

A BASE CIENTÍFICA DA FITOTERAPIA

Benjamin Gilbert
Lúcio Alves
José Luiz Pinto Ferreira

A fitoterapia tomou um novo rumo nos últimos 30 anos. Insatisfeitos com a tradição milenar, que se mostrou em alguns casos equivocada, a comunidade científica exige agora uma avaliação toxicológica e clínica nos mesmos padrões que são exigidos em lei para os medicamento alopáticos. Há, no entanto, resistência da parte de alguns fabricantes e usuários, advertindo que exigências desta natureza podem encarecer os medicamentos fitoterápicos e colocá-los fora do alcance da população menos favorecida. Cabe portanto aos órgãos oficiais competentes realizar esta avaliação, de modo a colocar ao dispor da população uma relação de medicamentos que possua segurança e eficácia. Em igual medida, convém mostrar as tendências que a fitoterapia assume hoje no mundo da ciência e sua influência na política nacional de desenvolvimento dos nossos recursos medicinais naturais.

O funcionamento do corpo humano envolve milhares de processos químicos e físicos que incansavelmente processam as substâncias químicas presentes em nosso alimento, quebrando-as em moléculas ou pequenas unidades, Estas são depois reagregadas para sintetizar outras substâncias, as quais, por sua vez, compõem os tecidos e fluidos do corpo. São elas que fornecem energia para nossos movimentos, acionam o cérebro e o sistema nervoso e possibilitam as demais funções. Tais processos envolvem enzimas, macromoléculas que assumem formas específicas em três dimensões, nas quais se encontram cavidades em formato adequado para acomodar precisamente aquela pequena molécula que cada uma delas é habilitada a transformar. A diferença de carga entre os átomos dos elementos que compõem estas enzimas permite uma distribuição específica de carga elétrica nas cavidades, o que assegura a fixação do substrato no local desejado e ajuda na sua transformação e na liberação do produto. Existem milhares destas enzimas, algumas livres nos fluidos, como por exemplo no estômago e no trato intestinal, outras fixas, localizadas nas paredes celulares ou nas membranas divisórias internas das células, tendo cada uma o seu papel específico.

Para assegurar ordem neste conjunto extremamente complexo de reações químicas, há um sistema igualmente complexo de controles e portais. Para uma substância ser processada, tal como a glicose, ela terá que entrar em uma célula onde se encontram as enzimas que a transformarão através de várias etapas em dióxido de carbono que expelimos pela respiração, e utilizarão ao mesmo tempo a sua energia intrínseca para sintetizar moléculas altamente energéticas como o trifosfato de adenosina (ATP). Este, por sua vez, é que irá acionar os músculos e servir como combustível para a maioria das funções metabólicas. Acontece que para a glicose entrar na célula, precisa passar pela membrana fosfolipídica, que é praticamente impermeável a ela. Nesta parede há um receptor, uma proteína que, como a enzima, tem uma cavidade de formato especial. O receptor acionado por insulina abre um portal e efetua o transporte da glicose para dentro da célula. A liberação da insulina é então provocada por um outro mecanismo semelhante, que envolve o reconhecimento da presença de glicose. Uma vez dentro da célula, outros mecanismos engatilhados por dispositivos de reconhecimento e transporte, encaminham a glicose e seus sucessivos produtos de degradação aos pontos onde encontrarão a próxima enzima mediadora da etapa seguinte, na cascata de reações químicas. O mesmo tipo de processo se aplica a dezenas de metabólitos semelhantes,

que fazem parte de cada momento de vida de um ser vivo. O comando final é tarefa de determinados genes, cujas instruções são transportadas por mensageiros, outra vez envolvendo o encaixe de uma molécula mensageira no gene em questão que, depois, através de outra série de processos físico-químicos, ativarão o ponto específico onde a ação irá ocorrer.

Se a doença é caracterizada por um desequilíbrio em algum ponto deste sistema complexo, seja por causas internas ou pela agressão de um microorganismo ou toxina química, o corpo possui, no seu desenho, múltiplos dispositivos de combate aos agentes externos e reparo dos danos internos, entre os quais em primeiro lugar o sistema imunitário.¹ Este opera em parte através de substâncias químicas e em parte por células especiais. Como no caso do metabolismo normal, as operações imunitárias também são controladas por receptores e mensageiros que se reconhecem através de cavidades em macromoléculas acionadas por outras moléculas de encaixe, as quais arregimentam as defesas na hora da necessidade.

A planta, sujeita às mesmas tensões e agressões que o animal, não possui a defesa celular, dependendo assim de um sistema químico para combater os predadores, sejam estes microorganismos ou herbívoros de maior porte. Algumas substâncias estão sempre presentes nos tecidos, outras são segregadas em vesículas, como os óleos essenciais. Certas substâncias são produzidas na hora da agressão através de mensageiros químicos que acionam genes determinantes na produção de moléculas tóxicas ao agressor. Acontece que os agressores de plantas muitas vezes pertencem a grupos que abrangem também organismos que atacam o homem. Não é surpreendente, portanto, que substâncias de defesa de plantas também combatam os organismos responsáveis por enfermidades humanas. O estudo pormenorizado de alguns casos em animais e no ser humano começa a explicar a atividade farmacológica destas defesas químicas de plantas. Elas são substâncias que se encaixam exatamente nas cavidades de alguma macromolécula que controla o metabolismo de um processo essencial ao agressor, ou que corrigem certas falhas no metabolismo desequilibrado, ou então desencadeiam a produção ou ativação de um ou mais componentes do sistema imunitário humano.

Este papel da substância proveniente de uma planta em nada difere daquele de uma droga sintética. Há porém uma diferença importante. A planta produz normalmente a sua defesa em concentração muito baixa para não interferir com o seu próprio metabolismo.² Para obter a atividade desejada, essas substâncias de defesa devem ser usadas com a maior

¹ Muitas plantas medicinais contêm substâncias que, em concentrações da ordem de um picograma por mililitro (10^{-12} g/ml), estimulam funções do sistema imunológico. Portanto, a ação da planta não se verifica diretamente sobre o agente causador da doença, mas no sentido de estimular o próprio corpo a se defender. As baixas concentrações em que este fenômeno se manifesta explicam a atividade de chás que contêm somente microgramas (10^{-6} g/ml) ou nanogramas (10^{-9} g/ml) por mililitro dos componentes responsáveis por este estímulo.

² O medicamento precisa chegar em concentração útil no local onde ele irá agir.

eficiência possível. Embora a evidência científica seja ainda fragmentária, ela aponta uma planta munida de formulação otimizada de substâncias adjuvantes que asseguram o transporte do princípio ativo até o ponto da sua ação. Assim, em vez de se atingir o objetivo com um *block-buster*, ou seja, uma dose excessiva do princípio ativo, assegura-se o resultado desejado encaminhando este princípio ativo ao alvo, mediante uma formulação aperfeiçoada preconcebida no seu desenho genético.³

A evidência no nível macro se resume, na maioria dos casos em que se realizou uma comparação quantitativa da atividade farmacológica do extrato bruto, pela demonstração de que esta é superior à atividade de qualquer dos princípios ativos identificados. Este tipo de constatação foi mencionado por Jerry Cott e sua equipe no Instituto Nacional para a Saúde Mental dos Estados Unidos: com as três plantas *Rawolfia serpentina* (fonte de reserpina, tranqüilizante), *Hypericum perforatum* (antidepressiva) e *Passiflora incarnata* (sedativa, redutora da atividade espontânea motora), não foi possível igualar a atividade do extrato total às substâncias isoladas ou às suas combinações em concentrações parecidas com aquelas presentes na planta. No caso de *Artemisia annua*, o tratamento de pacientes hospitalizados com malária na África, indicado pelo médico Markus Müller, com a infusão das folhas administradas como chá, deu resultado semelhante ao que foi obtido por pesquisadores chineses com o princípio antimalarial da planta, artemisinina⁴, isolado, em uma dose entre 30 e 60 vezes menor em termos deste princípio. Assim, é possível que a artemisinina atinja uma concentração efetiva no sangue dos pacientes a partir de uma dose muito menor quando administrada em forma de extrato bruto, ou então que ela penetre com muito mais eficiência na hemácia parasitada e em seguida no próprio parasita quando acompanhada por outros componentes da folha. Admite-se também a ocorrência simultânea dos dois processos.

Evidência de sinergia no transporte do princípio ativo para a corrente sanguínea encontra-se em um estudo com *Silybum maritimum*, talvez a mais conhecida das plantas hepato-protetoras. A atividade comprovadamente decorre da presença de silibina, uma flavono-lignana.⁵ Pesquisadores italianos demonstraram que, quando a silibina pura foi administrada oralmente em ratos na dose de 200mg/kg, a concentração no plasma após a primeira hora foi de 5ng/ml; entretanto, quando a silibina foi complexada com um fosfolípídeo, presente nas folhas na proporção molar 1:1, a concentração no plasma alcançou 74 mg/ml, mais que 10

³ O remédio sintético é formulado sempre com adjuvantes que facilitam de alguma maneira a sua ação. Não é de surpreender portanto que a planta tenha sido criada também com formulações otimizadas.

⁴ A artemisinina é uma molécula bastante sensível ao ataque de vários agentes químicos. Seria de esperar que ela não sobrevivesse à passagem pelo trato gastro-intestinal e pelo fígado. Assim, para produzir um efeito antimalárico eficaz, é necessário introduzi-la, normalmente na forma de um derivado água-solúvel, por injeção ou por via retal, processos que minimizam a degradação nestes locais, permitindo uma vida efetiva suficiente para atingir o parasita. Com o chá das folhas, tradicional na China há mais de 2000 anos, podemos voltar à administração oral restando a atividade.

⁵ A silibina aparentemente exerce a sua ação hepato-protetora: a) estimulando a produção, na célula hepática, de agentes desintoxicantes como glutatona; b) reforçando a membrana da célula hepática com modificação da sua permeabilidade; e c) estimulando a reposição celular por uma ação sobre a expressão dos domínios do DNA responsáveis por isso no fígado.

mil vezes maior que a anterior. A excreção pela bÍlis revelou-se 2.000 vezes maior quando a silibina foi administrada com o fosfolípÍdeo. Efeitos comparáveis foram observados com *Ginkgo biloba* e *Scutellaria baicalensis* em respeito à biodisponibilidade dos componentes ativos no plasma. O mecanismo desta sinergia não foi comprovado, embora seja provável que se relacione com o transporte pela parede intestinal.

Substâncias estranhas ao corpo são interceptadas na parede intestinal e principalmente no fÍgado por enzimas oxidantes, normalmente do grupo dos citocromos P450.⁶ Francisco Paumgarten e seu grupo, na Fundação Oswaldo Cruz, mostraram que vários dos monoterpenos que constituem normalmente os principais componentes dos óleos essenciais presentes em plantas medicinais e aromáticas, inibiam a ação de um citocromo denominado CYP 450 2B1, em ratos. O efeito parece explicar, pelo menos em parte, o fato de que a ação sedativa do chá de capim santo ou capim limão (*Cymbopogon citratus*), atribuída por alguns autores a flavonóides presentes, é acentuada quando o terpeno mirceno, presente nas folhas frescas, é conservado no meio. O bloqueio da ação oxidativa do citocromo por este terpeno permitiria que os componentes ativos da folha atingissem concentrações eficazes no sangue.

Várias flavonas polimetoxiladas e hidroxiladas, presentes em *Artemisia annua*, demonstram a propriedade de inibir enzimas que poderiam modificar a artemisinina, inibição que poderia responder por parte da diferença na atividade observada entre o extrato bruto e a artemisinina isolada descrita acima. O bloqueio de citocromos pode criar problemas quando o paciente ingere ao mesmo tempo uma planta inibidora e uma droga sintética. Por exemplo, o suco de *grapefruit*, inibidor de CYP 3A 4 na parede do intestino, permite a certas drogas sintéticas atingir doses mais elevadas no plasma, o que ocasiona efeitos colaterais nocivos. Entre as drogas afetadas estão os cardioativos do grupo nifedipina e verapamil, algumas drogas psico-ativas como as benzodiazepinas e também a ciclosporina, um inibidor do sistema imune usado em pacientes com transplante. O efeito inibidor é atribuído à furocumarina, bergamotina numa forma oxidada, embora o princípio amargo do suco, naringina, também seja suspeito. Um efeito contrário é visto com a ciclosporina quando um paciente de transplante ingere simultaneamente *Hypericum perforatum* com o imuno-depressor. Este fitoterápico, ao estimular a atividade enzimática oxidativa, provoca acentuada redução da concentração de ciclosporina no sangue e, conseqüentemente, o paciente

⁶ A oxidação de substâncias estranhas pelos citocromos torna-as mais solúveis em água e fornece normalmente um grupo hidroxila. A este grupamento uma outra fase enzimática no fÍgado liga a esta função uma pequena molécula mais hidrofÍlica ainda, como o ácido glucurônico. Desse modo, chegando ao rim, não há dificuldade em expeli-la pela urina. Outras substâncias, por serem lipofÍlicas demais, são excretadas pela bÍlis, uma espécie de tensoativo natural que as carrega para a luz do intestino. A planta, mediante substâncias inibidoras, freqüentemente contorna estas duas etapas.

arrisca-se a perder o órgão transplantado. No caso de drogas sintéticas, a interação entre elas pode ocorrer e cuidados devem ser tomados para não se misturarem dois tratamentos potencialmente antagônicos.

A concentração intracelular de uma droga não depende somente de fatores de transporte através de membranas, do metabolismo precoce e de sua excreção, conforme descritos. As células também possuem uma proteína situada na membrana externa, cuja longa cadeia se projeta tanto no lado de fora quanto em trechos no interior da célula. Esta proteína possui regiões no lado interno às quais moléculas estranhas ao metabolismo normal da célula ficam aderidas. Quando isto acontece, ela reage com o ATP e, com a energia adquirida, bombeia a molécula estranha para fora da célula. Assim, quando cloroquina é administrada a um paciente com malária, o parasita *Plasmodium*, causador da doença, ao receber a droga que seria fatal para ele, livra-se dela mediante uma proteína deste tipo. O efeito desta classe de proteína recebeu a designação de resistência multidroga. Plantas são providas dos mais diversos componentes inibidores das proteínas da resistência multidroga.⁷ Entre as substâncias identificadas, estão alcalóides como sanguinarina de *Argemone mexicana* (cardo santo) e cinchonina de *Cinchona succirubra* (quina), fenólicos como curcumina de *Curcuma longa* (cúrcuma)⁸ e epigalocatequina 3-O-galato de *Camelia sinensis* (chá verde), e uma flavonolignana, 5-metoxi-hidnocarpina de *Berberis fremontii* e *Hydnocarpus wightiana*, esta última a fonte de chaulmoogra, usada na lepra. A inibição, exercida em células resistentes e não resistentes, foi determinada por ação farmacológica própria ou de princípios ativos associados, em concentrações da ordem de microgramas por mililitro.

Existem ilustrações em fitoterapia sobre os mecanismos de transmissão de informação para o DNA e da resposta de sua transcrição até o ponto de reação enzimática. No primeiro caso, *Arnica montana*, a arnica européia,⁹ é considerada uma das plantas mais eficazes, com atividade antiinflamatória. Sabe-se que o processo inflamatório é acompanhado por uma resposta imune que envolve a liberação da proteína NF-kB, a qual, por sua vez, produz através de várias etapas um fator ativo que se transpõe ao núcleo, onde estimula a transcrição dos genes associados às citocininas inflamatórias. A lactona sesquiterpênica principal da arnica possui dois centros reativos que combinam com grupos sulfidrila. A distância entre estes dois centros e os grupos sulfidrila no sítio ativo de uma das unidades de NF-kB, e o formato espacial da lactona se adaptam perfeitamente ao

⁷ Se as defesas químicas de plantas sofressem a resistência por parte dos seus predadores, elas teriam desaparecido no curso dos milênios de sua existência. Sobrevivem, ao que tudo indica, pela neutralização da resistência com substâncias específicas que desativam a bomba celular.

⁸ Muitas fórmulas da medicina Ayurvedica contêm cúrcuma, que parece ser sinérgica, atuando possivelmente na neutralização da resistência adquirida pelo agente agressor.

⁹ Muitas das plantas euro-asiáticas da medicina tradicional, entre as quais figuram talvez metade das comercializadas no Brasil, já foram estudadas tanto por ensaio clínico controlado como também por separação, identificação química e avaliação farmacológica dos seus competentes. Neste campo cresce rapidamente a informação no âmbito da biologia molecular.

encaixe. Assim sendo, a lactona se fixa no sítio ativo e bloqueia totalmente a atividade da proteína. Este fenômeno descrito por Irmgard Merfort e seus colaboradores em Freiburg, Alemanha, é apoiado em imagens da enzima obtidas por raios-X que permitiram a modelagem molecular demonstrativa do encaixe.

No segundo exemplo, a pesquisa de Michael Gould e colaboradores em Wisconsin estabeleceu há vários anos que a atividade antitumor exibida por limoneno em câncer de mama era realmente devida ao seu metabólito, conhecido como álcool perílico.¹⁰ Mais recentemente foi demonstrado que este álcool impede a isoprenilação, ou seja, a fixação de um grupo farnesila ou geranilgeranila na proteína do tipo Ras, a qual transmite a informação do gene do mesmo nome que induz proliferação celular. Para a proteína Ras agir, ela precisa ser fosforilada e, para isto acontecer, tem que se fixar junto à enzima que efetuará a fosforilação. Esta enzima, localizada na parte lipofílica da parede celular, e o seu substrato, a proteína Ras, ficam presas na membrana ancorada por grupos lipofílicos que, no caso da proteína, é uma cadeia isoprênica do tipo farnesila ou geranilgeranila. Bloqueando a introdução de um grupo isoprênico, o álcool perílico efetivamente bloqueia a cascata inteira que terminaria na duplicação da célula.

Estes dois últimos exemplos tratam de substâncias puras isoladas – a lactona sesquiterpênica e o álcool perílico –, entretanto sabemos que os fenômenos agora explicáveis cientificamente foram observados em plantas ou seus extratos brutos – a tintura ou pomada de arnica e o óleo de limão. Os exemplos anteriores ilustraram o papel de substâncias secundárias e destacaram a importância de conservar, na medida do possível, a formulação presente na planta. Extratos variam de composição e, portanto, necessitam de padronização, que, por sua vez, exige o uso de modernos métodos analíticos bem como o estabelecimento de especificações adequadas. Este trabalho ainda está por ser feito com a grande maioria das plantas medicinais brasileiras.

A pequena série de exemplos da literatura moderna aqui apresentados, mostra os rumos atuais das pesquisas fitoterápicas, definidos na direção da biologia molecular. Em nada essa tendência anula o valor do ensaio clínico, que nos dá a resposta final sobre segurança e eficácia. No entanto, a base científica é o fundamento do avanço para nosso entendimento dos fenômenos da natureza e não há dúvida de que o estudo ao nível molecular está tirando a fitoterapia, antes baseada em tradição popular, de sua posição secundária para colocá-la *pari passu* com a medicina alopática.

¹⁰ A ação anti-metastática de álcool perílico em células neoplásicas tem sido estudado por Clovis Fonseca, Daniel Gibaldi e seus colaboradores no Rio de Janeiro. Este estudo conduziu ao esclarecimento do provável mecanismo no nível molecular.

Benjamin Gilbert é químico, Ph.D em Química Orgânica e tecnólogo senior da Far-Manguinhos, divisão farmacêutica da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
gilbert@far.fiocruz.br

Lúcio Alves é farmacêutico, mestre em Filosofia, tecnólogo da Far-Manguinhos e professor da Faculdade de Farmácia da Universidade Gama Filho, Rio de Janeiro.
lalves@far.fiocruz.br

José Luiz Pinto Ferreira é farmacêutico, mestre em Química de Produtos Naturais, tecnólogo da Far-Manguinhos e professor da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro.
josepint@far.fiocruz.br