



Brosimum gaudichaudii Trecul (Moraceae): da planta ao medicamento

Pozetti, G.L.^{1,2*}

¹ Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil

² Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil

Recebido 10/04/06 / Aceito 07/05/06

RESUMO

O estudo químico, biológico, farmacológico e toxicológico de plantas empregadas como medicamentos por diferentes populações vem sendo incrementado ao longo dos anos, principalmente na busca de novos medicamentos, quer eles sejam fitoterápicos, homeopáticos ou alopatóicos. Envolvido por esse mesmo interesse, buscamos desenvolver pesquisas com a planta brasileira *Brosimum gaudichaudii* Trecul (Moraceae), entre outras, a qual ocorre nos campos e cerrados e mata mesofítica do país. Com tal finalidade foram obtidos diferentes extratos, separadas frações, isoladas substâncias, principalmente cumarinas – e determinadas as respectivas estruturas empregando métodos espectrométricos e outros. Com a colaboração de outros pesquisadores foi possível realizar diferentes ensaios biológicos e mesmo pesquisa clínica básica, a saber: determinação das atividades anti-helmíntica, antimicrobiana, fotossensibilizante, anticancerígena, toxicológica, mutagênica e estudo patogênico, com a finalidade de se chegar a um medicamento genuinamente brasileiro, seja fitoterápico, seja homeopático.

Palavras-chave: *Brosimum gaudichaudii* Trecul; estudo químico; ensaios biológicos, farmacológicos e toxicológicos; medicamento fitoterápico e homeopático.

INTRODUÇÃO

A história do homem na Terra perde-se no tempo, e desde eras remotas o mesmo, na busca de preservar a sua saúde ou de recuperá-la, buscava na natureza os meios para tal. Observando os animais que utilizavam plantas quer como alimento, quer como remédio, ele não só procurava imitá-los com também empiricamente, experimentava em si próprio e nos seus, as diferentes e distintas espécies vegetais que o cercavam. Através de erros e acertos foram, então, selecionadas aquelas espécies com as quais obtinha resultados adequados e mais apropriados para o uso que lhe interessava. Assim, ao longo dos séculos, a humanidade foi adquirindo conhecimentos cada vez mais volumosos e crescentes sobre as plantas, transmitindo os mesmos de geração a geração. Através dos erros e acertos, de vidas

prolongadas, de saúde melhorada ou agravada, ou mesmo de vidas extintas, constituiu-se um legado precioso sobre a natureza e o meio ambiente em que vivia, independentemente de continente, de região ou de tribo. Na atualidade, com o desenvolvimento da ciência e da tecnologia não deixamos de buscar na natureza meios de propiciar-nos melhores condições de vida, de melhor e mais duradoura saúde, de mais amplo bem estar. Tal procura, no que tange aos vegetais, adquiriu importância fundamental nos dias atuais, quer seja quanto ao conhecimento e ao uso das plantas, quer quanto à sua aplicação em nutrição, em terapêutica ou ainda em cosmética. O Brasil, tido como detentor de uma das mais ricas e importantes floras do globo terrestre, tem, na atualidade, bom número de pesquisadores voltados à pesquisa dessa flora, na busca de melhor conhecê-la e, por consequência, melhor preservá-la e dela extrair substâncias que possam ser úteis à humanidade, em diferentes aspectos. Foi inserido nessa linha de pesquisa que voltamos nossa atenção, entre outras, para uma planta da família das Moraceae, *B. gaudichaudii* Trecul, de emprego, pelo vulgo, em diferentes regiões do país (Rizzini & Mors, 1976). Ao longo dos anos foi possível não só estudar a referida espécie vegetal sob o aspecto químico (extração, isolamento de seus compostos, identificação, caracterização, determinação de estrutura, etc.), mas também quanto às outras possíveis atividades (farmacológicas, toxicológicas, biológicas, enfim) (Pozetti, 1969; Pozetti & Bernardi, 1971; Martins et al., 1974; Souza & Pozetti, 1974; Pozetti & Giazzi, 1976; Vilegas et al., 1993a; Vilegas et al., 1993b; Peach et al., 1994; Pozetti, 1998; Varanda et al., 2002). Em decorrência de tais pesquisas realizadas principalmente com a colaboração de outros pesquisadores foi possível, não só confirmar alguns usos dados à planta pelo vulgo como também obter outras importantes informações, chegando até à criação de um novo medicamento homeopático, este, genuinamente brasileiro, desde a planta até o medicamento (Pozetti, 1998).

Descrição Botânica

Arbusto, árvore, arvoreta, podendo atingir até quatro metros de altura, pouco ramificada, glabra, exceção feita aos ramos jovens, com dimorfismo acentuado. Folhas hirtas na página inferior, verde-escuras na face superior.

*Autor correspondente: Gilberto Luiz Pozetti - Av. Cristóvão Colombo, 777 - Apto. 51 - Centro - 14801-200 - Araraquara - SP - e-mail: gilbertopozetti@terra.com.br

B. gaudichaudii Trecul: da planta ao medicamento

As folhas são alternas, simples, pecioladas, com margens, às vezes, denteadas, flores muito pequenas, flores masculinas numerosas, com um só estame, flores femininas, um a dois, com ovário inferior. Frutos (soroses) amarelos-alaranjados, com mais ou menos 2cm de diâmetro, com superfície verrucosa, contendo uma ou duas sementes (Hoehne, 1946; Carauta, 1968; Pio-Corrêa, 1974; Carauta & Vianna, 1975; Carauta, 1980; Pott & Pott, 1994; Almeida et al., 1998).

Nomes Populares

Dependendo da região onde ocorre, o vegetal recebe diferentes nomes: aité, amapá, apê, algodão, algodãozinho, algodão do campo, apê do sertão, espinho de vintém, amoreira do mato, conduri, conduro, conduru, inharé, inhoré, mamica-de-cadela, mama-cadela, manacá-do-campo, mamica-de-cachorro, mururerana, tapireí (Hoehne, 1946; Carauta, 1968; Pio-Corrêa, 1974; Carauta, 1980, Almeida et al., 1998).

Ocorrência

B. gaudichaudii Trecul ocorre desde o Nordeste até São Paulo, em regiões de campo ou cerrado (Carauta, 1968; Pio-Corrêa, 1974), mata mesofítica (Almeida et al., 1998).

Estudo Químico

Partes aéreas e raiz do vegetal foram coletadas em regiões de campo (cerrado) do Estado de São Paulo durante diferentes meses do ano. Foram então estabilizadas em estufa com ar circulante a 100° C por meia hora depois secas a 60° C. Folhas, ramos, frutos e córtex de raiz secos foram moídos, separadamente, em moinho de faca e martelo até a consistência de pó (tamis 40). O pó, de cada uma das partes, foi extraído com etanol a 70% (p/V) por maceração, durante quatro semanas, em extração prévia. Os extratos foram filtrados e submetidos a análises diversas com o emprego de cromatografia analítica qualitativa em papel, em camada delgada, com o emprego de solvente e/ou misturas solventes diversas. Os cromatogramas foram revelados por meio físico (luz ultravioleta de onda curta, onda longa) e por meio químico com o emprego de reveladores diversos (vapores de iodo, solução aquosa de permanganato de potássio a 1% (p/V), vapores de amônio), solução de hidróxido de potássio a 1% (p/V), mistura em partes iguais de solução aquosa de cloreto férrico a 1% (p/V) e solução metanólica de ferricianeto de potássio a 1% (p/V).

Cromatografia em Papel

Foram empregadas tiras de papel Whatmann número 1, medindo 20x8cm.

Solvente: água destilada.

Reveladores:

Luz UV de onda curta e onda longa.

Foi observada a presença de substâncias

fluorescentes em todos os extratos.

Solução aquosa de cloreto férrico a 1% (p/V) mais solução metanólica de ferricianeto de potássio a 1% (p/V) (partes iguais).

Vapores de amônio e observação posterior em luz ultravioleta de onda curta e onda longa.

Solução aquosa de hidróxido de potássio a 1% (p/V), seguida de observação posterior em luz ultravioleta de onda longa e onda curta.

Solução aquosa de permanganato de potássio a 1% (p/V).

Foram observadas numerosas substâncias com predominância no extrato obtido a partir do córtex da raiz (Pozetti, 1969).

Cromatografia em Camada Delgada

Empregou-se camada delgada de sílica gel G e sílica gel HG (placas de 10x10cm).

Mistura solvente: clorofórmio:benzeno (2,5:1).

Como reveladores foram empregados os mesmos já citados anteriormente.

Padrões: soluções de éter ou clorofórmio de uma série de cumarinas, entre elas, bergapteno e psoraleno.

Foram detectadas, no mínimo, quatro substâncias fluorescentes, sendo que o valor Rf de duas delas correspondia aos valores Rf, respectivamente, do psoraleno e do bergapteno, inclusive apresentando a mesma fluorescência, respectivamente, azul e amarela. Os resultados obtidos na cromatografia analítica indicaram a presença dessas duas furocumarinas em todas as partes analisadas do vegetal com aparente predominância no córtex da raiz (Pozetti, 1969; Pozetti & Bernardi, 1971).

Outras Análises (Feigl, 1960; Pozetti, 1998)

Alíquotas dos extratos, submetidas previamente à análise cromatográfica, foram analisadas por outros processos, tais como:

análise espectroscópica no ultravioleta (HITACHI – U.2000 – spectrophotometer) por leitura direta (Figura 1, 2, 3).

análise espectroscópica no infravermelho (NICOLET-FT-IR), discos de KBr.

Spot-test, segundo Feigl (1960)

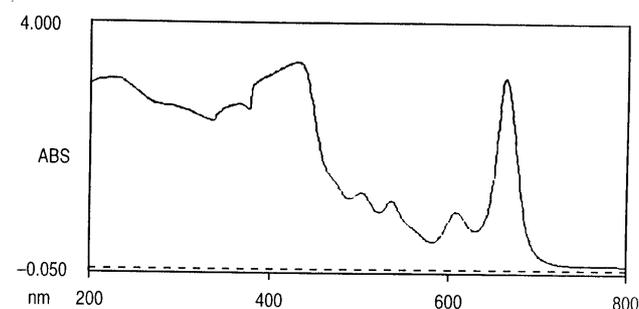


Figura 1 - Espectro ultravioleta de extrato etanólico obtido de folhas de *B. gaudichaudii* Trecul.

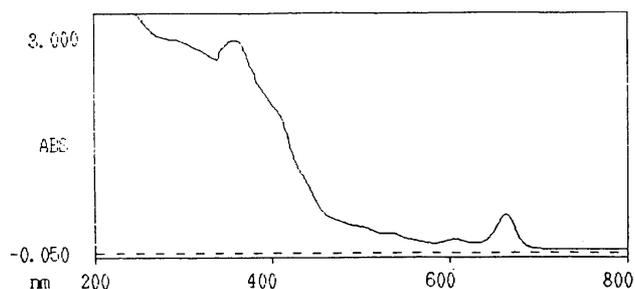


Figura 2 - Espectro ultravioleta de extrato etanólico obtido de ramos de *B. gaudichaudii* Trecul.

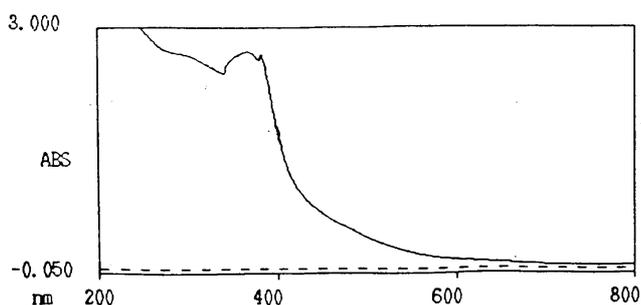


Figura 3 - Espectro ultravioleta de extrato etanólico obtido do córtex da raiz de *B. gaudichaudii* Trecul.

Ensaio Biológicos

Procurando determinar a possível atividade biológica de extratos e substâncias isoladas de *B. gaudichaudii* Trecul foram realizadas diferentes ensaios, *in vivo* e *in vitro*, a saber:

- Determinação da atividade anti-helmíntica
- Determinação da atividade antimicrobiana
- Determinação da atividade fotossensibilizante
- Determinação da atividade hepatotóxica
- Determinação da atividade anticancerígena e da toxicidade *in vivo* e *in vitro*
- Avaliação da atividade mutagênica através de ensaios de mutação reversa com *Salmonella typhimurium*
- Determinação *in vitro* da citotoxicidade e da produção de óxido nítrico (NO) induzidas pelas furocumarinas psoraleno e bergapteno
- Determinação da ação fotoprotetora de preparações homeopáticas sobre pepineiros.
- Experimentação patogênica de preparações homeopáticas de *B. gaudichaudii* Trecul

Determinação da atividade anti-helmíntica

Extratos etanólicos e hexânicos obtidos por maceração de diferentes partes do vegetal (maceração a 10% (p/V), por quatro semanas), foram empregados para a determinação da atividade anti-helmíntica, segundo método de Harada & Mori (1951), método largamente empregado por outros autores com a finalidade de determinar a atividade inibidora do desenvolvimento larvar de *Strongyloides*

stercoralis e *Ancilostomideos* (Goulart et al., 1975). De acordo com os resultados obtidos, apenas os extratos do córtex da raiz têm atividade anti-helmíntica, inibindo o desenvolvimento larvar, quer de *Strongyloides stercoralis*, quer de *Ancilostomideos*. Os ensaios foram então repetidos com as duas principais substâncias isoladas da planta, as furocumarinas psoraleno e bergapteno, tendo em vista a sua predominância sobre as demais substâncias isoladas. A inibição do desenvolvimento larvar foi total com o emprego de soluções clorofórmicas de psoraleno a 0,001g% (p/V), enquanto que, em relação ao bergapteno, nas mesmas condições, a inibição foi parcial. Foi utilizado clorofórmio como controle (Pozetti & Giazzi, 1976).

Determinação da atividade antimicrobiana

A partir de diferentes partes do vegetal foram preparados extratos benzênicos e hidroalcoólicos (etanol a 70%), de acordo com técnica preconizada por Matos et al. (1967) Dos extratos secos, foram então preparadas soluções benzênicas e hidroalcoólicas nas concentrações de 25mg/ml e 50mg/ml, com posterior esterilização por tinalização. Foram empregadas nos ensaios culturas puras de: *Salmonella* sp., *Arizona* sp., *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Klebsiela* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia marcescens*, *Proteus morgani*, *Providencia* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (coagulase positiva), *Staphylococcus aureus* (coagulase negativa), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis* var. *liquefaciens*, *Bacillus* sp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium* sp., e *Candida albicans* isolados de amostras clínicas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, UNESP, SP. Procedeu-se à realização dos testes com o emprego de discos de papel Whatmann número 1, de 15mm, de acordo com técnica empregada por Mota (1963). Os controles foram realizados empregando-se discos de papel embebidos apenas em benzeno e no solvente hidroalcoólico, respectivamente, utilizados no preparo das amostras. Não foi observada nenhuma atividade antimicrobiana frente aos microrganismos empregados nas provas de antibiose. (Pozetti et al., 1972; Goulart et al., 1975)

Determinação da atividade fotossensibilizante

Soluções alcoólicas a 0,25% (p/V) e 0,01% (p/V) de psoraleno e bergapteno foram encaminhadas ao Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, para a realização de provas de fotossensibilização dérmica pelo Prof. Dr. J. E. Costa Martins. Tais soluções foram aplicadas na região dorsal de doze voluntários (seis homens e seis mulheres brancos) sem qualquer distúrbio dermatológico. Os mesmos foram, então, expostos a irradiação com luz fluorescente (Osram-modelo 20w/23, 59 cm de comprimento) fixada a 10cm de distância da parte a ser

B. gaudichaudii Trecul: da planta ao medicamento

irradiada. Foram feitas exposições por 15, 30, 45 e 60 minutos, observando-se eritema após 72 horas na maioria dos voluntários e hiperpigmentação, justificando esta última reação, plenamente, o emprego que é dado pelo leigo à planta em estudo. A maior intensidade de reação se deu no tempo de 60 minutos em relação às soluções de psoraleno, com hiperpigmentação mais consistente que aquela produzida pelo bergapteno o que está perfeitamente de acordo com a sua estrutura química, ou seja, furocumarina não substituída (Martins et al., 1974).

Determinação da atividade hepatotóxica

O extrato etanólico obtido do córtex da raiz (processo já citado) foi seco e encaminhado ao Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, para a determinação da atividade hepatotóxica. O mesmo, diluído em solução fisiológica isotônica, foi administrado a ratos, animais adultos de ambos os sexos, com 250-280 g, alimentados *ad libitum* e distribuídos em dois grupos: tratado e controle. Todos os animais foram sangrados por punção cardíaca transdiafragmática oito dias antes do início da intoxicação experimental. A avaliação da atividade hepática foi estimada através da determinação bioquímica da colesterolemia total, determinação refratométrica de proteínas totais e determinação eletrométrica da pseudocolinesterase. As determinações foram praticadas oito dias antes do experimento e imediatamente após o 10º dia da intoxicação experimental, comparando os resultados com o grupo controle. Cada animal pertencente ao grupo tratado recebeu, diariamente, através da veia caudal, 150mg de extrato total veiculado através de 0,4ml de solução fisiológica isotônica durante 10 dias consecutivos. Os animais do grupo controle receberam, pela mesma via, 0,4ml de solução fisiológica durante 10 dias consecutivos. Todos os animais pertencentes ao grupo tratado e ao não tratado foram submetidos a pesagens diárias iniciadas oito dias antes do início do experimento e terminadas no 10º dia do período de intoxicação experimental. Após o término do experimento todos os animais foram sacrificados por concussão cerebral. Os resultados obtidos com o grupo controle não revelaram nenhuma alteração digna de registro, o mesmo acontecendo em relação à curva ponderal. Os animais do grupo tratado tiveram alterados significativamente os resultados, bem como apresentaram diminuição da curva ponderal, evidenciando lesão hepática (Souza & Pozetti, 1974; Pozetti, 1998).

Determinação da atividade anticancerígena e da toxicidade in vitro e in vivo

Foi enviado ao National Câncer Institute, Bethesda, MD, USA, extrato etanólico de córtex da raiz obtido de acordo com processo já citado anteriormente. Foram realizadas provas para a determinação da atividade anticancerígena e toxicidade *in vitro* (cultura de células de

carcinoma epidermóide humano de nasofaringe) e *in vivo* (leucemia linfocítica P388 em camundongos). Foi detectada atividade tóxica em ambos os casos (*in vitro* e *in vivo*), bem como resultado satisfatório em relação à inibição do carcinoma epidermóide e à leucemia linfocítica P388 (Pozetti, 1998).

Avaliação da atividade mutagênica através de ensaios de mutação reversa com Salmonella typhimurium

Foi estudada a atividade mutagênica de extratos aquosos e etanólico de córtex da raiz sobre cepa de *Salmonella typhimurium* empregando-se as linhagens TA₁₀₂, TA₁₀₀, TA₉₈, TA_{97A}. A mutagenicidade foi ensaiada por pré-incubação usando-se diferentes concentrações dos extratos aquoso e etanólico. Ambos os extratos apresentaram atividade em relação à cepa TA₁₀₂. Tal atividade é atribuída, particularmente, às furocumarinas psoraleno e bergapteno isoladas por Pozetti (1969) do córtex da raiz do vegetal em estudo, as quais formam monoadductos e diadductos envolvendo ainda radicais (Varanda et al., 2002).

Determinação in vitro da citotoxicidade e da produção de óxido nítrico (NO) induzidas pelas furocumarinas psoraleno e bergapteno

Foi determinado o índice de toxicidade (IC50) em linhas de células McCoy empregando-se como referência a integridade lisossômica e mitocondrial e verificando a estimulação de macrófagos através da produção de óxido nítrico (NO) na presença e na ausência de psoraleno e bergapteno obtidos de *B. gaudichaudii*.

A produção de óxido nítrico, em resposta aos mediadores do processo inflamatório, foi proporcional ao aumento da concentração psoraleno/bergapteno na solução empregada. Ficou demonstrado que a produção estimulada de óxido nítrico é dose dependente dessas furocumarinas e que há pequena margem entre a dose tóxica e a não tóxica ou entre a toxicidade e a letalidade (Carlos et al., 1999).

Determinação da ação fotoprotetora de preparações homeopáticas da furocumarina bergapteno sobre plantas de pepineiros (Cucumis sativus L)

Foram realizados experimentos com diluições homeopáticas da furocumarina bergapteno isolada por Pozetti (1969) a partir do extrato obtido do córtex da raiz de *B. gaudichaudii* Trecul na intoxicação e fotoproteção de pepineiros (*Cucumis sativus* L., Cucurbitaceae). Empregando dinamizações de bergapteno na 3CH e 6CH, preparados segundo o método hanemanniano, foram obtidos resultados inclusive quanto à reprodutibilidade do modelo experimental com dois cultivares de *C. sativus* L., que comprovaram a efetiva ação fotoprotetora de tais preparações homeopáticas contra a intensa fotossensibilização dessa cucurbitácea, quando previamente intoxicada pela furocumarina bergapteno. (Peach et al., 1994)

B. gaudichaudii Trecul: da planta ao medicamento

Experimentação patogenética de preparações homeopáticas de B. gaudichaudii Trecul

De acordo com protocolo da Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB), que “visa aumentar o acervo de medicamentos homeopáticos utilizados na clínica” (AMHB, 1998), por escolha de Pozetti, após consulta de sugestão sobre possível vegetal brasileiro que pudesse ser utilizado na experimentação, foi preparada tintura-mãe a partir do córtex de *B. gaudichaudii* Trecul (Moraceae). Para tal, foi empregado o método de maceração, utilizando etanol a 70% (V/V). A citada tintura, codificada, foi então encaminhada a uma colega farmacêutica para elaboração das diferentes diluições dinamizadas, segundo o método hahnemanniano, na escala centesimal (CH), de 1CH a 30CH e também segundo o método de fluxo contínuo (FC), nas concentrações de 200FC, 1000FC, 10.000FC e 50.000FC (Farmacopéia homeopática brasileira, 1997). Todas as preparações foram colocadas sob código sendo as mesmas encaminhadas aleatoriamente aos experimentadores previamente selecionados, médicos homeopatas distribuídos em diferentes regiões do país. Os resultados obtidos em tais experimentações foram apresentados durante o XXIV Congresso de Medicina Homeopática realizado em Campo Grande, Mato Grosso do Sul (Pozetti, 1998) e, então descodificados e revelada a droga que serviu para a preparação das diluições dinamizadas e a metodologia respectiva. Em cada caso foram levados em conta os sintomas mentais, gerais e locais provocados pelo uso das respectivas dinamizações e/ou placebos. De acordo com tais dados foi elaborado, posteriormente o Repertório de Sintomas Homeopáticos de *B. gaudichaudii* (AMHB, 1998). Em decorrência dos dados coletados foi então colocado à disposição dos prescritores um novo medicamento homeopático, este, genuinamente brasileiro, da planta ao medicamento.

Os dados obtidos no estudo químico de *B. gaudichaudii* Trecul deixam patente que o córtex da raiz é a parte do vegetal que apresenta maior concentração de substâncias de importância farmacológica e terapêutica, o que está plenamente de acordo com a sabedoria popular quanto à parte empregada pelo vulgo. Os resultados conseguidos na análise dos componentes farmacologicamente ativos deixam claro que tais compostos pertencem ao grupo das furanocumarinas ou furocumarinas (Matos et al., 1967; Pozetti, 1969; Pozetti & Bernardi, 1971; Pozetti & Giuzzi, 1976; McKeon, 1981; Vilegas et al., 1993a; Vilegas et al., 1993b).

Os processos de análise utilizados pelo autor, entre eles os mais modernos e atuais, permitiram e permitem a identificação e a distinção de preparações obtidas a partir de diferentes partes do vegetal, mesmo em diluições altíssimas (da ordem de 10^{-6} na espectroscopia ultravioleta e de 10^{-14} no que tange à fluorimetria). Tal possibilidade está diretamente ligada à estrutura das furocumarinas presentes no vegetal em estudo, em decorrência do anel

lactônico, do anel de furano e ainda da conjugação das duplas ligações de tais anéis com aquelas do anel de benzeno, também constituinte da estrutura das furocumarinas (Pozetti, 1969; Pozetti & Bernardi, 1971; Pozetti & Giuzzi, 1976; Vilegas et al., 1993a) (Figura 4).

Pelo trabalho realizado fica claro, também, que,

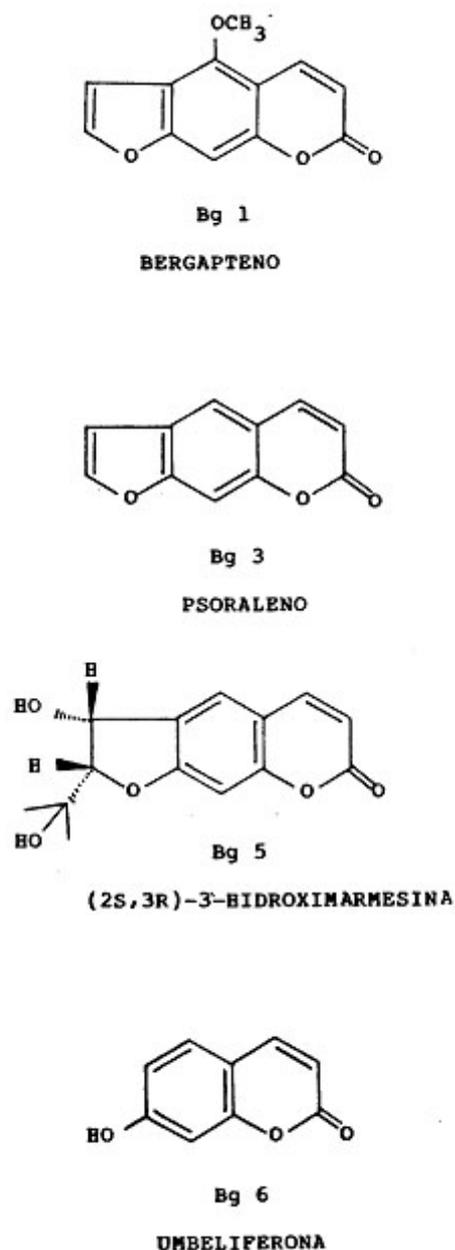


Figura 4 - Estrutura das Cumarinas isoladas de *B.gaudichaudii* Trecul (Pozetti, 1969; 1971; Vilegas et al. 1993a)

além dos métodos mais sofisticados e caros, outros mais comuns e que dispensam equipamentos dispendiosos e de alto custo, poderão ser utilizados na análise e no controle de preparações farmacêuticas de *B. gaudichaudii* Trecul. Entre tais métodos incluem-se a cromatografia em papel, a

cromatografia em camada delgada e a análise de toque *Spot-test* (Feigl, 1960).

Quanto à atividade biológica das furocumarinas isoladas de *B. gaudichaudii* e, que ocorrem também em outros vegetais (Dean, 1963; Pinto-Scognamiglio, 1966) tem-se como provável que a mesma se dê, primariamente, pelo fato de tais compostos poderem se intercalar facilmente na dupla hélice de DNA, onde por ativação com luz ultravioleta de onda longa eles formam aductos do ciclobutano com bases pirimidínicas. As posições de ligação covalente participantes na formação dos aductos seriam representadas pelas duplas ligações do anel lactônico (Ivie, 1987). Considera-se que o psoraleno e seus derivados como o bergapteno, quando induzidos pela luz ultravioleta, formam aductos e diaductos com o DNA por apresentarem configuração linear, o que já não acontece com o isopsoraleno. Tal se dá porque o isopsoraleno e derivados apresentam configuração angular podendo levar à formação, apenas e tão somente, de monoaductos que seriam danosos aos organismos vivos, inclusive com atividade carcinogênica (Ivie, 1987; Walter et al., 1987).

A propriedade fotodinâmica das furocumarinas é responsável direta pelos importantes usos que têm e pelo interesse que despertam (McKeon, 1981; Caffieri, 1989; Forlot, 1989; Pathak & Carbonare, 1989) tendo em vista a potencialidade de aplicação em medicina. O conhecimento de tal propriedade dos vegetais que apresentam furocumarinas é importantíssimo, se considerarmos que a sua aplicação correta e adequada pode beneficiar milhões e milhões de pessoas, por exemplo, portadoras de vitiligo (cerca de 1% da população mundial e 4% da população da Índia) e outros milhões de portadores de psoríase (só nos Estados Unidos da América, mais de seis milhões ou ainda cerca de 1% da população mundial). Além do emprego em relação à estas manifestações patológicas inúmeras outras aplicações terapêuticas são possíveis para o psoraleno e seus derivados, assim como para os vegetais que os contém, tais como em casos de urticária pigmentosa, micoses, escleromixodema, parapsoríase, mucinose foliolar, pustulose palmoplantar, papulose linfomatóide, alopecia areata, herpes simples, algumas parasitoses humanas ou animais, além de outras, uma vez empregados em doses adequadas, assim como em formas farmacêuticas apropriadas a cada uso.

Muito embora extratos e substâncias isolados do córtex dessa planta comprovadamente têm diferentes atividades farmacológicas, quer *in vitro* quer *in vivo*, há que se atentar para aquelas ações que são danosas, independentemente sejam as preparações com finalidade de uso externo ou interno, alopatóicas ou fitoterápicas. Quanto ao emprego como medicamento homeopático, considerando-se as concentrações infinitesimais, próprias e características desses medicamentos, o seu uso é perfeitamente viável, independentemente da forma farmacêutica homeopática que se empregue. Tal afirmação está calcada no fato de que as concentrações de tais medicamentos é da ordem de 10^{-n} , ou seja, em sua predominante maioria, da ordem igual ou

superior a 10^{-12} (número de Avogrado).

Entre outras possíveis aplicações das furocumarinas e que devem merecer a atenção dos pesquisadores, podem ser citadas: ações antiespasmódicas, antidigitálica, analgésica, colerética, inibidora da gonadotrofina, anticoagulante, coagulante, antimicrobiana (Pinto-Scognamiglio, 1966), por exemplo. É necessário que se programem e se executem ensaios acurados com extratos vegetais, com os compostos isolados ou com os derivados obtidos sinteticamente a partir deles. Este é um amplo e praticamente inesgotável caminho da ciência e que em outros países vem merecendo a atenção de inúmeros cientistas.

Não se pode negar a importância biológica das cumarinas, em particular das furocumarinas, como o psoraleno e o bergapteno encontradas em *B. gaudichaudii* Trecul. Especialmente sobre psoraleno e derivados psoralênicos a literatura já é bastante vasta (Dean, 1963; Auad & Borges, 1965; Pinto-Scognamiglio, 1966; Pozetti, 1969; Pozetti & Bernardi, 1971; Auad, 1973; Pozetti & Giuzzi, 1976; Scavone & Panizza, 1976; McKeon, 1981; Ivie, 1987; Walter, 1987; Caffieri, 1989; Forlot, 1989; Pathak & Carbonare, 1989; Vilegas et al., 1993a; Vilegas et al., 1993b; Carlos et al., 1999; Varanda et al., 2002;). Grande número de trabalhos se concentra sobre o poder melanogênico do psoraleno e derivados. Demonstrando a importância e o interesse do tema psoraleno, há a realização de congressos especificamente dedicados a tal substância e seus derivados (PSORALEN CONGRESS) (Caffieri, 1989; Forlot, 1989; Pathak & Carbonare, 1989).

Em síntese, *B. gaudichaudii* Trecul é uma dádiva da natureza que se nos oferece. É necessário saber aproveitá-la, é necessário fazer antes que outros países nos passem à frente e que, no futuro, tenhamos que pagar *royalties* por aquilo que é nosso.

Considerações Finais

O consumo de plantas medicinais vem sofrendo importante acréscimo em todo o mundo. É o que ocorre, por exemplo, em países como Alemanha, Áustria, Bélgica, França e Itália, entre outros. A própria OMS está interessada, desde a década de 70, em estimular, não só o consumo de medicamentos de origem vegetal quanto a sua pesquisa, principalmente em países do terceiro mundo ou países ditos em desenvolvimento.

A pesquisa em busca de novos medicamentos de origem natural é de grande interesse das grandes potências. No que tange às cumarinas ou furocumarinas, em particular, há grande possibilidade de se encontrar aqui novas substâncias com potencialidade terapêutica, pois existem no Brasil milhares de espécies nas quais com frequência ocorrem cumarinas, como é o caso das seguintes famílias: Compositae, Rutaceae, Leguminosae e Moraceae entre outras (Pinto-Scognamiglio, 1966; O'Kennedy & Thormes, 1997).

Pesquisar intensamente nossa flora pode ser o caminho a seguir para nos livrarmos, definitivamente, do colonialismo e da dependência científica e tecnológica na

área dos medicamentos!

Outros pesquisadores têm desenvolvido trabalhos de pesquisa com *B. gaudichaudii* investigando a partir do cortex da raiz da planta ou a partir de um medicamento fitoterápico existente no mercado farmacêutico mas preparado a partir das partes aéreas de tal espécie. Tais pesquisas vem sendo ou foram realizadas sob o prisma fitoquímico e/ou farmacológico-toxicológico (Monteiro et al., 2002; Neves et al., 2002, Leão et al., 2005). O número de pesquisas publicadas até então demonstra bem o interesse que *B. gaudichaudii* tem despertado no meio científico brasileiro, renovando-se e incrementando as mesmas de acordo com o próprio avanço da tecnologia aplicável na área, assim como de acordo com a melhoria dos laboratórios universitários nacionais, hoje mais bem equipados. Conseqüência de tais fatos e também da crescente formação de pesquisadores nas áreas da fitoquímica, da fitoterapia, da farmacologia e da toxicologia, entre outras, houve um despertar quanto à necessidade de se pesquisar essências vegetais nativas. Mas esse interesse crescente não deve se restringir apenas à família *Moraceae* ou às diferentes espécies do gênero *Brosimum* (Carauta & Vianna, 1975; Pozetti & Bernardi, 1989) mas também a outros gêneros e/ou espécies das *Moraceae*, tais como *Artocarpus*, *Cecropia*, *Dorstenia* e *Ficus*, entre outras essências (Pozetti, 1988; Lorenzi & Matos, 2002), além de gêneros e espécies de outras importantes famílias como *Apiaceae*, *Asteraceae*, *Fabaceae*, *Rubiaceae*, *Rutaceae* e *Solanaceae* (O'Kennedy & Thormes, 1997). Tais estudos devem interessar, particularmente, às ciências farmacêuticas e às ciências médicas, visando encontrar na flora brasileira novos medicamentos, quer sejam eles alopatícos, fitoterápicos ou homeopáticos.

ABSTRACT

Brosimum gaudichaudii Trecul (*Moraceae*): from plant to medicine

The chemical, biological, pharmacological and toxicological study of plants used in medical treatments by different societies around the world has been intensifying over the years, primarily in the search for new herbal, homeopathic or even allopathic medicines. Motivated by this interest, we are investigating some Brazilian plant species, among them a tree, *Brosimum gaudichaudii* Trecul (*Moraceae*), found in Brazil's savannah-like prairies and scrub-forest (*cerrado*) and mesophytic forest. Several extracts have been made and separated into fractions and some compounds have been isolated – principally coumarins – and their respective structures analyzed by spectrophotometric and other methods. By collaborating with researchers in other fields, we have been able to carry out various bioassays and even basic clinical tests, namely: determination of anti-helminthic, anti-microbial, photosensitizing, anti-cancer and mutagenic activities, toxicological and

pathogenic studies, with the aim of discovering a genuinely Brazilian herbal or homeopathic medicine.

Keywords: *Brosimum gaudichaudii* Trecul; chemical study; biological, pharmacological and toxicological tests; herbal and homeopathic medicine.

REFERÊNCIAS

- Almeida SP, Proença CEB, Sano SM, Ribeiro JF. *Cerrado* – espécies vegetais úteis. Planaltina, DF: Embrapa; 1998. p.81-4
- Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB). *Brosimum gaudichaudii* experimentação pura. São Paulo: Organon; 1998. 302p.
- Auad A, Borges PC. Contribuição à terapêutica do vitiligo. In: *Anais do 1º Congresso de Dermatologistas de Língua Portuguesa e 22ª Reunião de Dermatosifilógrafos Brasileiros*. Rio de Janeiro, 1965.
- Auad A. Diagnose e terapêutica do vitiligo. *Atual Med* 1973;9:85-8.
- Caffieri S. Photosensitizing furocoumarins: photocycloaddition to insaturated fatty acids. In: *Proceedings International Congress "Psoralens 1989"*, 1989:137-45.
- Carauta JPP. *Catálogo dos gêneros Moraceae do Brasil*. Belém: Pará; 1968 12p.
- Carauta JPP, Vianna MC. *Brosimum Swartz* (*Moraceae*) do Estado do Rio de Janeiro [Separata]. *26º Congresso Nacional de Botânica*. Rio de Janeiro, 1975:75-89.
- Carauta, JPP. *Moraceae*. Notas Taxonômicas. *Rodriguesia* 1980;32(53):109-16.
- Carlos IZ, Raddi MSG, Varanda EA, Lourenço MV, Vilegas W. In Vitro cytotoxicity and nitric oxide production induced by linear furocoumarins, *Anais do No Brazil-Basic and Clinical Aspects of Nitric Oxide*, Foz do Iguaçu, 1999.
- Dean FM. *Naturally occurring oxygen ring compounds*. London: Butterworths; 1963. 661p.
- Farmacopéia homeopática brasileira. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1997.
- Feigl F. *Spot-Tests in organic chemistry*. 6th.ed. Amsterdam: Elsevier; 1960. 464p.
- Forlot P. Psoralen induced pigmentation in human skin: overview of clinical evidence, mechanisms of induction and future research. *Proc Int Congress Psoralen* 1989:63-71
- Goulart EG, Brasil RP, Cosendy AE, Gilbert B, Santos Filho D, Turco AMT, Lopes JLC. Inibição ontogênica de *Strongyloides* e *Ancilostomídeos* na fase de vida livre, por produtos naturais. *Rev Bras Farm* 1975;56(1/4):39-48.
- Harada Y, Mori O. A simple method for cultivation of hook-worm larvae. *Igaku to Seibutsudaku* 1951;20(2):65-7.

B. gaudichaudii Trecul: da planta ao medicamento

- Hoehne FC. *Frutas indígenas*. São Paulo: Instituto de Botânica; 1946. p.51-2.
- Ivie GW. The chemistry of plant furocoumarins and their medical toxicological environmental and coevolutionary significance. *Rev Latinoam Quim* 1987;18(1):1-6.
- Leão AR, Cunha LC, Parente LML, Chaul LC, Carvalho HE, Rodrigues VB. Avaliação clínica toxicológica preliminar de viticromin® em pacientes com vitiligo. *Rev Eletr Farm* 2005;2(1):15-23
- Lorenzi H, Matos FJA. *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2002. 341p.
- Martins JEC, Pozetti GL, Sodré M. Effects of psoralen and bergapten on irradiated skin. *J Dermatol* 1974;13:124-8.
- Matos FJA, Sousa MP, Lima ME, Barros MM. Marcha sistemática de abordagem fitoquímica III; *Rev Bras Farm* 1967;48(3):1-12.
- McKeon JJ. PUVA for Psoriasis. *Am Pharm* 1981;NS21(9):530-2.
- Monteiro VDF, Mathias L, Vieira IJC, Schripsema J, Braz R. Prenylated coumarins, chalcone and new cinnamic acid and dihydrocinnamic acid derivatives. *J Braz Chem Soc* 2002;13(2):281-7
- Mota TMB. *Substâncias antibióticas em vegetais superiores*. [Tese] Santa Maria: Faculdade de Farmácia, 1963. p.45-8
- Neves, MLP, Ferreira Neto, PG, Souza da Silva SM, Araújo JM. Ensaio para detectar bergapteno na casca e no caule de *Brosimum gaudichaudii* Trec, através da produção de melanina em actinomicetos. *Rev Bras Farmacogn* 2002;12(supl):53-4
- O'Kennedy R, Thormes RD. *Coumarins: biology, applications and mode of action*. Chichester: John Wiley; 1997. 348p.
- Pathak MA, Carbonare MD. Melanogenic potential of various furocoumarins in normal and vitiligious skin. In: *Proceedings International Congress "Psoralens 1989"*, 1989:87-101.
- Peach LT, Pozetti GL, Lepera JS. Avaliação de bergapteno 3CH e 6CH na proteção de pepineiros (*Cucumis sativus*) contra intoxicação por essa mesma substância. *Rev Bras Farm* 1994;75(1):23-4.
- Pinto-Scognamiglio W. Les coumarines dans les plantes aromatisantes. *Boll Chim Farm* 1966;105:437-49.
- Pio-Correa M. *Dicionário de plantas úteis do Brasil*, Rio de Janeiro: Imprensa Nacional; 1974. v.5, p.278.
- Pozetti GL. Contribuição ao estudo químico de *Brosimum Gaudichaudii* Trecul. *Rev Fac Farm Odontol Araraquara* 1969;3(2):215-23.
- Pozetti GL, Bernardi AC. Contribuição ao estudo químico de *Brosimum Gaudichaudii* Trecul II. Ocorrência de bergapteno nos frutos de *Brosimum Gaudichaudii* Trecul. *Rev Fac Farm Odontol Araraquara* 1971;5(2):189-93.
- Pozetti GL, Pizzolitto AC, Mancini B, Loschagin E, Machado AC. Determinação da atividade antimicrobiana de plantas brasileiras. *Rev Fac Farm Odontol Araraquara* 1972;6(1):29-33.
- Pozetti GL, Giuzzi JF. Ensaio da inibição de desenvolvimento larvar de Ancilostomídeos pelas furocoumarinas extraídas de *Brosimum gaudichaudii* Trecul: Bergapteno e Psoraleno. *Rev Fac Farm Odontol Araraquara* 1976;10(2):221-3.
- Pozetti GL. Estudo químico de *Dorstenia bryonifolia* Mart. ex Miq. (Moraceae). *Eclat Quim* 1988;13:41-51
- Pozetti GL, Bernardi AC. Estudo comparativos de *Brosimum guianense* (Aublet) Huber e *Brosimum discolor* Schott tidas como a mesma espécie botânica. *An Farm Quim* 1989;17(Supl):55
- Pozetti GL. Contribuição ao estudo patogenético de *Brosimum gaudichaudii* Trecul (Moraceae). In: *Brosimum gaudichaudii – experimentação pura*. São Paulo: AMHB, 1998. p.98-110
- Pott A, Pott VJ. *Plantas do pantanal*. Corumbá: Embrapa; 1994. 204p.
- Rizzini,CT, Mors WB. *Botânica econômica brasileira*. São Paulo: FPU-EDUSP; 1976. 12p.
- Scavone O, Panizza S. *Plantas tóxicas*. São Paulo: Codec- USP; 1976.89p.
- Souza JH, Pozetti GL. Ação hepatotóxica experimental de *Brosimum Gaudichaudii* Trecul. [Resumos apresentados a] 26ª Reunião Anual da SBPC; 1974; Recife, Pernambuco.
- Varanda EA, Pozetti GL, Lourenço MV, Vilegas W, Raddi MSG, Genotoxicity of *Brosimum Gaudichaudii* measured by the Salmonella/microsome assay and chromosomal aberrations in CHO cells. *J Ethnopharmacol* 2002; 81:257-64.
- VilegasW, Pozetti GL, Vilegas JHY. Coumarins from *Brosimum Gaudichaudii*. *J Nat Prod* 1993a;56(3):416-7.
- Vilegas JHY, Lanças FM, Vilegas W, Pozetti GL. Off-line supercritical fluid extraction – high resolution gás chromatography applied to the study of Moraceae species. *Phytochem Anal* 1993b;4:230-4.
- Walter T. In vitro effects of furocoumarins linear and angular derivatives on polymorphonuclear neutrophilic granulocyte viability. *Vestn Dermatol Venerol* 1987;7:4-6