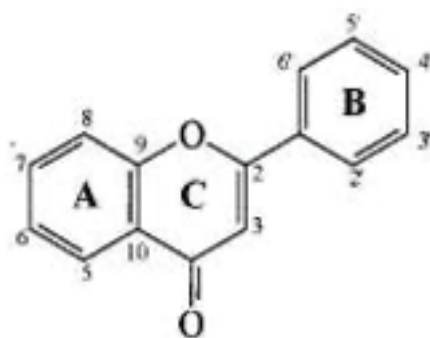
IMPORTANTE!

As plantas medicinais mais utilizadas no tratamento de feridas, com propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes são as constituídas pelos seguintes compostos fenólicos: flavonóides e/ou taninos.

Por quê? Existe uma relação entre estrutura química com atividade farmacológica e interação com os mecanismos de ação. Observe a constituição química das plantas medicinais apresentadas no curso, utilizadas em feridas e relacione os seus constituintes químicos com as atividades farmacológicas.

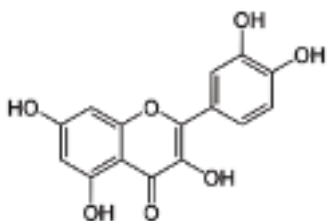
2.1. FLAVONOIDES

Os flavonoides são compostos naturais, com Núcleo Fundamental do 2-fenil-benzopirano (XVI), apresentando a estrutura química $C_6-C_3-C_6$, com 15 átomos de carbono derivados dos fenilpropanoides;. Ocorrem no estado livre, como a quercetina (XVII), ou na forma heterosídica, ou seja com oses (açúcares) ligadas, mais comumente, como O-glicosídeos, como a rutina (XVIII) embora exista um número considerável de C-glicosídeos, como a isovitexina (IX). Seu nome deriva do termo em latim *flavus*, que significa amarelo.

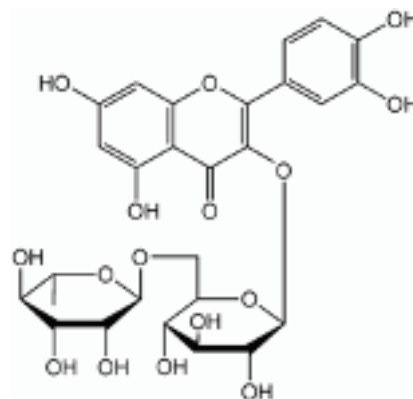


NÚCLEO FUNDAMENTAL DO FLAVONÓIDE (XVI)

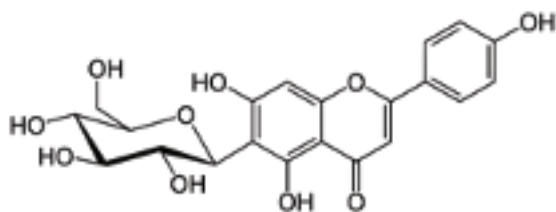
Observe a numeração dos carbonos do núcleo fundamental do flavonóide (XVI) e perceba que o núcleo da quercetina (XVII) é igual ao da rutina (XVIII), estando na forma heterosídica (glicosídica) com duas oses (açúcares) ligadas ao carbono 3, enquanto a isovitexina (IX) tem uma ose ligada ao carbono 6 e a hesperidina (XX) duas oses interligadas no carbono 7. Observe também o número de hidroxilas (OH) ligadas e a presença de metoxila (OCH_3) na rutina.



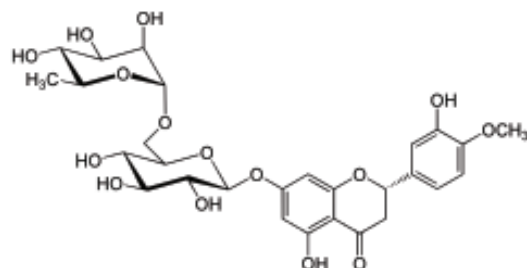
QUERCETINA (XVII)



RUTINA (XVIII)



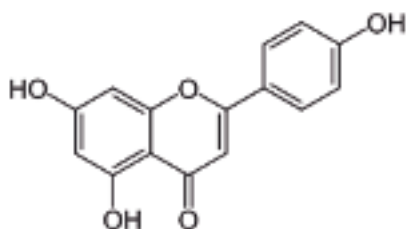
ISOVITEXINA (IX)



HESPERIDINA (XX)

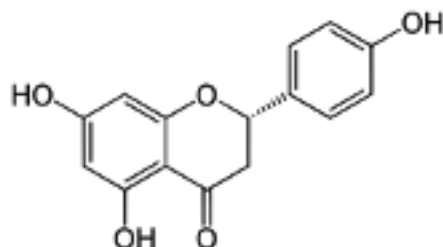
Existem flavonoides com algumas variações químicas no **anel C** do Núcleo Fundamental, como a presença ou não de dupla ligação, presença ou não de hidroxila, e conforme estas variações são assim classificados:

FLAVONAS



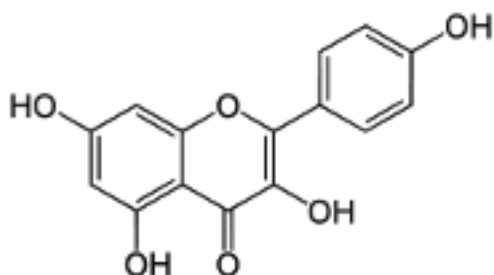
EX: APIGENINA (XXI)

FLAVANONAS



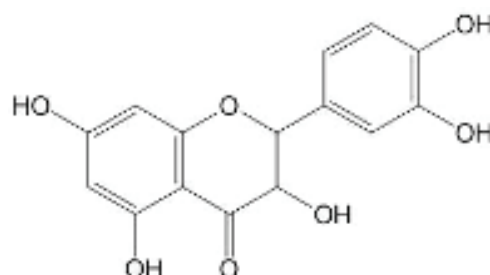
EX: NARINGENINA (XXII)

FLAVONOLS



EX: KAMFEROL (XXIII)

FLAVANONOLS



EX: TAXIFOLINA (XXIV)

Diante dessas explicações fitoquímicas básicas sobre os flavonoides pode-se aferir que a atividade biológica depende da estrutura química e dos vários substituintes da molécula, uma vez que a estrutura básica pode sofrer uma série de modificações, tais como, glicosilação, esterificação, amidação, hidroxilação, entre outras alterações que irão modular a polaridade, a toxicidade e o direcionamento intracelular destes compostos.

Os flavonoides são conhecidos pelos seus efeitos antiinflamatórios, antialérgicos e vasoprotetores, nos casos de varizes e hemorroidas. Rutina (XVIII) e hesperidina (XX) são importantes flavonóides empregados em tratamentos de fragilidade capilar.

A rutina (XVIII) é utilizada para o tratamento de diversos estados que se caracterizam por hemorragia e excessiva fragilidade capilar (prevenção de varizes e olheiras). Seu mecanismo de ação se dá por meio da inibição da COMT (Catecol-Oxi-Metil-Transferase) permitindo um aumento na duração da ação catecolaminérgica (aumento da resistência vascular que se soma ao efeito inibitório sobre a elastase e hialuronidase), o qual se conhece como efeito vitamínico P. A elastina e o ácido hialurônico são um dos componentes naturais do tecido conjuntivo, pelo que a inibição dessas enzimas aumenta a resistência das paredes vasculares. Os flavonoides aumentam a absorção de vitamina C, agem sinergicamente na proteção das estruturas dos capilares, portanto os dois podem ser administrados juntos.

A atividade anti-inflamatória dessa classe de substâncias vem sendo investigada devido ao poder que alguns compostos fenólicos possuem em inibir as vias de ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase, as quais desempenham um papel importante como mediadores inflamatórios (SIMÕES et al., 1988; FERRANDIZ; ALCARAZ, 1991).

A quercetina (XVII) possui propriedades antiinflamatória, anticarcinogênica, antiviral, influencia na inibição de cataratas em diabéticos, anti-histamínicas, cardiovascular, entre outras atividades. A quercetina possui propriedades antioxidantes. Age reduzindo a formação de placas gordurosas nas artérias e no combate às alergias.

O efeito antiviral dos flavonoides, justificado pelo mecanismo de ação sobre a capacidade da interação do vírus desde a ligação até a sua entrada na célula hospedeira, ocorre por meio da ligação com glicoproteínas do envelope viral e receptores celulares, modificando a sua estrutura química e bloqueando o sítio de ligação do vírus.

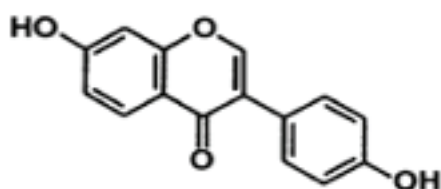
A taxifolina (XXIV) demonstrou um potente efeito neutralizador dos radicais livres. Em particular, ela consegue destruir dois dos mais perigosos tipos de radicais livres encontrados no organismo: os radicais superóxidos e peróxidos. Protege os glóbulos

vermelhos e brancos. Vários estudos mostraram que protege os glóbulos brancos das lesões ambientais e que, nos glóbulos vermelhos, previne a morte celular por oxidação.

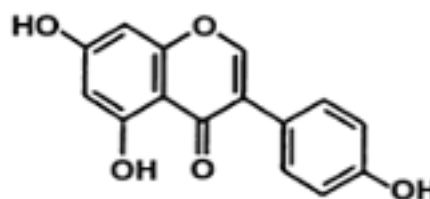
Os flavonoides têm sido caracterizados como inibidores de células cancerosas, por apresentarem propriedades farmacológicas conhecidas como antioxidantes, possivelmente controlando, assim, a proliferação celular e desempenhando o bloqueio da oncogênese por mecanismos que modulam enzimas da via metabólica carcinogênica. (AMADO et al., 2011; HUNG et al., 2009).

2.1.1. Isoflavonas

Isoflavonas são flavonóides com núcleo 3-fenil-benzopirano. Como exemplos, encontram-se na natureza a Daidzeína (XXV) e a Genisteína (XXVI) Compare a estrutura química dessas substâncias com o Núcleo Fundamental dos flavonoides apresentado anteriormente (XVI).



DAIDZEINA (XXV)



GENISTEÍNA (XXVI)

As isoflavonas podem ser encontradas em leguminosas como a soja (*Glycne max*) e podem trazer benefícios no controle de doenças crônicas tais como câncer, *diabetes mellitus*, osteoporose e doenças cardiovasculares. Além da sua atividade antiestrogênica, possuem diversas propriedades biológicas que podem afetar muitos processos bioquímicos e fisiológicos.

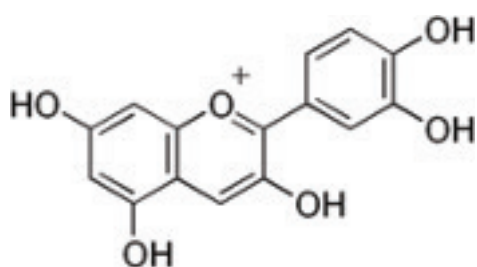
As evidências de que as isoflavonas protegem contra várias doenças crônicas são baseadas em estudos experimentais e epidemiológicos. Em humanos, estudos epidemiológicos mostram uma maior incidência de alguns tipos de câncer (mama, próstata e cólon) e doenças cardiovasculares nas populações ocidentais expostas a limitadas quantidades de isoflavonas de soja na dieta. Evidência adicional para proteção contra o câncer e doenças cardíacas tem sido verificada em vários modelos experimentais com animais.

As isoflavonas podem também prevenir a perda óssea pós-menopausa e a osteoporose. Efeitos da genisteína (XXVI) na regulação da secreção de insulina também têm sido demonstrados. Os mecanismos pelos quais as isoflavonas podem exercer esses efeitos parecem depender, em parte, das suas propriedades agonistas-antagonistas dos estrógenos. Outros mecanismos hipotéticos poderiam derivar de outras propriedades bioquímicas, tais como inibição da atividade enzimática e efeito antioxidante.

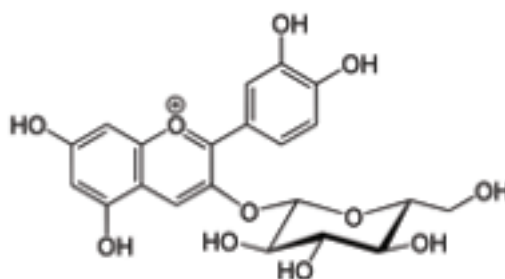
2.1.2. Antocianidinas (antocianinas)

As antocianidinas são flavonoides estruturalmente relacionados com a flavona, caracterizadas pelo núcleo básico flavílio (cátion 2-fenilbenzopirílio), que consiste em dois anéis aromáticos conectados por uma unidade de três carbonos e condensados por um oxigênio. A molécula da antocianina é constituída por duas ou três porções, uma aglicona (antocianina), um grupo de açúcares e, frequentemente, um grupo de ácidos orgânicos.

O nome é derivado do grego *antho* (flor) e *kyanus* (azul). São pigmentos encontrados nos vegetais e a cor do órgão é determinada pelo pH da seiva. O azul de determinadas flores e o vermelho da rosa podem ser devidos ao mesmo glicosídeo, em pH diferente. Como exemplos de antocianinas podemos citar a cianidina (XXVI) e a cianidina-3-glicosídeo (XXVII).



CIANIDINA (XXVI)



CIANIDINA-3-GLICOSÍDEO (XXVII)

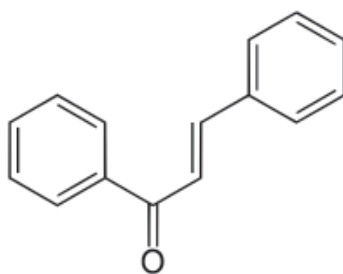
As antocianinas apresentam grande importância na dieta humana, podendo ser consideradas como uma importante aliada na prevenção/retardamento de doenças cardiovasculares, do câncer e doenças neurodegenerativas, devido a seu poder antioxidante, atuando contra os radicais livres, apresentando propriedades farmacológicas utilizadas para fins terapêuticos.

As antocianinas são consideradas um potente antioxidante, comparado a antioxidantes clássicos como o alfa tocoferol (vitamina E). Nesse sentido, é muito importante saber quais nutrientes auxiliam nos processos anti-inflamatórios e de cicatrização.

2.1.3. Chalconas

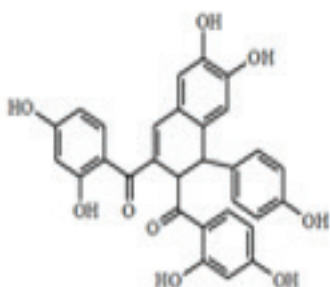
Chalcona é uma cetona aromática que forma o núcleo central de uma variedade de compostos biológicos importantes com o núcleo fundamental 1,3- difenil-2-propen-1-one (XXVIII). Elas também são intermediárias na biossíntese de flavonóides.

Apresentam propriedades antibacterianas, antifúngicas, antitumorais e anti-inflamatórias.

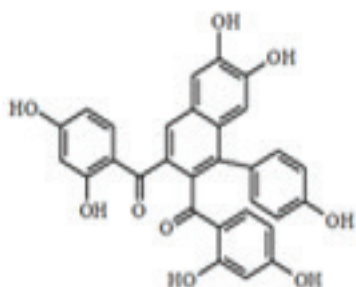


1,3-DIFENIL-2-PROPEN-1-ONE (XXVIII)

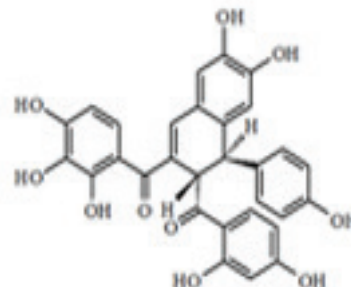
As chalconas podem apresentar-se na forma monomérica ou dimérica, destacando as chalconas diméricas presentes na aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão) com atividade anti-inflamatória, as urundevinas A, B e C.



URUNDEVINA A



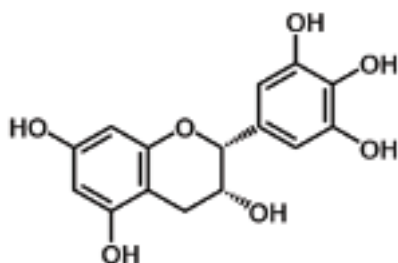
URUNDEVINA B



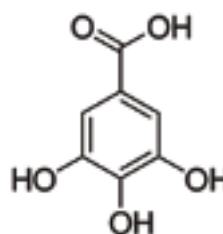
URUNDEVINA C

2.1.4. Catequinas

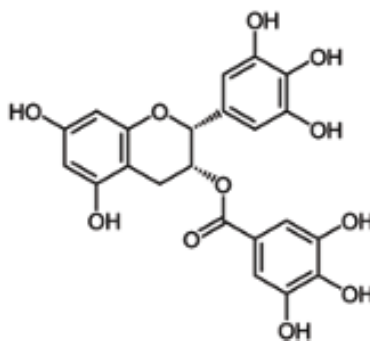
A epigalocatequina-3-galato é a substância natural da classe das catequinas de maior abundância no chá verde (*Camellia sinensis* Kuntze), chegando a representar cerca de 50% do total das catequinas encontradas no chá, e possui uma potente atividade antioxidante. Ela é o éster da epigalocatequina - um flavan-3-ol - com o ácido gálico, também conhecido como ácido 3,4,5-tri-hidroxibenzoico.



EPIGALOCATEQUINA



ÁCIDO GÁLICO



EPIGALOCATEQUINA-3-GALATO



TANINOS

Taninos são substâncias complexas, **polifenóis** de origem **vegetal**, com pesos moleculares geralmente entre 500 e 3000, os quais possuem a propriedade de se combinarem e precipitarem proteínas de pele de animal, evitando sua putrefação e, conseqüentemente, transformando-as em couro. Dessa forma, a palavra *tanino* é largamente usada, particularmente em literatura botânica, originalmente derivada do termo “tanante”, o que acaba por provocar o material vegetal a produzir couro a partir de peles.

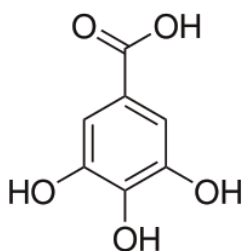
Os taninos podem ser classificados em hidrolisáveis e condensados.

2.1. TANINOS HIDROLISÁVEIS

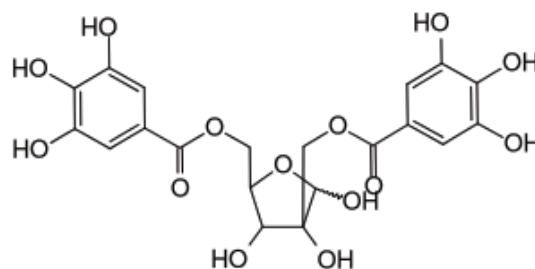
Os taninos hidrolisáveis são constituídos por diversas moléculas de ácidos fenólicos, como os ácidos gálico (tanino gálico ou pirogálico) e elágico (tanino elágico ou elagitanino), que encontram-se unidos a um resíduo de glicose central.

2.1.1. Tanino gálico (pirogálico)

Como exemplo de tanino gálico ou pirogálico, podemos citar o hamamelitanino, presente na *Hamamelis virginiana* L. Observe a seguir a estrutura do hamamelitanino e veja que contém duas moléculas de ácido gálico condensadas com uma ose (glicose central).



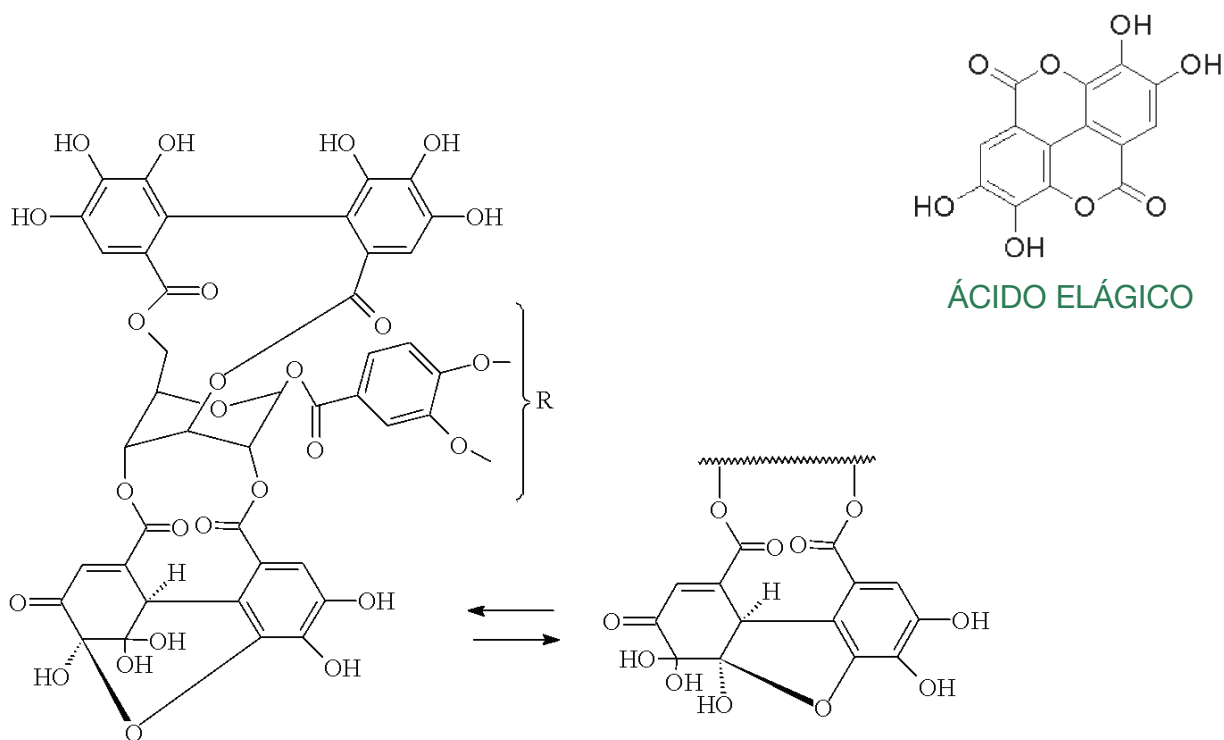
ÁCIDO GÁLICO



HAMAMELITANINO

2.1.2. Tanino elágico (elagitanino)

Como exemplo de tanino elágico ou elagitanino podemos apontar, para demonstrar a complexidade desta classe de compostos, as substâncias geraniina e galoilgeraniina presentes nas folhas de cajazeira (*Spondias mombin* L.). Observe a seguir as estruturas destes compostos e veja que contém várias moléculas de ácido elágico condensadas com uma ose (glicose central). Além disso, possuem moléculas de ácidos gálicos esterificadas. Observe também as substituições do R para compreender as suas estruturas.



[70] \longrightarrow R = H, H

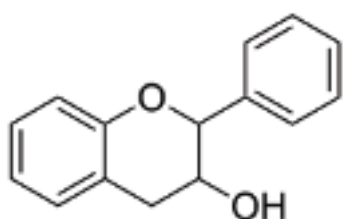
[71] \longrightarrow R = H, Galoil

GERANIINA R= H (...) E GALOILGERANIINA R= GALOIL (...)

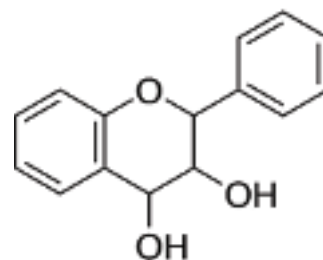
O extrato hidroalcoólico das folhas de cajazeira apresenta pronunciada atividade contra vírus Herpes Simplex I/Herpes Labial; Vírus Cocksackie B, cuja atividade é atribuída à presença dos taninos elágicos Geraniina e Galoilgeraniina.

2.2. Taninos condensados (Proantocianidinas)

Os taninos condensados são resistentes à fragmentação, ou seja, não são hidrolisáveis e estão relacionados com os flavonoides, tendo uma estrutura polimérica do flavan-3-ol, como a catequina, ou do flavan-3,4-diol, da leucocianidina.

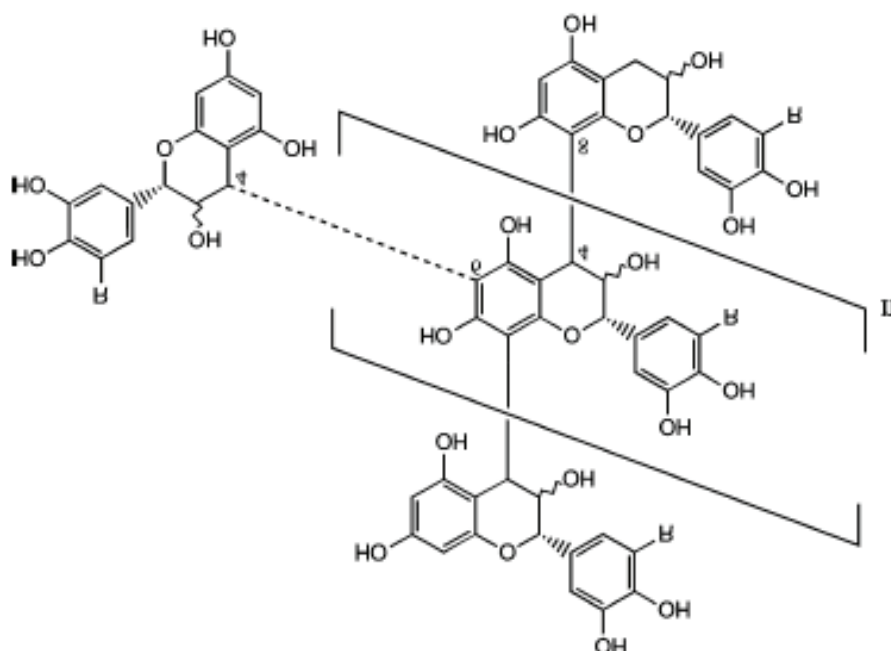


FLAVAN-3-OL



FLAVAN-3,4-DIOL

Observe a seguir um modelo de estrutura do tanino condensado e a sua complexidade:



As aplicações de drogas com taninos estão relacionadas, principalmente, com suas propriedades adstringentes. Por via interna exercem efeito antidiarréico e anti-séptico; por via externa impermeabilizam as camadas mais expostas da pele e mucosas, protegendo

assim as camadas subjacentes . Ao precipitar proteínas, os taninos propiciam um efeito antimicrobiano e antifúngico.

Ademais, os taninos são hemostáticos e, como precipitam alcaloides, podem servir de antídoto em casos de intoxicações. Em processos de cura de feridas, queimaduras e inflamações, os taninos auxiliam formando uma camada protetora (complexo tanino-proteína e/ ou polissacarídeo) sobre tecidos epiteliais lesionados, podendo, logo abaixo dessa camada, o processo curativo ocorrer naturalmente.

Várias doenças degenerativas, como câncer, esclerose múltipla, aterosclerose e o próprio processo de envelhecimento, estão associadas a altas concentrações intercelulares de radicais livres. Estudos recentes mostram que vários taninos atuam como antioxidantes, ou seja, captadores de radicais, os quais interceptam o oxigênio ativo formando radicais estáveis.

2.3. OUTROS COMPOSTOS FENÓLICOS

Auronas: Funcionam como pigmentos dos vegetais com potencial antifúngico, anti-inflamatório e antitumoral, incluindo eficácia no tratamento de esquistossomose.

Estilbenos: O resveratrol é o representante mais conhecido, podendo diminuir os níveis de colesterol. Encontrado em uvas, suco de uva e vinho.

Lignanas: A principal fonte de lignanas é a linhaça, com efeitos anti-inflamatório e antioxidante.

Cumarinas: Apresentam propriedades anticoagulante (dicumarol) e ação sobre o vitiligo (furanoderivados). As plantas medicinais guaco (*Mikania glomerata Sprenguel*), chambá (*Justicia pectoralis* Jacq.) e cumaru (*Amburana cearenses*, Freire Allemão) possuem cumarinas, indicadas como broncodilatadoras na forma de xarope.

Antraquinonas: São derivadas da dicetona do antraceno. A relação estrutura química e atividade farmacológica confere atividade laxante as plantas como cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.), sene (*Cassia senna* L.), ruibarbo (*Rheum palmatum* L.) e babosa (*Aloe vera* L.), constituídas de antraquinonas.



COMPOSTOS NITROGENADOS (ALCALOIDES)

Os alcaloides constituem um grupo heterogêneo de substâncias nitrogenadas, geralmente de origem vegetal, de caráter básico e que apresentam destacadas atividades farmacológicas.

3.1. CLASSIFICAÇÃO

Os alcaloides são classificados em alcaloides verdadeiros, protoalcalóides e pseudoalcalóides.

3.1.1. Alcaloides verdadeiros: Contém átomo de nitrogênio em um anel heterocíclico. Classificam-se segundo os seus núcleos em pirrolidínico, piridina, piperidina, tropânico, pirrolizidina, quinolizidina, quinoleína, isoquinoleína, indólico.

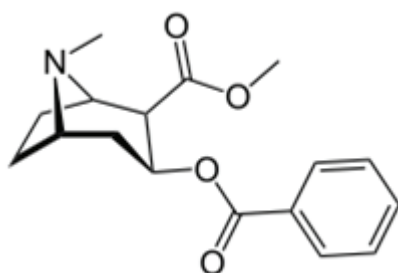
Exemplos de alcaloides verdadeiros de interesse terapêutico, que são obtidos exclusivamente a partir de espécies vegetais:

3.1.1.1. Atropina e escopolamina (núcleo tropânico)

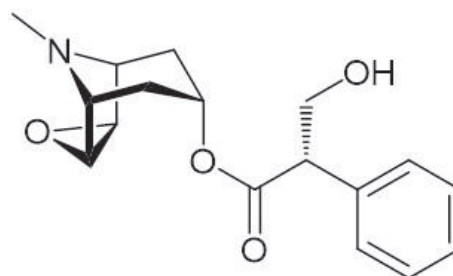
A atropina e escopolamina são alcaloides de núcleo tropânico. A atropina está presente na *Atropa beladonna* L e a escopolamina em espécies do Gênero *Datura*, como *Datura stramonium* L.

Atropina e escopolamina diferem quantitativamente em suas ações antimuscarínicas, em particular no que se refere à capacidade de afetar o SNC. A primeira quase não produz efeitos detectáveis no SNC nas doses usadas nas práticas clínicas. Por outro lado, a escopolamina produz efeitos centrais potentes em doses terapêuticas pequenas. A explicação para essa diferença provavelmente é a penetração mais ampla da escopolamina pela barreira hematoquímica. Como a atropina tem

poucos efeitos no SNC, na maioria das situações ela é preferível à escopolamina (GOODMAN & GILMAN, 2012). É muito utilizada na oftalmologia como midriático e cicloplégico, na forma de colírio, nas concentrações de 0,5 e 1%. É usado com frequência como antiespasmódico do trato gastrointestinal e urinário, antiarrítmico, como adjuvante na anestesia (para diminuir a secreção brônquica) e na prevenção da inibição vagal sobre o coração. Além disso, é bastante empregada como antagonista nas intoxicações por inseticidas anticolinesterásicos, representados pelos compostos 27 organofosforados (inibidores irreversíveis) e carbamatos (inibidores reversíveis) (LARINI, 2008).

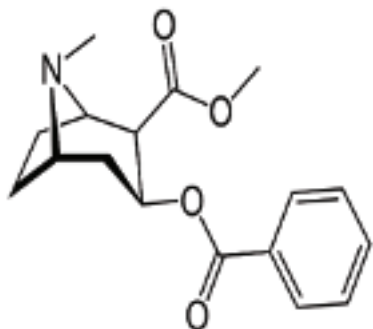


ATROPINA



ESCOPOLAMINA

A cocaína extraída das folhas de *Erythroxylon* coca destaca-se também como exemplo de alcaloide de núcleo tropanico, além de exercer ação no Sistema Nervoso Central, aumentando a liberação e prolongando o tempo de atuação dos neurotransmissores (dopamina e a noradrenalina), possui também ação anestésica local. Esta ação da cocaína serviu de modelo estrutural para a síntese de dois anestésicos locais muito utilizados na clínica médica, lidocaína e xilocaína.

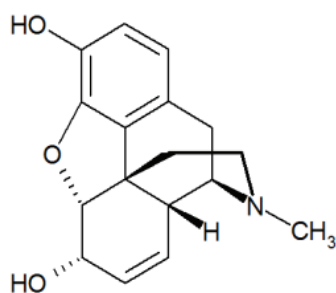


COCAÍNA

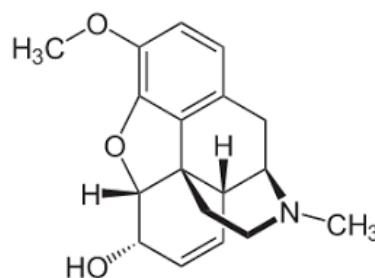
3.1.1.2. Morfina e Codeína (núcleo isoquinoleico)

O ópio, látex obtido por incisão das cápsulas (frutos) da papoula dormideira (*Papaver somniferum* L) deve possuir 10% de morfina e 2% de codeína. Pode conter cerca de 1% de papaverina, mas a maior parte da papaverina usada na preparação de medicamentos é obtida por síntese química.

O uso do ópio e do seu principal alcaloide, a morfina, é de exclusivas prescrição e vigilância médica. A morfina é o protótipo dos analgésicos opiáceos, atuando em diversos receptores do sistema nervoso central, originando, facilmente, a dependência. A codeína integra numerosos medicamentos para o tratamento da tosse, e a papaverina é utilizada como espasmolítico.



MORFINA



CODEÍNA



SAIBA MAIS

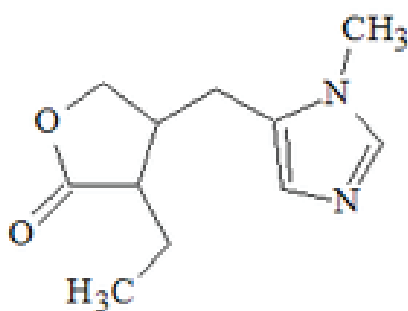
Observe as estruturas da morfina e codeína (metilmorfina). Veja que uma pequena diferença entre ambas as estruturas químicas é capaz de mudar esse perfil farmacológico. Portanto, é importante atentarmos para a relação estrutura química-atividade.

3.1.1.3. Pilocarpina (Núcleo imidazólico)

A Pilocarpina, alcaloide indólico, é extraído das folhas do jaborandi (*Pilocarpus*

microphyllus Stapf ex Holm), sendo um agonista muscarínico seletivo para os receptores do subtipo M3, lentamente degradado e sem efeitos sobre os receptores nicotínicos. É usada como agente miótico (provoca a contração da pupila) e no tratamento do glaucoma, sendo empregada na forma de colírio.

A Pilocarpina é um fármaco parassimpaticomimético, com efeitos semelhantes aos da acetilcolina, dispondo da capacidade de aumentar a produção de secreções pelas glândulas exócrinas no organismo. Por esse motivo, é utilizada atualmente como primeira linha de tratamento em doentes com xerostomia (produção insuficiente de saliva), que pode ocorrer como efeito colateral da radioterapia em cabeça e pescoço no tratamento de neoplasias.



PILOCARPINA



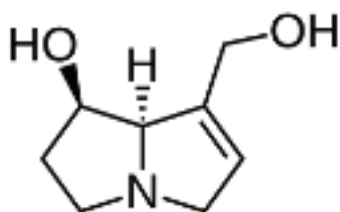
Pilocarpina - Informação Geral | INDICE.eu - Toda a Saúde

<https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/pilocarpina/informacao-geral>

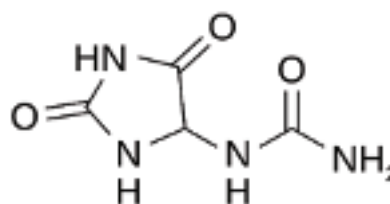
3.1.1.4. Pirrolizidina (Núcleo pirrolizidínico)

O Confrei (*Symphytum officinale* L.) contém alcaloides pirrolizidínicos, nas folhas e raízes. Esses alcaloides usados cronicamente podem provocar doença veno-oclusiva hepática, induzindo degeneração de hepatócitos e cirrose. Devido à presença desses alcaloides na planta, a utilização interna está proibida pelo Ministério da Saúde, que recomenda somente o uso externo em forma de extratos.

e pomadas por causa da amida macrocíclica denominada alantoína, a qual possui efeito cicatrizante.



PIRROLIZIDINA

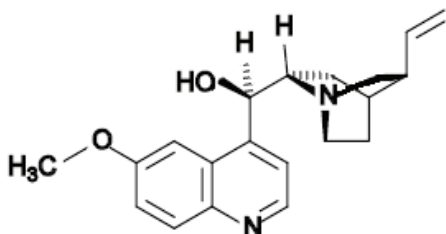


ALANTOINA

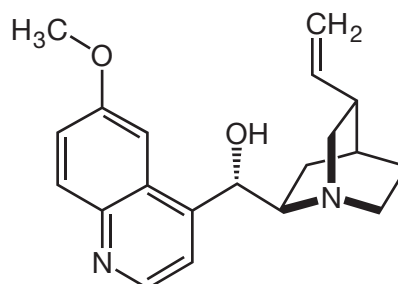
3.1.1.5. Quinina e Quinidina (alcaloides quinoleicos)

Designação atribuída à casca seca, inteira ou fragmentada, de *Cinchona pubescens* Vahl, ou de *Cinchona calisaya* Wedd, ou ainda das suas variedades ou híbridos, contendo alcaloides quinoleicos (quinina e quinidina). Usada para estimular o apetite, em casos de enfartamento e dispepsia. É também utilizada popularmente nas síndromes febris e gripais, e topicamente para o tratamento das afecções do couro cabeludo que originam descamação.

A quinina, isolada da quina, é muito aplicada como profilático e no tratamento da malária. A planta foi muito utilizada para a extração dos alcaloides até a obtenção de derivados sintéticos. Atualmente, embora os fármacos de síntese tipo cloroquina sejam mais usados, a quinina é considerada muito eficaz contra o *Plasmodium falciparum*, sobretudo nas formas assexuadas cloroquino-resistentes.



QUININA



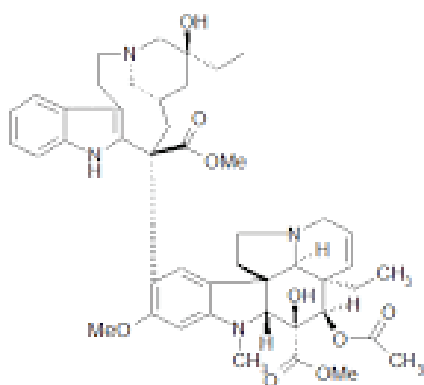
QUINIDINA

3.1.1.6. Vimblastina e Vincristina (núcleo indólico)

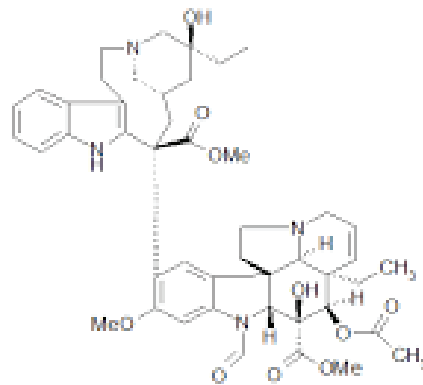
Nas partes aéreas da espécie *Catharanthus roseus* (L.) G. Don, designada como *Vinca rosea* L., destacam-se alcaloides (0,2-1%), de núcleo indólico ou di-hidroindólico, assumindo maior interesse farmacológico a estrutura formada pela junção do indólico com um di-hidroindólico, denominados também de alcaloides bisindólicos. Nesse conjunto, os mais importantes na terapêutica como agentes antitumorais são a vincristina e a vimblastina.

Esses dois alcaloides - vincristina e vimblastina - através de processos específicos, têm a capacidade de parar a divisão celular em metástase. A vimblastina associada, muitas vezes, a outros agentes quimioterápicos, é usada no tratamento de alguns linfomas, como o de Hodgkin e o sarcoma de Kaposi. A vincristina é mais utilizada no tratamento da leucemia e de linfomas.

A vincristina e vimblastina são alcaloides com estrutura dímera assimétrica e mudanças mínimas na sua estrutura estão relacionadas com a toxicidade e às atividades anticancerígenas. Ambos têm como principais efeitos secundários a leucopenia e a trombocitopenia. Pode, também, originar náuseas, vômitos e obstipação. Cabe destacar ainda o uso terapêutico dos derivados semissintéticos, vindesina e vinorelbina, recomendáveis em certos tipos de cancro do pulmão.



VIMBLASTINA



VINCRISTINA



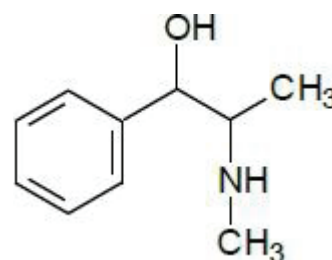
SAIBA MAIS



Informações adicionais sobre *Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas*, pesquisar em:
https://www.mastereditora.com.br/periodico/20151006_133947.pdf

3.1.2. Protoalcaloides: Substâncias com nitrogênio não pertencente a um sistema heterocíclico, ou seja, fora do anel. Exemplo: efedrina.

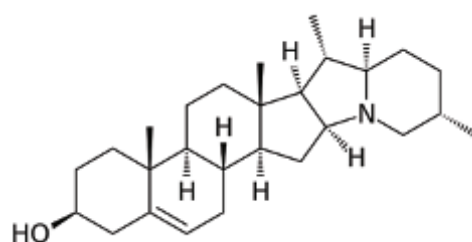
A efedrina é um protoalcaloide encontrado na maioria das plantas do gênero *Ephedra* e usada no tratamento da asma, sinusite, entre outros. Dispõe de ação fisiológica similar à da adrenalina de que abusam os atletas.



EFEDRINA

3.1.3. Pseudoalcaloides: Compostos nitrogenados com e sem anéis heterocíclicos e que não são derivados de aminoácidos. Exemplo: solanidina (alcaloide esteroidal).

A solanidina é um pseudoalcaloide esteroidal presente em *Solanum paniculatum* Pis. (jurubeba verdadeira), além de solanina e solasodina. Os extratos dessa espécie apresentam várias indicações terapêuticas, como: acidez gástrica, atonia gástrica, azia, cicatrização de mucosa. Devido à presença desses alcaloides, recomenda-se não utilizar por período prolongado, já que pode provocar intoxicações, como diarreia, duodenite erosiva, elevação das enzimas hepáticas, gastrite, náuseas, sintomas neurológicos, vômitos.



SOLANIDINA



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

aguardando envio do texto



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Atenção Primária à Saúde - SAPS

Departamento de Saúde da Família - DESF

Coordenação Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde – CNPICS

Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde - SGTES

Departamento de Gestão da Educação na Saúde – DEGES

Coordenação Técnico Executiva

Daniel Miele Amado – CNPICS/DESF/SAPS/MS

Paulo Roberto Sousa Rocha – CNPICS/DESF/SAPS/MS

Joseane Carvalho Costa – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará - UNIFESSPA

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Presidente

Nísia Trindade Lima

Chefe de Gabinete

Valcler Rangel Fernandes

Coordenação Geral – Escritório de Projetos da Presidência

Ana Paula Morgado Carneiro



CRÉDITOS DO CURSO

Coordenação Geral

Paulo Roberto Sousa Rocha

Coordenação de Conteúdos

Silvana Cappelletti Nagai

Consultoria e Revisão de Conteúdos

Paulo Roberto Sousa Rocha

Silvana Cappelletti Nagai

Sônia Regina Evangelista Dantas

Coordenação e Design Educacional

Samuel Brauer Nascimento

Coordenação de Produção

Samuel Brauer Nascimento

Revisão Gramatical/Ortográfica e ABNT

Luciana Barreto Machado Rezende

Produção Audiovisual

Eduardo Dias Abreu

Animação

Marlon Cavalcanti Lima

Ilustração

Thiago Fagundes

Design Web

Henrique Augusto Queiroz Aragão

Diagramação

Allysson Matias Franco

Design Gráfico

Gabriel Cunha

CRÉDITOS DESTE RECURSO DIDÁTICO

Produção de Conteúdos

Mary Anne Medeiros Bandeira