

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS COMO FÁRMACOS: uso e potencialidades

Aisi Anne F. SILVEIRA¹; Maria das G. CARDOSO²; Sindynara FERREIRA³

RESUMO

O conjunto de reações químicas que ocorrem no interior dos organismos vivos é denominado metabolismo. Nas plantas este se divide em primário e secundário. O metabolismo primário envolve compostos que desempenham funções essenciais nas células. Já o secundário é precursor de substâncias necessárias para grupos restritos de plantas. Grande é a magnitude das atividades destes metabólitos secundários, assim objetivou-se elaborar uma revisão sobre os principais grupos e suas possíveis aplicações.

INTRODUÇÃO

A magnitude da biodiversidade brasileira não é conhecida com precisão tal a sua complexidade. As plantas são fontes importantes de produtos naturais biologicamente ativos, muitos dos quais se constituem em modelos para a síntese de um grande número de fármacos (SIMÕES et al., 2001). As plantas produzem uma grande variedade de compostos químicos, que são divididos em metabólitos primários e secundários.

O metabolismo primário é essencial ao ciclo de vida das plantas e as substâncias produzidas por ele apresentam distribuição universal, ou seja, está presente em todas as espécies (VERPOORTE & MEMELINK, 2002). Contudo, os metabólitos secundários nem sempre são fundamentais à sobrevivência da planta, sendo formados a partir de compostos intermediários do metabolismo primário, tendo importância destacada à defesa de pragas e patogenias (CROTEAU et al., 2000; SIMÕES et al., 2001; TAIZ & ZEIGER, 2004; CASTRO et al., 2004; SANTOS, 2000).

Diante do exposto, objetivou-se elaborar uma revisão sobre os principais metabólitos secundários, dando ênfase em sua aplicação.

¹ Aluna de Pós-Graduação do Departamento de Química da Universidade Federal de Lavras. Lavras/MG, email: aisiferreira@hotmail.com;

² Docente da Universidade Federal de Lavras. Lavras/MG.

³ Docente do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais – Câmpus Inconfidentes. Inconfidentes/MG.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi elaborado através de revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos selecionados, buscas em bancos de dados do scielo, google acadêmico e outros, bem como leitura em livros relacionados com os principais metabólitos secundários, dando ênfase em sua aplicação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante muito tempo, os metabólitos secundários foram considerados como produtos de excreção vegetal, por se pensar que pra nada serviam. Entretanto, atualmente sabe-se que muitas dessas substâncias estão diretamente envolvidas em mecanismos que permitem a adequação das plantas ao seu meio, o que lhes confere um papel fundamental na seleção natural das espécies (TAIZ & ZEIGER, 2004; SANTOS 2004). Baseada nas suas origens biossintéticas, os metabólitos secundários vegetais podem ser divididos em três grandes grupos quimicamente distintos: os terpenos, os compostos fenólicos e os alcalóides (CASTRO et al., 2004).

Os terpenos são obtidos a partir do ácido mevalônico (no citoplasma) ou do piruvato e 3-fosfoglicerato (no cloroplasto), são, em geral, insolúveis em água e sintetizados a partir do acetil CoA ou de intermediários da via glicolítica (CASTRO et al., 2004). Com relação às propriedades medicinais dos terpenos, em seguida estão relacionados alguns de seus usos: monoterpenos – citotóxica (SOUZA et al., 2005), contrátil do músculo cardíaco (SOARES et al., 2005), fungicida (NAVICKIENE et al., 2006), larvicida (CAVALCANTI et al., 2004); sesquiterpenos – larvicida (SIMAS et al., 2004; FURTADO et al., 2005), fungicida (SALGADO et al., 2003), citotóxica (SHAILILI et al., 2006), imunomoduladora (LOPES et al., 2005); diterpenos – fungicida (NAVICKIENE et al., 2006), citotóxica (XIAO et al., 2006), bactericida (SILVA et al., 2002; INOUE et al. 2005), tripanocida (VIEIRA et al., 2002); triterpenos – antiinflamatória e antiartrítica (AGARWAL & RANGARI, 2003), anticarcinogênica (SALEEM et al., 2005), antileishmania (MAES et al., 2004), citotóxica (MOREIRA et al., 2003).

Os fenólicos são derivados do ácido chiquímico ou ácido mevalônico; tendem a ser solúveis em água, podendo estar ligados a açúcares. São instáveis e facilmente oxidáveis em pH alcalino (CROTEAU et al., 2000). Com relação às propriedades medicinais muitos fenóis simples estão presentes nos óleos essenciais

apresentando propriedades bactericidas (MACHADO et al., 2002), anticândida (CHAMI et al., 2004) e principalmente larvicida (LIMA et al., 2006; CARVALHO et al., 2003; CAVALCANTI et al., 2004); os flavonóis apresentam atividades distintas, como anti-diarréica (FIGUEIREDO et al., 2005), hipolipidêmica (OLIVEIRA et al., 2004), antioxidante (RODRIGUES et al., 2003) e anticirrótica (MILTERSTEINER et al., 2003); as flavonas apresentam atividades citotóxica (MOREIRA et al., 2003) e antiulcerogênica (COELHO et al., 2006); os taninos são compostos fenólicos com atividade anti-inflamatória e analgésica (LIMA et al., 2006), anticândida e antioxidante (SANCHES et al., 2005), antibacteriana e antimicrobiana (MACHADO et al., 2002); as quinonas apresentam função medicinal como antileishmania (LIMA et al., 2004), antibacteriana (RIFFEL et al., 2002), tripanocida (ZANI & FAIRLAMB, 2003), antimicrobiana, antivirótica e antitumoral (SILVA et al., 2003).

Já os alcalóides são derivados dos aminoácidos aromáticos (triptofano, tirosina), os quais são derivados do ácido chiquímico e aminoácidos alifáticos (ornitina, lisina). Com relação às propriedades medicinais deste grupo as aplicações são muito diversas, contudo, destacam-se as atividades citotóxica (VIEGAS JUNIOR et al., 2006; BEZERRA et al., 2006), antileishmania (FERREIRA et al., 2004), antibacteriana (TANAKA et al., 2006), antioxidante, analgésica, anti-inflamatória e anestésica (VIEGAS JUNIOR et al., 2006).

Desta forma, as plantas constituem-se num enorme laboratório de síntese orgânica, fruto de milhões de anos de evolução e adaptação sobre a terra. Sendo que um grande número de produtos já foram isolados, porém pouco se sabe sobre o seu potencial farmacológico, o que torna a pesquisa com os produtos naturais de extrema importância.

CONCLUSÕES

Baseando-se nos relatos aqui apresentados, é evidente que além da importância dos estudos de adulterações e contaminações existe a necessidade de uma análise química detalhada de plantas destinadas ao uso terapêutico, o que pode ser feito através das mais modernas técnicas analíticas.

No Brasil, diretrizes do Ministério da Saúde determinaram prioridades na investigação das plantas medicinais e implantando a fitoterapia como prática oficial da medicina, orientando as Comissões Interinstitucionais de Saúde (CIS) a buscarem sua inclusão no Sistema Único de Saúde (SUS). Para que essa inclusão ocorra é essencial que os profissionais da área de saúde conheçam as atividades

farmacológicas e a toxicidade das plantas medicinais de cada bioma brasileiro, de acordo com os costumes, tradições e condição sócio-econômica da população.

O Brasil se encontra atualmente nas primeiras posições no mercado mundial de fármacos, necessitando urgentemente que as indústrias de fitofármacos existentes se desenvolvam para competir inclusive a nível internacional. A instalação de indústrias envolvendo a síntese de fármacos a partir de produtos naturais poderia, assim, ser um considerável pólo de crescimento para a química e a farmacologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, R. B.; RANGARI, V. D. Anti-inflammatory and antiarthritic activities of lupeol and 19a-h lupeol isolated from *Strobilanthes callosus* and *Strobilanthes ixiocephala* roots. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 35, p. 384-387. 2003.

BEZERRA, D. P.; CASTRO, F. O.; ALVES, A. P. N. N.; PESSOA, C.; MORAES, M. O.; SILVEIRA, E. R.; LIMA, M. A. S.; ELMIRO, F. J. M.; COSTA-LOTUFO, L. V.. In vivo growth-inhibition of Sarcoma 180 by pipartine and piperine, two alkaloid amides from Piper. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 6, p. 801-807. jun., 2006.

CARVALHO, A. F. U.; MELO, V. M. M.; CRAVEIRO, A. A.; MACHADO, M. I. L.; BANTIM, M. B.; RABELO, E. F.. Larvicidal activity of the essential oil from *Lippia sidoides* Cham. against *Aedes aegypti* Linn. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 4, p. 569-571. 2003.

CASTRO, H. G.; FERREIRA, F. A.; SILVA, D. J. H.; MOSQUIM, P. R. **Contribuição ao estudo das plantas medicinais: Metabólitos Secundários**. 2ª ed. Visconde do Rio Branco. 2004. 113p.

CAVALCANTI, E. S. B.; MORAIS, S. M. de; LIMA, M. A. A.; SANTANA, E. W. P.. Larvicidal Activity of essential oils from Brazilian plants against *Aedes aegypti* L. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 5, p. 541-544. 2004.

CHAMI, N.; CHAMI, F.; BENNIS, S.; TROUILLAS, J.; REMMAL, A.. Antifungal treatment with carvacrol and eugenol of oral candidiasis in immunosuppressed rats. **Braz. J. Infect. Dis.**, Salvador, v. 8, n. 3, 2004.

COELHO, R. G.; BATISTA, L. M.; SANTOS, L. C. dos; BRITO, A. R. M. de S.; VILEGAS, W.. Phytochemical study and antiulcerogenic activity of *Syngonanthus bisulcatus* (Eriocaulaceae). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 3, jul./set., 2006.

CROTEAU, R.; KUTCHAN, T. M.; LEWIS, N. G. 2000. Natural products (secondary metabolites). In: BUCHANAN BB, GRUISSEM W, JONES RJ (eds), *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*, p.1250-1318. ASPB, Rockville, USA.

FERREIRA, I. C. P.; LONARDONI, M. V. C.; MACHADO, G. M. C.; LEON, L. L.; GOBBI FILHO, L.; PINTO, L. H. B.; OLIVEIRA, A. J. B. de. Anti-leishmanial activity of alkaloidal extract from *Aspidosperma ramiflorum*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 3, 2004.

FIGUEIREDO, M. E.; MICHELIN, D. C.; SANNOMIYA, M.; SILVA, M. A.; SANTOS, L. C. dos; ALMEIDA, L. F. R. de; BRITO, A. R. M. S.; SALGADO, H. R. N.; VILEGAS, W. Avaliação química e da atividade anti-diarréica das folhas de *Byrsonima cinera* DC. (Malpighiaceae). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, 2005.

FURTADO, R. F.; LIMA MARIA, G. A. de, ANDRADE NETO, M.; BEZERRA, J. N. S.; SILVA, M. G. de V.. Larvicidal activity of essential oils against *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). **Neotrop. Entomol.**, Londrina, v. 34, n. 5, p. 843-847. 2005.

INOUE, Y.; HADA, T.; SHIRAISHI, A.; HIROSE, K.; HAMASHIMA, H.; KOBAYASHI, S. Biphasic Effects of Geranylgeraniol, Terepnone, and Phytol on the Growth of

Staphylococcus aureus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 5, p. 1770-1774, 2005.

LIMA, N. M. F.; CORREIA, C. S.; LEON, L. L.; MACHADO, G. M. C.; MADEIRA, M. de F.; SANTANA, A. E. G.; GOULART, M. O. F. Antileishmanial activity of lapachol analogues. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 7, nov. 2004.

LIMA, R. J. C.; MORENO, A. J. de D.; CASTRO, S. F. L. de; GONÇALVES, J. de R. S.; OLIVERA, A. B. de; SASAKI, J. M.; FREIRE, P. de T. C.. Taninos hidrolisáveis em *Bixa orellana* L.. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 3, 2006.

LOPES, F. C.; MASCIA, B. F. P.; MENDONÇA, J. J. C.; DUARTE, M. R. R.; CARLOS, I. Z.. Effect of the essential oil of *Achillea millefolium* L. in the production of hydrogen peroxide and tumor necrosis factor-alpha in murine macrophages. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 41, n. 3, 401-405. 2005.

MACHADO, T. de B.; LEAL, I. C. R.; AMARAL, A. C. F.; SANTOS, K. R. N. dos; SILVA, M. G. da; KUSTER, R. M. Antimicrobial Ellagitannin of *Punica granatum* Fruits. **J. Braz. Chem. Soc.**, São Paulo, v. 13, n. 5, p. 606-610. 2002.

MAES, L.; GERMONPREZ, N.; QUIRIJNEN, L.; PUYVELDE, L. V.; COS, P.; BERGHE, D. V. Comparative Activities of the Triterpene Saponin Maesabalide III and Liposomal Amphotericin B (AmBisome) against *Leishmania donovani* in Hamsters. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 48, n. 6, p. 2056-2060, 2004.

MILTERSTEINER, A.; MILTERSTEINER, D.; PEREIRA FILHO, N.; FROTA, A. R.; ELY, P. B.; ZETTLER, C. G.; MARRONI, C. A.; MARRONI, N. P. Uso de quercetina a longo prazo em ratos cirróticos. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v. 18, n. 3, 2003.

MOREIRA, F. DE P. M.; COUTINHO, V.; MONTANHER, A. B. P.; CARO, M. S. B.; BRIGHENTE, I. M. C.; PIZZOLATTI, M. G.; MONACHE, F. D. Flavonóides e triterpenos de *Baccharis pseudotenuifolia* - Bioatividade sobre *Artemia salina*. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 26, n. 3, 2003.

NAVICKIENE, H. M. D.; MORANDIM, A. de A.; ALÉCIO, A. C.; REGASINI, L. O.; BERGAMO, D. C. B.; TELASCREA, M.; CAVALHEIRO, A. J.; LOPES, M. N.; BOLZANI, V. da S.; FURLAN, M.; MARQUES, M. O. M.; YOUNG, M. C. M.; KATO, M. J. Composition and antifungal activity of essential oils from *Piper aduncum*, *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum*. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 467-470. 2006.

OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; LOPES, R. M.; MORAES, G. H. K.; FERREIRA JUNIOR, D. B.; SILVA, R. R.; MAIA, J. R. S.. Efeito de diferentes doses de rutina sobre lipídeos no soro de coelhos machos e fêmeas. **RBAC**, v. 36, n. 4, p. 213-215. 2004.

RIFFEL, A.; MEDINA, L. F.; STEFANI, V.; SANTOS, R. C.; BIZANI, D.; BRANDELLI, A.. In vitro antimicrobial activity of a new series of 1,4-naphthoquinones. **Braz J Med Biol Res**, v. 35, n. 7, p. 811-818, 2002.

RODRIGUES, H. G.; DINIZ, Y. S.; FAINE, L. A.; ALMEIDA, J. A.; FERNANDES, A. A. H.; NOVELLI, E. L. B. Suplementação nutricional com antioxidantes naturais: efeito da rutina na concentração de colesterol-HDL. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 16, n. 3, 2003.

SALGADO, A. P. S. P.; CARDOSO, M. das G.; SOUZA, P. E. de; SOUZA, J. A. de; ABREU, C. M.; PINTO, J. E. B. P.. Avaliação da atividade fungitóxica de óleos essenciais de folhas de *Eucalyptus* sobre *Fusarium oxysporum*, *Botrytis cinerea* e *Bipolaris sorokiniana*. **Ciênc. agrotec.**, Lavras, v. 27, n. 2, p.249-254, 2003.

SALEEM, M.; KAUR, S.; KWEON, M. H.; ADHAMI, V. M.; AFAQ, F.; MUKHTAR, H. Lupeol, a fruit and vegetable based triterpene, induces apoptotic death of human pancreatic adenocarcinoma cells via inhibition of Ras signaling pathway. **Carcinogenesis**, v. 26, n.11, p. 1956-1964. 2005.

SANCHES, A. C. C.; LOPES, G. C.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P.; MELLO, J. C. P. de. Antioxidant and antifungal activities of extracts and condensed tannins from *Stryphnodendron obovatum* Benth. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 1, 2005.

SANTOS, R.I. dos. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; PALAZZO DE MELLO, J.C.; MENTZ,

L.A.; PETROVICK, P.R. (Eds.). Farmacognosia - da planta ao medicamento. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, 2000. p.323-354.

SANTOS R.I. dos. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP de, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5 ed. Editora da UFSC/UFSC, Porto Alegre, Florianópolis, 2004, p. 403-434.

SHAILILI, M. M. M.; OSCAR, E. C. V.; SHELBY, O. M.; MARIBEL, Q. Composición química y actividad tóxica del aceite esencial de *Simsia pubescens* Triana. **Interciência**, v. 31, n. 10, p. 745-747. 2006

SILVA, M. N. da; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V. de. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. **Quím. Nova**, v. 26, n. 3, São Paulo, 2003.

SILVA, R. Z. da; RIOS, E. de M.; SILVA, M. Z. da; LEAL, L. de F.; YUNES, R. A.; MIGUEL, O. G.; CECHINEL FILHO, V. Investigação fitoquímica e avaliação da atividade antibacteriana da *Mikania lanuginosa* DC (Asteraceae). **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 3, n. 2, p. 59-64, 2002.

SIMAS, N. K.; LIMA, E. da C.; CONCEIÇÃO, S. da R.; KUSTER, R. M.; OLIVEIRA FILHO, A. M. de; LAGE, C. L. S.. Produtos naturais para o controle da transmissão da dengue-atividade larvicida de *Myroxylon balsamum* (óleo vermelho) e de terpenóides e fenilpropanóides. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 27, n.1, p. 46-49. 2004.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 3^o ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade UFRGS / Editora da UFSC, 2001. 883 p.

SOARES, M. C. M. S.; DAMIANI, C. E. N.; MOREIRA, C. M.; STEFANON, I.; VASSALLO, D. V.. Eucalyptol, an essential oil, reduces contractile activity in rat cardiac muscle. **Braz J Med Biol Res.**, Ribeirão Preto, v. 38, n. 3, p. 453-461. 2005.

SOUZA, J. S. N.; MACHADO, L. L.; PESSOA, O. D. L.; BRAZ-FILHO, R.; OVERK, C. R.; YAO, P.; CORDELL, G. A.; LEMOS, T. L. G.. Pyrrolizidine alkaloids from *Heliotropium indicum*. **Braz. Chem. Soc.**, v. 16, n.6b, São Paulo, 2005.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia Vegetal**. Porto Alegre: Artmed, 2004. 719 p.

TANAKA, J. C. A.; SILVA, C. C. da; OLIVEIRA, A. J. B. de; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P.. Antibacterial activity of indole alkaloids from *Aspidosperma ramiflorum*. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 3, p. 387-391, 2006.

VIEIRA, H. S.; TAKAHASHI, J. A.; OLIVEIRA, A. B. de; CHIARI, E.; BOAVENTURA, M. A. D. Novel Derivatives of Kaurenoic Acid: Preparation and Evaluation of their Trypanocidal Activity. **J. Braz. Chem. Soc.**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 151-157. 2002.

VERPOORTE, R. & MEMELINK, J. Engeneering secondary metabolite in plants. **Cur. Opinion in Biotech.**, v.13, p.181-187, 2002.

VIEGAS JUNIOR, C.; REZENDE, A. de; SILVA, D. H. S.; CASTRO-GAMBÔA, I.; BOLZANI, SILVA, V. da; BARREIRO, E. J.; MIRANDA, A. L. P. de; ALEXANDRE-MOREIRA, M. S.; YOUNG, M. C. M. Aspectos químicos, biológicos e etnofarmacológicos do gênero *Cassia*. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 6, 2006.

XIAO, J. B.; CHEN, X. Q.; ZHANG, Y. W.; JIANG X. Y.; XU, M. Cytotoxicity of *Marchantia convoluta* leaf extracts to human liver and lung cancer cells. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 6, p. 731-738, 2006.

ZANI, C. L.; FAIRLAMB, A. H. 8-Methoxy-naphtho[2,3-b]thiophen-4,9-quinone, a non-competitive inhibitor of trypanothione reductase. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 4, 2003.