



ISSN 1808-9569 - ASSOCIADA À ABEC

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz: Paulo Ernani Gadelha Vieira

Diretor de Far-Manguinhos: Hayne Felipe da Silva

Coordenador do NGBS: Glauco de Kruse Villas-Bôas

Coordenação e Gestão do Projeto Fitos: Rosane de Albuquerque dos Santos Abreu e Preciosa de Jesus Meireles de Oliveira

Revisão Prévia: Tatiana Chaves Vasconcelos Pontes

Escritório e correspondência: www2.far.fiocruz.br/redesfito

e-mail: revistafitos@far.fiocruz.br

Impressão e Distribuição: Milmar Gráfica – Rio de Janeiro

Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde - NGBS

Complexo Tecnológico de Medicamentos – CTM – Farmanguinhos - Fiocruz

Av. Comandante Guarany N° 447

CEP: 22775-903

Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - Brasil

Tel.: (21) 3348-5050 (Far-Manguinhos)

Tels.: (21) 3348 5370 / 3348 5598 (NGBS)

Objetivos:

A Revista FITOS é um periódico multidisciplinar dedicado à publicação de trabalhos científicos originais, e artigos de divulgação, revisão e atualização sobre a biodiversidade vegetal brasileira, tais como química, farmacologia, legislação, gestão, inovação, monografia, etnofarmacologia, cultivo, farmacognosia, revisão, educação, política científica, políticas públicas, biotecnologia, botânica, etc. Por 'monografia' será entendida os trabalhos escritos segundo o padrão estabelecido pela OMS para a descrição das plantas medicinais. Trabalhos resultantes da conclusão de cursos de graduação, especialização, dissertações de mestrado e teses de doutorado, serão divididos de acordo com as categorias acima.

Análises, críticas, resenhas e revisões de livros recentes de qualquer das áreas mencionadas serão bem-vindas.

Associação Brasileira
de Editores Científicos



Editor: Lucio Ferreira Aves

Editor-Associado: Davyson de Lima Moreira

CORPO EDITORIAL

Adrian Martin Pohlit - Departamento de Produtos Naturais - INPA
Alaíde Braga de Oliveira – Faculdade de Farmácia - UFMG
Alphonse Kelecom - Instituto de Biologia - UFF
Ângelo da Cunha Pinto - Instituto de Química - UFRJ
Armando Cáceres - Departamento de Citohistologia – Universidad de San Carlos de Guatemala
Benjamin Gilbert - Far-Manguinhos - Fundação Oswaldo Cruz
Clélia Akiko Hiruma-Lima - Instituto de Biociências - UNESP - Botucatu
Edeltrudes de Oliveira Lima - Departamento de Ciências Farmacêuticas - UFPB
Elfriede Marianne Bacchi - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP
Elsie Franklin Guimarães - Unidade de Botânica Sistemática - JBRJ
Emídio Vasconcelos Leitão da Cunha - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - UFPB
Glauce Socorro de Barros Viana - Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFCE
Glyn Mara Figueira - CPQBA - UNICAMP
João Batista Calixto - Departamento de Farmacologia - UFSC
João Carlos Palazzo de Mello - Departamento de Farmácia e Farmacologia - UEM
João Ernesto de Carvalho - CPQBA - UNICAMP
José Maria Barbosa-Filho - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - UFPB
Humberto Bizzo - EMBRAPA - Rio de Janeiro
Lauro Xavier Filho - Instituto de Biologia - Universidade Tiradentes
Lígia Maria Marino Valente - Instituto de Química - UFRJ
Lin Chau Ming - Faculdade de Ciências Agrônômicas - UNESP - Botucatu
Luis Carlos Marques - Faculdade de Farmácia - UNIBAN
Luis Vitor Sacramento - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara
Luiz Claudio Di Stasi - Instituto de Biociências - UNESP - Botucatu
Mahabir Gupta - Facultad de Farmácia - Universidad de Panamá
Maria Aparecida Medeiros Maciel - Departamento de Química - UFRN
Maria Auxiliadora Coelho Kaplan - NPPN - UFRJ
Maria Cristina Marcucci Ribeiro – Faculdade de Farmácia - UNIBAN
Mary Ann Foglio - CPQBA - UNICAMP
Nídia Franca Roque – Faculdade de Farmácia - UFBA
Paulo Cézar Vieira - Departamento de Química - UFSCar
Pedro Melillo de Magalhães – CPQBA - UNICAMP
Pedro Ros Petrovick - Faculdade de Farmácia - UFRS
Rivaldo Niero - Curso de Farmácia - UNIVALI
Rosendo Augusto Yunes - Departamento de Química UFSC
Suzana Guimarães Leitão - Faculdade de Farmácia - UFRJ
Valdir Cechinel Filho - Universidade do Vale do Itajaí
Valdir Florêncio Veiga Junior - Departamento de Química - UFAM
Vanderlan da Silva Bolzani - Instituto de Química – UNESP - Araraquara
Wagner Vilegas - Instituto de Química - UNESP - Araraquara

- 131 FARMACOLOGIA / PHARMACOLOGY**
Solidago chilensis Meyen (Asteraceae)
Simone S. Valverde; Temistocles B. de Oliveira e Stefânia P. de Souza
- 137 FARMACOLOGIA / PHARMACOLOGY**
Efeito da Planta *Sebastiania hispida* no Fígado de Ratos Injetados com Veneno de *Bothrops moojeni*, Correlacionados com Marcadores Enzimáticos e Laser de Baixa Potencia.
Effect of Aqueous Extract from *Sebastiania hispida* in Liver of Mice Injected with *Bothrops moojeni* Venom, Correlated with Enzyme Markers and Low Power Laser.
Doroty M. Dourado ; Adriely A. P. Silva; Baldomero Antonio Kato da Silva; Ines A. Tozetti; Maria Helena Fermiano; Jislaine Guilhermino e Rosemary Matias
- 146 FARMACOLOGIA / PHARMACOLOGY**
Canavalia ensiformis (L.) DC (Fabaceae)
Raquel Elisa da Silva López
- 155 REVISÃO / REVIEW**
A dinâmica Universidade-Empresa na área farmacêutica: Alguns indicadores gerais da Indústria, Academia Científica e Governo para o caso brasileiro
The University-Industry dynamics in the pharmaceutical field: Some general indicators of Industry, Academia and Government Science for the Brazilian case
Paula G. Santos e Antonio C. Siani
- 169 INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO / INNOVATION AND DEVELOPMENT**
Sistema de Inovação em Fitomedicamentos: os Desafios Da Gestão para o Desenvolvimento de Fitomedicamentos a partir da Biodiversidade Brasileira
Phytomedicines Innovation System: Management Challenges for the Development of Phytomedicines from the Brazilian Biodiversity
Jislaine de F. Guilhermino; Cristiane Quental; José Vitor Bomtempo
- 185 MONOGRAFIA / MONOGRAPHY**
Medicamentos no Brasil: Entre Naturais e Sintéticos (1920 a 2000)
Medicines in Brazil: Among Natural and Synthetic (1920 to 2000)
Benjamin Gilbert e Rita Favoreto
- 198 REVISÃO / REVIEW**
As Plantas Medicinais Brasileiras são Eficazes no Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico?
The Brazilian Medicinal Plants Are Effective In The Treatment Of Systemic Lupus Erythematosus?
Douglas S. A. Chaves

***Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae)**

^{1*}Simone S. Valverde; ²Temistocles B. de Oliveira e ³Stefânia P. de Souza

^{1,2}Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos – FarManguinhos /FIOCRUZ.

Rua Sizenando Nabuco, 100 – Manguinhos. CEP. 21041-250 – Rio de Janeiro, RJ - Brasil

^{1,3}Instituto Militar de Engenharia (IME), Urca, Praia vermelha. CEP. 22290270 – Rio de Janeiro, RJ - Brasil

***Correspondência:** *e-mail: simonevalverde@far.fiocruz.br

Palavras chave:

Arnica do Brasil; botânica; química; farmacologia; Sistema Único de Saúde; SUS.

Keywords:

Brazilian Arnica; botanicals; chemistry; pharmacology; Brazilian Unified Health System

Resumo

Solidago chilensis Meyen é uma espécie natural do Chile, com distribuição na América do Sul, incluindo o Nordeste, o Centro-Oeste, o Sudeste e o Sul do Brasil. Sua utilização baseada na tradição popular aumenta de modo crescente, sendo suas inflorescências e raízes empregadas como anticefalálgico, no tratamento de contusões, como anti-inflamatória, principalmente como espécie sucedânea à espécie exógena, *Arnica montana* L., de onde advém sua sinonímia popular, arnica do Brasil. Flavonóides, diterpenos labdânicos e clerodânicos, saponinas, carotenóides, taninos, entre outras substâncias são descritas para o gênero *Solidago*.

Abstract

Solidago chilensis Meyen is a natural species in Chile, with distribution in South America, including the Northeast, Midwest, Southeast and Southern Brazil. Its use increases every day, based on folk tradition, and its inflorescences and roots are used mainly in the treatment of inflammatory conditions. This species is used as a substitute for exogenous species, *Arnica montana* L., from which it derives its popular synonym arnica, Brazil. Flavonoids, labdânicos and clerodane diterpenes, saponins, carotenoids, tannins and other substances are described for the genus *Solidago*.



Introdução

O gênero *Solidago* é o maior da família Asteraceae, compreendendo 120 espécies, a maior parte delas ocorre na América do Norte. Esse gênero foi descrito por Carl Linnaeus e significa “o que é firme” (Di Stasi, 2002). Esse *taxon* apresenta espécies com reconhecida atividade terapêutica e com a presença característica de diterpenos clerodânicos e labdânicos. (Schmeda-Hirshmann, 1988, Torres, Roque e Akisue, 1989). São principais representantes desse gênero, destacando-se pelo seu amplo emprego terapêutico como diurético (prevenindo a formação de cálculos renais ou facilitando a sua eliminação), anti-inflamatório e antiespasmódico leve, na América do Norte e na Europa: *Solidago canadensis* e *Solidago virgaurea*. (Alonso, 2004; Robbers e Tyler, 1999; Fetrow e Avila, 2000). Suas ações farmacológicas são atribuídas principalmente aos flavonóides e saponinas, ainda que, quando isolados, não apresentem as atividades observadas nos extratos que os contêm.

Solidago chilensis Meyen (Figura 1) vem sendo utilizada no Brasil, de modo não oficial em substituição à *Arnica Montana*, pela população e por empresas privadas e públicas.

Em março de 2010, o Ministério da Saúde (MS) divulgou uma lista contendo 71 plantas medicinais consideradas com potencial para gerar produtos de interesse do SUS (Sistema Único de Saúde), entre elas, encontra-se a *Solidago chilensis* Meyen, ainda com a sinonímia utilizada anteriormente, *Solidago microglossa* DC. O MS demonstra a necessidade de se subsidiar estudos comprobatórios de eficácia, do controle daquelas espécies e de medicamentos produzidos a partir delas para atender à população em relação ao uso seguro e à eficácia dos insumos farmacêuticos de origem vegetal. (Brasil, 2010 a,b)

Descrição Botânica

Solidago chilensis Meyen apresenta como sinonímias científicas: *Solidago microglossa* L., *Solidago linearifolia* DC., *Solidago polyglossa* DC., *Solidago marginella* DC., *Solidago odora* Hook., *Solidago vulneraria* Mart., *Solidago nitidula* Mart. É um subarbusto ereto, perene, entouceirado, rizomatoso, de 80 a 120cm de altura, de caule simples, não ramificado, com coloração verde clara na parte superior e verde acinzentada na inferior. Suas folhas são elípticas e obovadas, quase sésseis, alternas, inteiras e membranosas e

ásperas ao toque medindo 10cm de comprimento e até 1,5cm de largura. A margem foliar é ligeiramente serrilhada na porção apical e quase lisa na porção basal. As inflorescências são grandes panículas com até 20cm de comprimento e de cor amarela, constituídas de oito a dez floretas tubulosas e dezoito a vinte floretas liguladas. (Oliveira et al, 1991; Lorenzi e Matos, 2002).

Figura 1 – *Solidago chilensis* Meyen: seca; fresca e no cultivo da Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos (PAF)



Distribuição Geográfica

No Brasil, *Solidago chilensis* Meyen, encontra-se amplamente distribuída nas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul (Figura 2) e tem como domínios fitogeográficos a Caatinga, o Cerrado, a Mata Atlântica e o Pampa brasileiros (Teles e Borges, 2010).

Figura 2 – Distribuição Geográfica da Espécie *Solidago chilensis* Meyen no Brasil.



Fonte: Jardim Botânico do Rio de Janeiro (Teles e Borges, 2010)





Uso Tradicional

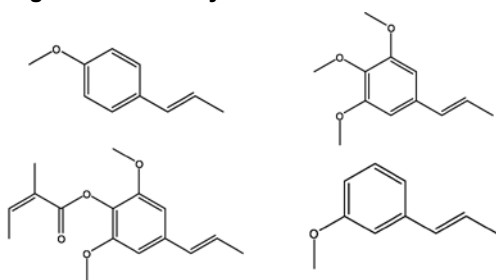
Suas propriedades medicinais são descritas desde o século XIII, entretanto, sua utilização em fitoterapia se iniciou apenas no século XIX. (Digest, 2001). Muitos são os seus empregos pela população, sendo todos eles relacionados a condições inflamatórias, sendo seu principal uso na redução dos *sintomas* da inflamação como a dor e o edema no local, por isso as aplicações empíricas em substituição à *Arnica montana* L. Também é empregada como estimulante gastrointestinal, cicatrizante e como antisséptica. (Lorenzi e Matos, 2002; Alonso, 2004; Morel et al., 2006) Na região da Mata Atlântica, a planta é macerada em aguardente e este, é aplicado externamente contra dores musculares, edemas causados por pancadas, picadas de insetos e infecções, enquanto a decocção é usada internamente como sedativo e contra distúrbios digestivos. (Di Stasi et al., 2002)

Química

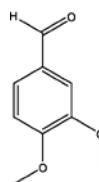
São descritos para *Solidago chilensis* Meyen, ainda com a sinonímia de *S. microglossa*, flavonóides como a quercetrina, a quercetina e a rutina, diterpenos clerodânicos e labdânicos, como a solidagenona, desoxissolidagenona, solidagolactona e outros derivados do solidagolactol. (Torres, Roque e Akisue, 1989; Schmeda-Hirshmann, 1988) Também como *S. microglossa*, há o estudo dos constituintes químicos presentes no óleo essencial obtido a partir de folhas frescas. (Dias, 2001; Gressler et al., 2003) Vila e colaboradores (2002) identificaram na composição química do óleo essencial de folhas e inflorescências de *S. chilensis* mono e sesquiterpenos comuns oxigenados e não oxigenados e dois diterpenos, o fitol e o pumilóxido.

Com a sinonímia *Solidago odora*, há a descrição de C₁₀-ésteres acetilênicos e derivados fenilpropanóides isolados a partir das raízes. (Bohlmann et al., 1980) (Figura 3).

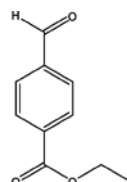
Figura 3 – Substâncias Químicas Identificadas em *Solidago chilensis* Meyen.



derivados fenilpropanóides *S. odora* - raízes
(Bohlmann et al., 1980)

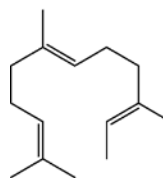


vanilina

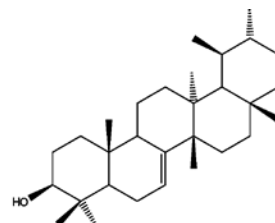


4- acetilbenzoato de etila

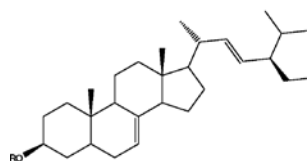
S. microglossa – partes aéreas
(Torres, Akisue e Roque, 1987)



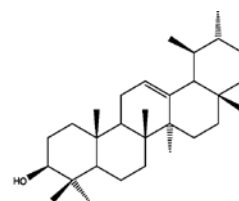
β -farneseno



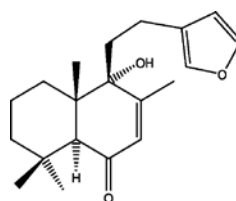
bauerenol
(Friedo-7-em-3 β -ol)



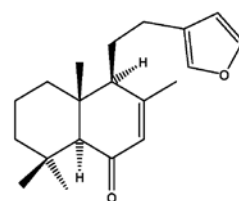
R=glicopiranosídeo
 α -espínasteril glicopiranosídeo



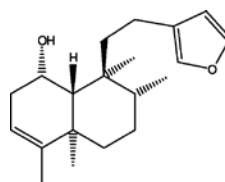
α -amirina



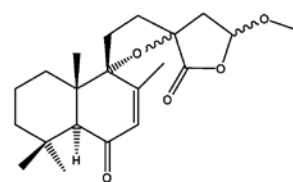
solidagenona



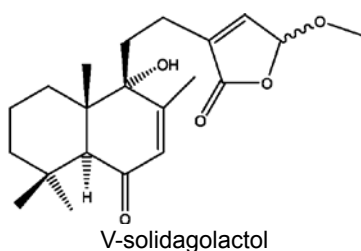
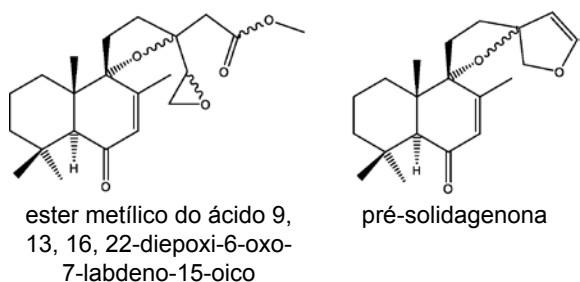
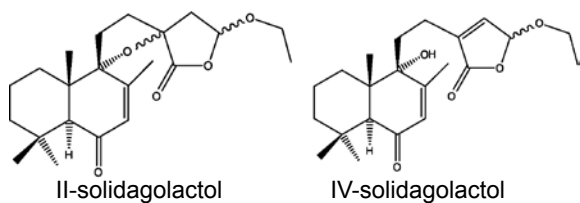
desoxissolidagenona



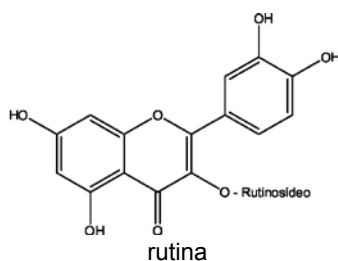
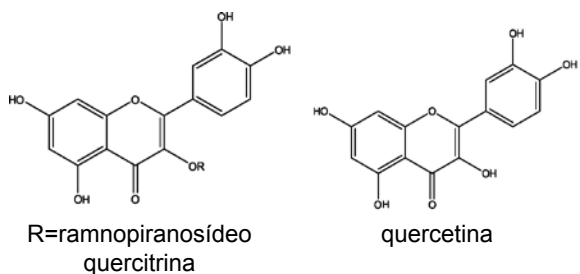
[15,16-epoxi-1 α -hidroxi-3,13(16),
14-friedolabda-trieno
(17 α , 18 α , 20 α)]



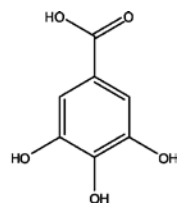
l-solidagolactol



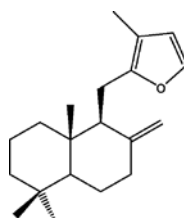
derivados terpênicos
S. microglossa – partes aéreas
(Torres, Akisue e Roque, 1987)



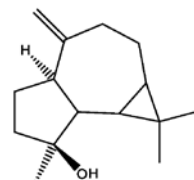
derivados flavonoídicos
S. microglossa – partes aéreas
(Torres, Akisue e Roque, 1987)
S. microglossa – folhas
(Sabir et al., 2012)



S. microglossa – folhas
(Sabir et al., 2012)



derivados terpenóides do óleo essencial
S. chilensis – folhas
(Vila et al., 2002; Gressler et al., 2003)



Atividades Biológicas e Farmacológicas

Extratos de *Solidago chilensis* Meyen são descritos como antimicrobiano (Morel et al., 2006) e como anti-inflamatório local, no tratamento de edemas, e sistêmico atuando na migração leucocitária. (Tamura et al., 2009).

Os derivados fenólicos de *S. chilensis* são descritos como equivalentes do ácido gálico e os flavonóides como equivalentes da quercetina. Entre eles, o ácido gálico e a quercitrina foram identificados como os de maior concentração, enquanto a rutina e a quercetina, identificados como os de menor concentração. Também são descritos flavonóides derivados do kaempferol. Essas espécies apresentam atividade antioxidante frente a radicais livres, na inibição de espécies reativas de oxigênio e na peroxidação lipídica (Sabir et al., 2012; Güntner et al., 1999).

Aos diterpenos labdânicos são atribuídas atividades biológicas e farmacológicas diversas, como atividade antifúngica, anti-inflamatória, antiulcerogênica, antileishmaniose, cardiotônica e citotóxica, além de serem inibidores de enzimas importantes do metabolismo humano. (Sharma et al., 1998; Torres, Akisue e Roque, 1987; Schmeda-Hirschmann et al., 2002; Schmeda-Hirschmann, Rodrigues e Astudillo, 2002; Goulart et al., 2007; Morel et al., 2006; Tamura et al., 2009; Russo e Garbarino, 2008).

A ausência de publicações acerca das atividades farmacológicas da espécie em discussão e de padrão ou substância de referência para a análise inequívoca





de produtos à base de arnica brasileira provoca uma omissão generalizada em relação ao controle sanitário da sua comercialização.

Conclusão

Considerando a comercialização de produtos contendo arnica brasileira, as dificuldades na importação e no cultivo da *Arnica montana* L. em nosso país, a orientação para a utilização dessa espécie e seus produtos apenas externamente, devido aos seus alcalóides hepatotóxicos (Alonso, 2004) e, principalmente, a inclusão dessa espécie na lista de plantas medicinais de interesse do SUS, esse estudo contribui significativamente para o estudo e conhecimento da espécie *Solidago chilensis* Meyen.

Referências

- Alonso, J. 2004. *Tratado de fitofármacos y nutraceuticos*. Corpus Libros. Rosario. Argentina.
- Bohlmann, F.; Fritz, U.; King, R.M.; Robinson, H., 1980. Sesquiterpene and diterpene derivatives from *Solidago species*. *Phytochemistry*, v.19, p.2655-2661.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2009. *Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos* / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília.
- Brasil. – a - Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde (MS). 2010. Plantas de Interesse ao SUS. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=30277. Acesso 22 mar. 2012.
- Brasil. – b - Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde (MS). 2010. RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Espécies vegetais. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS_2010.pdf. Acesso 22 mar. 2012.
- DIAS, G. O. C. Estudo fitoquímico da espécie vegetal *Solidago microglossa* D.C. Santa Maria, 2001. 56f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Universidade Federal de Santa Maria.
- Di Stasi, L.C., Hiruma-Lima, C.A., Souza-Brito, A.R.M., Mariot, A., Santos, C.M. 2002. *Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica*. UNESP. São Paulo. SP.
- Digest, R. 2001. *Segredos e virtudes das plantas medicinais*. Reader's Digest. São Paulo. SP.
- Fetrow, C.W.; Avila, J.R. 2001. *Manual de Medicina Alternativa para o Profissional*. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. RJ.
- Goulart, S., Moritz, M.I.G., Lang, K.L., Liz, R., Schenkel, E.P., Fröde, T.S., *Ant-inflammatory evaluation of Solidago chilensis* Meyen in a murine model of pleurisy. *Journal of Ethnopharmacology*. 113: 346-353. 2007.
- Gressler, V., Dias, G. O. C., Simionatto, E., Dessoy, E .C.S. M., Morel, A. F. 2003. *Isolamento de sesquiterpeno a partir do óleo volátil de Solidago microglossa* D.C. XI Encontro de Química da Região Sul (XI SBQ-SUL). Pelotas, RS.
- Güntner, C., Barra, C., Cesio, M.V., Dellacassa, E., Ferrando, L., Ferreira, F. García, C., González, G., Heinzen, H., Lloret, A., Lorenzo, D., Menéndez, P., Paz, D., Soule, S., Vázquez, A., Moyna P. 1999. *Antioxidant properties of Solidago chilensis* I. *Flavonoids*. II WOCMAP Congress Medicinal and Aromatic Plants, Part 2: Pharmacognosy, Pharmacology, Phytomedicine, Toxicology. ISHS Acta Horticulturae 501. Disponível em: <http://www.actahort.org/books/501/501_23.htm>. Acesso 27 mar. 2012.
- Lorenzi, H., Matos, F. J. A., 2002. *Plantas Medicinais do Brasil*. Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda. São Paulo.
- Morel, A.F., Dias, G.O., Porto, C., Simionatto, E., Stuker, C.Z., Dalcol, I.I. 2006. Antimicrobial activity of extractives of *Solidago microglossa*. *Fitoterapia*, v. 77, p.453-455.
- Oliveira, F., Akisue, G., Akisue, M.K., 2003. *Farmacognosia*. Atheneu. Rio de Janeiro. RJ.
- Russo, A., Garbarino, J. 2008. *Solidago chilensis* Meyen e *Kageneckia oblonga* Ruiz & Pav.: petite revue de leur profil antioxydant. *Phytothérapie*, v. 6, p. 333-341.
- Sabir, S.M., Ahmad, S.D., Hamid, A., Khan, M.Q., Athayde, M.L., Santos, D.B., Boligon, A.A. 2012. Antioxidant and hepatoprotective activity of ethanolic extract of leaves of *Solidago microglossa* containing polyphenolic compounds. *Food Chemistry*, v. 131, p. 741-747.
- Schmeda-Hirshmann, G., Rodriguez, J., Astudillo, L. 2002. Gastroprotective activity of the diterpene solidagenone and its derivatives on experimentally induced gastric lesions in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, v.81. p.111-115.





Schmeda-Hirshmann, G., 1988. A Labdan diterpene from *Solidago chilensis* roots. *Planta Medica*, v. 54, p.179-180.

Sharma, R.P., Singh, M., PAL, M. *Biological Activity of the Labdane Diterpenes*. Review. *Planta Medica*, 65: 2-8, 1999.

Tamura, E.K.; Jimenez, R.S., Waismam, K., Gobbo-Neto, L., Lopes, N.P., Malpezzi-Marinho, E.A.L., Marinho, E.A.V., Farsky, S.H.P. 2009. Inhibitory effects of *Solidago chilensis* Meyen hydroalcoholic extract on acute inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*, v.122, p. 478-485.

Teles, A.M., Borges, R.A.X. 2010. *Solidago* - Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2010/FB005503>>. Acesso 12 set. 2011.

Torres, L.M.R.; Akisue, M.K.; Roque, N.F., 1987. Quercetrina em *Solidago microglossa* DC, A Arnica do Brasil. *Revista Farmacia e Bioquímica*, v.23, p.33-40

Torres, L. M. B. ; Roque, N. F. ; Akisue, M. K. 1989. Diterpenes from the roots of *Solidago microglossa*. *Revista Latinoamericana de Química*, v. 20, n. 2, p. 94-97.

Robbers, J.E.; Tyler, V.E. 1999. *Tyler's Herbs of Choice: The Therapeutic use of Phytomedicinals*. The Haworth Herbal Presss. Binghamton, NY.

Vila, R., Mundina, M. Tomi, F., Furlán, R., Zacchino, S., Casanova, J., Cañigüeral, S. 2002. Composition and antifungal activity of the essential oil of *Solidago chilensis*. *Planta Medica*, v.68, p.164-167.

Recebido em março de 2012. Aceito em maio de 2012



Efeito da Planta *Sebastiania hispida* no Fígado de Ratos Injetados com Veneno de *Bothrops moojeni*, Correlacionados com Marcadores Enzimáticos e Laser de Baixa Potencia.

Effect of Aqueous Extract from *Sebastiania hispida* in Liver of Mice Injected with *Bothrops moojeni* Venom, Correlated with Enzyme Markers and Low Power Laser.

^{1,2}Doroty M. Dourado; ²Adriely A. P. Silva; ³Baldomero Antonio Kato da Silva; ¹Ines A. Tozetti; ²Maria Helena Fermiano; ⁴Jislaine Guilhermino; ²Rosemary Matias.

¹Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, UFMS, Campo Grande-MS, Brasil; Campus Universitário, s/n Cx.P. 549-CEP 79070-900-Campo Grande-MS-Brasil.

²Grupo de Pesquisas em Bioprospecção de Plantas com Potencial Inseticida e Medicinal e Mato Grosso do Sul - Centro de Pesquisa do Pantanal (CPP). Rua nove, n°. 305, Bairro Boa Esperança, CEP: 78.068-410 - Cuiabá-MT.

³Universidade Federal do Piauí. Campus de Parnaíba. Av. São Sebastião, 2819, CEP 64202-020, Parnaíba-PI.

⁴Meio Ambiente e Saúde: Biodiversidade e Agronegócio. Fiocruz Mato Grosso do Sul-MS-Brasil.

*Correspondência: e-mail: douradod@uol.com.br

Palavras chave:

Enzimas hepáticas; *B. moojeni*; Fitoterápico; Laserterapia.

Keywords:

Liver enzymes; *B. moojeni*; Phytotherapeutic; Laser therapy.

Resumo

Apesar das medidas empregadas no tratamento de acidentados com *Bothrops moojeni* em Mato Grosso do Sul/MS, existem dificuldades ainda de tratamento na região. Este trabalho tem como finalidade avaliar o efeito do extrato aquoso de *S. hispida* no fígado de ratos injetados com veneno de *B. moojeni*, associados a testes de função hepática e laser de baixa potência. Foram utilizados 60 ratos Wistar, divididos em 5 grupos: solução salina (SS), veneno + extrato aquoso de *S. hispida* intraperitoneal (Vb ExtA Sh. i.p.), veneno + extrato aquoso via gavagem de *S. hispida* (Vb ExtA Sh. v.g), veneno laser de baixa potência (Vb Lbp) e veneno bruto (Vb Bm). Os animais foram eutanasiados com Zoletil® em dose excessiva, o órgão foi fixado em paraformaldeído 4%, sendo processado e incluído em parafina para a obtenção de cortes histológicos e posteriormente corados com Hematoxilina-Eosina (HE), Tricrômico de Mason (TM) e Reação do Reativo de Schiff (PAS). Os danos causados pelo veneno bruto de *B. moojeni* foram avaliados através de análises histológicas do tecido e o sangue foi coletado para avaliação enzimática em função do tempo pós-envenenamento e em função dos tratamentos. Histologicamente os grupos tratados com extrato aquoso de *S. hispida* mostraram melhora no tecido lesado pelo veneno, porém o grupo tratado com laser mostrou ação mais promissora em relação aos níveis enzimáticos que foram mais significativos.



Abstract

Despite the measures employed in the treatment of injured with *Bothrops moojeni* in MS, there are still difficulties of treatment in the region. This work aims to assess the effect of laser therapy and aqueous extract of *S. hispida* and in liver of rats injected with venom of *B. moojeni*, associated with liver function tests. Wistar rats were used 60, divided into 5 groups: saline solution (SS), poison + aqueous extract of *S. hispida* intraperitoneal (i.p. sh. ExtA Vb), poison + aqueous extract via force-feeding of *S. hispida* (Vb ExtA sh. v. g), low power laser poison (Vb Lbp) and crude venom (Vb Bm). The animals were euthanized with Zoletil® in overdose, the organ was fixed at 4% paraformaldehyde, being processed and included in wax for histological and subsequently stained with Hematoxylin-Eosin, Masson's Trichrome and reaction of the Schiff Reactive. The damage caused by the crude venom of *B. moojeni* was assessed by histological analysis of tissue and blood was collected for enzyme evaluation time post-poisoning and depending on the treatments. Histologically the groups treated with aqueous extract of *S. hispida* showed improvement in injured tissue by poison, but catalyzed the laser therapy was more significant.

Introdução

Os acidentes provocados por serpentes peçonhentas são significativos problemas de saúde pública, principalmente em países tropicais, devido a frequência com que ocorrem e pela mortalidade que ocasionam (Pinho e Pereira, 2001).

A letalidade de uma peçonha depende de ações multifatoriais dos componentes da peçonha e depende da ação combinada das toxinas botrópicas (Braud, Bom e Wisner, 2000). Os acidentes ofídicos provocados por serpentes do gênero *Bothrops* do qual fazem partes as espécies popularmente conhecidas como jararacas são o mais frequentes, com 87,5% dos casos (Barraviera e Ferreira, 2005).

A peçonha de serpentes da família Viperidae possuem uma potente ação inflamatória, desencadeada rapidamente após inoculação do veneno, afetando drasticamente o tecido muscular, vasos sanguíneos e pele (Gutiérrez e Lomonte, 2003). O veneno botrópico é constituído de uma mistura complexa de enzimas, íons metálicos, lipídeos proteínas e peptídeos que são responsáveis pelas ações locais e sistêmicas (Gutiérrez e Lomonte, 1989). A atividade hemorrágica da peçonha de viperídeos é atribuída, principalmente à atuação de metaloproteinases, enzimas proteolíticas com atividade dependente do íon zinco (Rocha e Furtado, 2007).

O fígado como órgão responsável por metabolizar todos os compostos xenobióticos do organismo pode

ser afetado acentuadamente quando o indivíduo é picado por uma serpente peçonhenta, provocando assim uma desordem metabólica considerável. Uma forma de avaliar o dano hepático é por meio de testes de função hepática. As enzimas que identificam dano hepático são: Alanina-aminotransferase (ALT), Aspartato-aminotransferase (AST) e a Fosfatase Alcalina (FA) pode indicar processo de colestase (Schaffner e Schaffner, 1969). A elevação dos níveis sérico-enzimáticos pode ser decorrente da ruptura dos hepatócitos, resultantes de necrose, ou das alterações na permeabilidade da membrana celular (ALT, AST e LDH) ou do processo de colestase (FA e GGT¹) (Kaneko, 1989).

O uso de plantas medicinais está atribuído à cultura popular, sendo fonte primária de estudos com plantas como fitoterápicos, as quais podem vir a ser benéficas ao ser humano tornando-se princípio ativo de fármacos. Contudo, uma forma de diminuir os danos que o veneno de *Bothrops moojeni* provoca nos acidentados está o uso de plantas medicinais antiofídicas que são usadas por comunidades que não têm acesso a soroterapia. A flora brasileira possui uma ampla variedade de plantas medicinais com potencial antiofídico, as quais têm sido pouco estudadas cientificamente. Entre as espécies que podem ser empregadas com este fim está a planta *Sebastiania hispida* que é uma planta pioneira encontrada em várias regiões do Pantanal (Pott e Pott, 1994). A planta *S. hispida* apresenta metabólitos secundários, que são de muita importância para estudos fitoterápicos, tais como, triterpenóides, flavonóides, taninos e saponinas (Honda et al.,

¹ Gama-glutamyl-transferase (GGT).





1990). Essa espécie vegetal é considerada invasora das sub-regiões do pantanal da Nhecolândia (Tomas, Tomas e Rodrigues, 2010) e em períodos mais secos há um aumento em sua abundância. Pertence a família *Euphorbiaceae* que compreende cerca de 290 gêneros e 7.500 espécies aproximadamente, distribuídas em regiões tropicais e inclui muitas plantas utilizadas medicinalmente (Joly, 1966).

Por outro lado, a utilização do laser operando em baixa potência é estudada desde os anos sessenta, e vários trabalhos, têm sido realizados para se verificar e elucidar os efeitos dessa radiação sobre os tecidos, principalmente, como um método alternativo complementar em acidentados (Dourado et al., 2003; Dourado et al., 2007; Dourado et al., 2011). A radiação do laser apresenta efeitos primários (bioquímico, bioelétrico e bioenergético), que atuam em nível celular promovendo aumento do metabolismo, podendo aumentar a proliferação, maturação e locomoção de fibroblastos e linfócitos, intensificar a reabsorção de fibrina, aumentar a quantidade de tecido de granulação e diminuir a liberação de mediadores inflamatórios, acelerando assim o processo de cicatrização (Arruda et al., 2007; Felice et al., 2009). A diferença entre os vários tipos de lasers é dada pelo comprimento de onda, quanto menor o comprimento de onda, maior sua ação e poder de penetração podendo ser contínuos ou pulsáteis (Dallan e Oliveira, 2000).

Material e Métodos

Extrato Aquoso

A amostra de *S. hispida* (Euphorbiaceae) foi coletada na fazenda Santa Emília, localizada no Pantanal do Rio Negro/MS, e transportada para o laboratório de Produtos Naturais da Universidade Anhanguera-Uniderp. Uma amostra do vegetal foi utilizada para preparação da exsicata e registro no herbário. As folhas frescas, foram limpas, pesadas e submetidas a secagem em estufa circuladora de ar forçado, após esses procedimentos as amostras foram pesadas novamente. As folhas foram particionadas em blocos de 4 folhas e trituradas separadamente, em sequência armazenadas em frasco de polietileno hermeticamente fechado de 100mL. O extrato foi preparado a partir de uma partição do extrato metanólico da mesma. A metodologia para preparação do extrato utilizada neste experimento foi estabelecida a partir de dados obtidos junto à comunidade local que aponta o uso diário recomendado para um homem de 70 kg, que corresponde à ingestão diária de até 1000 mL da solução preparada a partir de 4 folhas secas de *S. hispida* (Euphorbiaceae). O extrato foi mantido envolto em papel alumínio para evitar possível oxidação e sob refrigeração de 8°C, inibindo assim a presença de fungos.

Veneno

O veneno bruto foi extraído de serpentes *Bothrops moojeni* e, após, foi seco em dessecador a 20°C no momento de uso foi diluído em 50µl solução salina (0,9% NaCl) (0,4mg/kg).

Animais

Foram utilizados 60 ratos (*Rattus albinus novergicus*) da linhagem Wistar, machos, adultos, pesando aproximadamente 200-300 g (n=4). Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas e alimentados com ração e água *ad libitum* em condições ambientais apropriadas. Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais CEUA/UNICAMP com parecer nº 2557-1.

Laser

Foi utilizado o Laser da marca DMC® modelo Photon Laser III, (equipamentos LTDA São Carlos – SP, Brasil), diodo que é um semicondutor com meio ativo de InGaAlP (laser vermelho) com potência de 100mW, área do feixe de 0,028cm², e comprimento de onda de λ 660nm, meio ativo de Fosfeto Índio-Gálio-Alumínio (InGaAlP) com densidade de energia de 4 joules/cm² e tempo de 40 segundos. Logo após a injeção do veneno bruto (40 µg/mL) o músculo gastrocnêmio foi irradiado, uma vez ao dia, com dosagem em joules por centímetro quadrado (J/cm²) nos períodos estipulados consecutivos com a primeira aplicação realizada logo após a injeção do veneno de *B. moojeni*. Para as sessões de irradiação, o rato foi acondicionado dentro de um tubo de plástico com uma abertura na região superior permitindo sua imobilização e posicionado para receber as sessões de irradiação, conferindo manipulação segura e a incidência do feixe de luz perpendicularmente sobre a área afetada pelo veneno. O aparelho foi colocado aproximadamente a 1 cm de distância do ferimento, sendo o mesmo procedimento para todos os animais irradiados, com irradiação controlada automaticamente pelo aparelho. O laser foi aplicado diretamente na pele tricotomizada do lado direito da saliência média do músculo gastrocnêmio. O ângulo da incidência dos raios laser foi mantido perpendicular (90°) sobre a superfície de irradiação. Foi irradiado em 3 pontos (4J) por 40 segundos.

Grupos

Os animais foram divididos em 5 grupos (n=4) por período determinado. Grupo SS: injetado com solução salina estéril 0,9 % (0,1 mL/100g de peso corporal); Grupo Vb B.m (40 µg/ml (0,4 mg/kg): injetado com solução de veneno bruto de *B. moojeni*; Grupo Vb ExTA Sh. v.g.: injetado com veneno bruto e tratado de imediato com o extrato aquoso das folhas de *S. hispida*, diariamente via gavagem; Grupo Vb ExTA Sh. i.p.: in-





jetado com veneno bruto e tratado de imediato com o extrato aquoso das folhas de *S. hispida*, diariamente via intraperitoneal na dosagem de 1ml por indivíduo; Grupo Vb Lbp: injetado com veneno bruto e tratado com laser por 40 segundos em 3 pontos (4J).

Os tempos para a eutanásia dos animais foram 3h, 3 e 7 dias. A via de inoculação do veneno foi intramuscular (i.m.) no músculo gastrocnêmico direito, enquanto que da solução salina foi intraperitoneal e do extrato aquoso da planta foi por duas vias: via gavage e intraperitoneal na dosagem de 1 ml para cada indivíduo e o laser foi irradiado no músculo gastrocnêmico direito. O peso e o consumo de ração foram medidos a cada dois dias para verificar se os animais estavam se hidratando e alimentando.

Estudos morfológicos

Ao término dos períodos de 3h, 3 e 7 dias os ratos foram eutanasiados com Zoletil® (i.p.) em dose excessiva na concentração referente ao peso do animal, ou seja, a cada (100g/0,1ml). Após a indução anestésica realizou-se uma incisão na região ventral do animal, ocasionando a exposição da estrutura interna do mesmo sendo feita a coleta de sangue por punção cardíaca. Com auxílio de tesoura curta o fígado foi retirado, pesado e medido e imerso em solução de paraformaldeído 4% a base de tampão fosfato de sódio 0,2M pH 7,4 por 24 horas, processados, incluídos em parafina, cortados em micrótomo rotativo com aproximadamente 5µm de espessura.

Os cortes histológicos do fígado foram corados através Hematoxilina e Eosina (HE), Reação do Reativo de Schiff (PAS) e Tricômico de Mason (TM), para posterior leitura de lâminas através de microscopia, com o auxílio do programa Imagemlab 3000.

Estudos Enzimáticos

Para determinar os níveis séricos de AST, ALT e FA dos grupos SS, Vb Bm., Vb ExtA Sh. v.g., Vb ExtA Sh. i.p. e Vb Lbp amostras de sangue foram coletadas por punção cardíaca diretamente em tubos com heparina. Imediatamente depois de coletadas as amostras de sangue foram centrifugadas (2000 rpm/25 min) para a separação do soro. A determinação dos níveis de AST, ALT e FA no sangue foram realizadas por meio de um procedimento Cinética-Colorimétrico. Para isso foi utilizado um "kit" Gold Analisa-Diagnóstica cujos resultados foram expressos em unidades por litro (U/L), seguindo as especificações estipuladas pelo fabricante. O equipamento utilizado para as análises foi o espectrofotômetro.

Análise estatística

As medidas das variáveis foram expressas em média \pm desvio padrão. Os dados foram expostos de

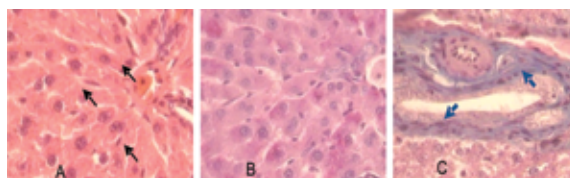
modo a se comparar as alterações enzimáticas. Para comparação entre os grupos foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) com *post hoc test* de Tukey. Consideraram-se como significantes as comparações com $p \leq 0,05$.

Resultados e Discussão

Análise Histológica

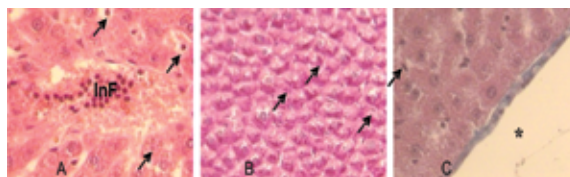
O grupo solução salina não apresentou danos em sua estrutura como mostra a figura 1. Os hepatócitos estavam com o núcleo evidente e com o citoplasma conservado. E o colágeno ao redor dos vasos com aspecto normal.

Figura 1: Imagens em microscopia de luz do grupo solução salina. (A) hepatócitos preservados (setas) (3 horas) HE/400x. B (3 dias) pouco acúmulo de glicogênio nos hepatócitos, PAS/400x. C (7 dias) colágeno ao redor dos vasos bem preservados (setas azuis), TM/400x.



No grupo veneno os danos ao órgão estavam bem evidentes como degeneração hepatocelular com vários hepatócitos comprometidos e muitos pontos de inflamação linfocitária e hepatócitos vacuolizados (Figura 2A). A arquitetura do fígado apresentava-se desorganizada, com aumento de glicogênio nos hepatócitos (figura 2B) e as fibras colágenas ao redor dos vasos eram finas e escassas (figura 2C).

Figura 2: Imagem em microscopia de luz do grupo veneno. (A) (3 horas) hepatócitos vacuolizados e células em cariólise (setas) e inflamação focal (InF), HE/400x. B) (3 dias) aumento de glicogênio nos hepatócitos (setas), PAS/400x. C) (7 dias) verifica-se o tecido de revestimento do fígado (*), TM/400x.

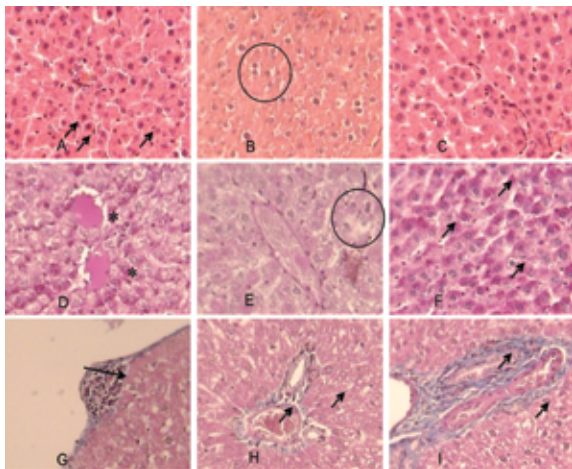


No grupo tratado com Extrato Aquoso de *S. hispida* via intraperitoneal observou-se que no período de 3 horas o órgão apresentou alguns danos, que estavam mais acentuados aos 3 dias e amenizados aos 7 dias (figura 3).



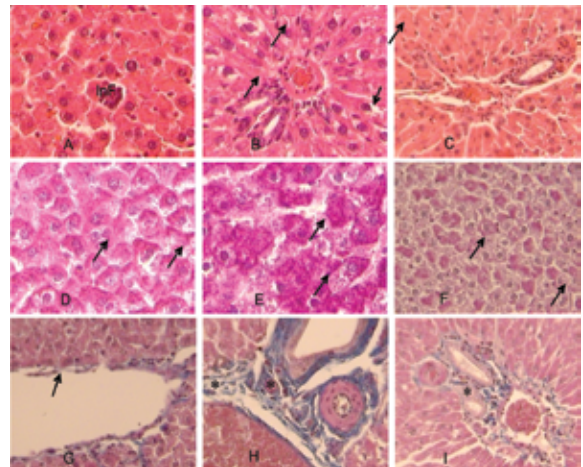


Figura 3: Imagem em microscopia de luz grupo tratado com *S. hispida*. (A) (3 horas) células de Kupffer evidentes (setas). B) (3 dias) área com degeneração citoplasmática com hepatócitos vacuolizados. C) (7 dias) órgão com hepatócitos preservados. HE/400x. D) (3 horas) deposição proteinácea (*). E) (3 dias) degeneração citoplasmática, centro lobular PAS positivo. F) (7 dias) hepatócitos acumulo de glicogênio (setas). PAS/400x. G) (3 horas) Infiltração linfocitária (seta). H) (3 dias) camada delgada de tecido conjuntivo entorno dos vasos (setas). I) (7 dias) fibras colágenas mais espessas ao redor dos vasos (setas). TM/400x.



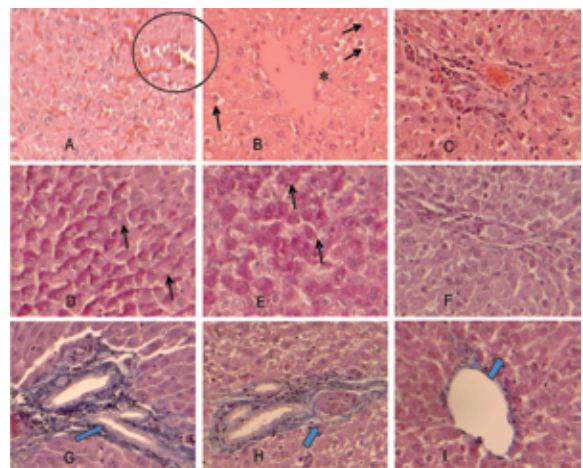
O grupo tratado com extrato aquoso de *S. hispida* via gavagem (v.g) observou-se em 3 horas, processo inflamatório linfocitário focal (InF), lesão do endotélio e aos 3 dias, algumas células estavam em degeneração, em 3 horas e 3 dias ocorreu uma pronunciada acumulação de glicogênio nos hepatócitos (figura 4D e E). Aos 7 dias observou-se poucas alterações no órgão (figura 4).

Figura 4: Imagem em microscopia de luz grupo tratado com *S. hispida*. (A) (3 horas) inflamação linfocitária focal (InF). B) (3 dias) arquitetura do fígado aparentemente normal, com alguns hepatócitos em degeneração citoplasmática (hepatócitos vacuolizados) (setas). C) (7 dias) hepatócitos com o núcleo e citoplasma bem preservados, sem anormalidades. HE/400x. Em 3 horas (D), 3 dias (E) e 7 dias (F) Acúmulo de glicogênio nos hepatócitos (setas). PAS/400x. G) (3 horas) lesão do endotélio e tecido conjuntivo em volta dos vasos com pouco colágeno (setas). Em 3 dias (H) e 7 dias (I) fibras colágenas rompidas (*). TM/400x.



No grupo tratado com o laser os danos estavam acentuados em todos os períodos do experimento com acentuada congestão vascular entre os hepatócitos (figura 5A), deposição proteica nos vasos e degeneração dos hepatócitos (figura 5B), inflamação no espaço de Disse (figura 5C), deposição de glicogênio nos hepatócitos (figura 5D, E), fibras colágenas nos vasos estavam preservadas (figura 5G, H, I).

Figura 5: Imagem em microscopia de luz grupo tratado com laser InGaAlP. A) (3 horas) acentuada congestão vascular (círculo). B) (3 dias) hepatócitos vacuolizados (setas) e deposição proteinácea(*). C) (7 dias) o órgão apresenta uma melhora no arranjo estrutural, HE/400x. 3 horas (D), 3 dias (E) podemos notar um aumento de glicogênio no órgão. Em F (7 dias) há um decréscimo desse glicogênio, PAS/400x. Em 3 horas (G), 3 dias (H) e em 7 dias (I) preservação das fibras colágenas nos vasos (setas azuis), TM/400x.





Neste trabalho, observou-se no grupo controle (SS) que o órgão apresentava arquitetura bem preservada e células em seu padrão de normalidade em todos os períodos do experimento (figura 1A, B e C). No grupo veneno o órgão estava muito lesionado, com muitos hepatócitos em cariólise, degeneração citoplasmática, excesso de glicogênio e a arquitetura do fígado estava desorganizada (figura 2A, B e C).

Entretanto nos grupos tratados com extrato aquoso esses danos foram moderados. No decorrer dos experimentos no período de 3 dias podemos notar uma melhora na arquitetura do órgão comparando-se ao grupo veneno. No período de 3 horas mesmo com o uso de extrato aquoso de *S. hispida* via intraperitoneal ou via gavagem, o órgão apresentou alguns danos (figura 3A, D e G; Figura 4A, D e G). Aos 3 dias de experimento os danos eram menos evidentes e o arranjo estrutural do órgão estava se aproximando da normalidade (figuras 3 e 4B, E e H). Ao sétimo dia do experimento a toxicidade do veneno era menos agressiva e dessa forma o órgão apresentou hepatócitos mais preservados (Figura 3 e 4C, F e I).

No grupo tratado com laser os danos no tecido hepático estavam presentes em todos os períodos do experimento, porém o colágeno dos vasos estava mostru-se preservado em todos os períodos (figura 4).

Análise enzimática

Para à análise estatística os dados foram avaliados através do teste ANOVA, com post hoc test de Tukey.

Figura 6: Níveis séricos para a enzima Aspartato Aminotransferase (AST) entre os grupos. SS: grupo salina (controle); Vb: grupo veneno; ExtShi.p.: grupo tratado com extrato aquoso de *S. hispida* via intraperitoneal; ExtShv.g.: grupo tratado com extrato aquoso *S. hispida* via gavagem; VL: grupo laser

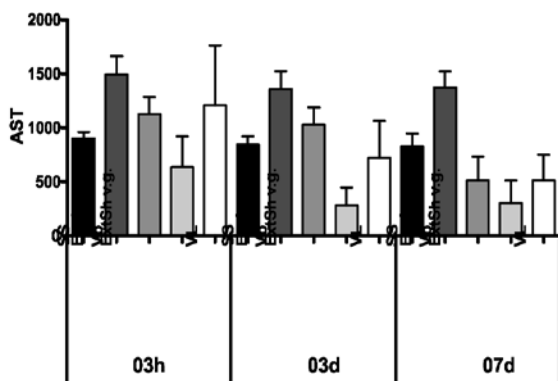


Figura 7: Níveis séricos para a enzima Alanina Aminotransferase (ALT) entre os grupos. SS: grupo salina (controle); Vb: grupo veneno; ExtShi.p.: grupo tratado com extrato aquoso de *S. hispida* via intraperitoneal; ExtShv.g.: grupo tratado com extrato aquoso *S. hispida* via gavagem; VL: grupo laser

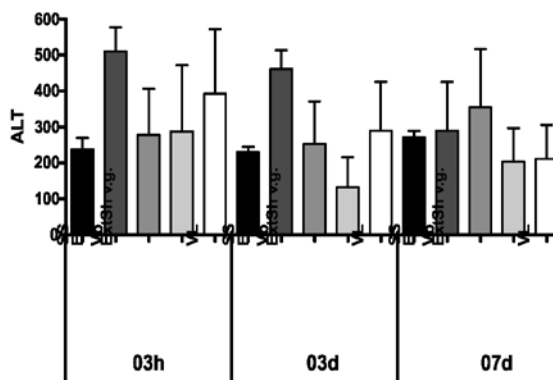
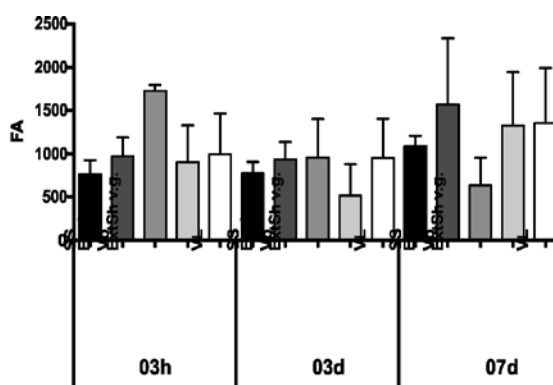


Figura 8: Níveis séricos para a enzima Fosfatase Alcalina (FA) entre grupos. SS: grupo salina (controle); Vb: grupo veneno; ExtShi.p.: grupo tratado com extrato aquoso de *S. hispida* via intraperitoneal; ExtShv.g.: grupo tratado com extrato aquoso *S. hispida* via gavagem; VL: grupo laser



Na análise intragrupos da enzima AST houve diferença significativa entre os períodos de 3h x 3dias ($p < 0,01$) e nos períodos de 3h x 7dias ($p < 0,001$) no grupo tratado com laser e na análise intergrupos não houve diferença estatística em relação a essa enzima (figura 6).

Houve diferença significativa da enzima ALT entre os períodos de 3h x 3 dias ($p < 0,01$) e 3h x 7dias ($p < 0,001$) no grupo tratado com laser na análise intragrupos, na análise intergrupos houve diferença significativa no período de 3 dias entre o grupo veneno e grupo tratado com extrato aquoso via gavagem ($p < 0,05$), e no período de 7 dias entre o grupo veneno e os grupos tratados com extrato aquoso (as duas vias) e laser ($p < 0,05$) (figura 7).





A enzima FA apresentou diferença significativa na análise intragrupos entre no grupo veneno entre os períodos de 3h x 3dias ($p<0,05$) e no período de 3h x 7dias ($p<0,05$), porém na análise intergrupos não houve diferença estatística (figura 8).

Os acidentes ofídicos constituem um sério problema médico, social e econômico no Brasil e 90% desses, são causados por espécies do gênero *Bothrops* (Farias, 1999). O veneno botrópico é constituído por uma complexa mistura de enzimas, toxinas e peptídeos, que produz um quadro patofisiológico caracterizado por alterações locais (inflamação, edema, formação de vesículas, necrose e intensa dor) e alterações sistêmicas (hemorragia, choque hipovolêmico e desordens da coagulação), que podem levar a falência renal aguda (British Herbal Pharmacopoeia, 1996; Magalhães, 2001).

O fígado é um órgão de choque e simultaneamente da resposta tóxica e do trauma agudo. Em vista disso, é possível especular que o fígado nos acidentes ofídicos deve se comportar como um órgão que responde ao trauma de maneira inespecífica (Barraviera et al., 1995; Fonseca e Barraviera, 2003).

Os danos encontrados nesse trabalho corroboram com a literatura e ocorrem devido ao efeito sistêmico das toxinas botrópicas presentes em venenos de serpentes da família Viperidae em função da ação inflamatória potente, desencadeada rapidamente após o envenenamento (Gutierrez; Lomonte, 2003) provocando alterações histopatológicas (Benvenuti, 2003). Vários estudos relacionados às proteínas presentes no veneno do gênero *Bothrops*, afirmam que as metaloproteinases e as fosfolipases A2 são as responsáveis pelo rápido aparecimento da hemorragia no local da picada e intensa mionecrose (Lucena, Mendes e Homs-Brandeburgo, 2009; Cavalcante et al., 2007).

O uso empírico de plantas como tratamento para enfermidades têm fornecido subsídios para estudos de plantas com potencial anti-ofídico. Estudos anteriores constatarem que plantas ricas em triterpenos e flavonóides atuam como agentes terapêuticos com função anti-inflamatória, anti-oxidante e protetora do sistema vascular (Conolly e Hill, 2002; Heim, Tagliaferro e Bobilya, 2002) esses compostos estão presentes na planta *S. hispida*. No estudo dos efeitos de uma pomada a base de *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) em camundongos houve diminuição do processo hemorrágico e miotóxico, com grande neutralização dos efeitos locais do veneno de *Bothrops pauloensis* (Lucena, Mendes e Homs-Brandeburgo, 2009). O estudo realizado com *Agaricus Blazei* Murrill como fitoterápico anti-ofídico apontou resultados positivos em relação aos óbitos que foram reduzidos no grupo experimental e ressalta sobre os aumentos séricos das enzimas AST e ALT no envenenamento bo-

trópico onde *A. blazei* possui ação inibitória de lesão hepática (Ferreira, Melo e Dantas – Barros, 2003).

Outro estudo realizado com a administração de extrato etanólico e aquoso do caule de *L. reticulata* demonstrou atividade hepatoprotetora significativa, o que era comparável com a silimarina droga padrão, sendo o efeito mais pronunciado com o extrato etanólico (Nema, Agarwal, Kashaw, 2011). As investigações qualitativas fitoquímicas com o extrato etanólico de *L. reticulata* também apresentaram resultado positivo para flavonóides correlacionado com propriedades antioxidantes (Hesham; Shgeru, 2002) e foi encontrado para ser útil no tratamento de danos no fígado, visto que *L. reticulata* tem atividade hepatoprotectora significativa.

A ação tóxica sobre os hepatócitos manifesta-se por alterações das enzimas hepáticas como alanina aminotransferase e a aspartato aminotransferase (Mohamed et al., 1981). O efeito sistêmico do veneno permite que a sua toxicidade chegue ao fígado, provocando danos estruturais como rompimento de hepatócitos, necrose e comprometimento das funções do órgão, esses danos foram encontrados neste estudo.

As lesões do fígado associadas a agentes químicos abrangem desde alterações bioquímicas até lesões morfológicas com danos muitas vezes irreversíveis do metabolismo ou da estrutura celular, o aumento do nível das enzimas é um dos marcadores mais sensíveis de doença hepática produzida por toxinas (Brasileiro Filho, 2004). Os níveis séricos da AST, ALT e FA foram estudados para o envenenamento de *Crotalus durissus cumarensis* apresentando resultados semelhantes aos encontrados neste trabalho (Alvarado et al., 2009).

A laserterapia atualmente tem sido avaliada como tratamento para acidentes ofídicos. Em um estudo do efeito do laser Arsenieto de Gálio (904 nm) no músculo Tibial anterior de camundongos na dose de 1,5J ou 3J, notou-se que com a dosagem de 3J houve melhora na regeneração muscular causada pela injeção da crotoxina (Gutiérrez, 2010). Há poucos estudos em relação ao tratamento da laserterapia em função do efeito sistêmico das serpentes do gênero *Bothrops*, porém os estudos realizados em função ao efeito local da picada têm mostrado efeitos positivos com a diminuição do edema, mionecrose e processo inflamatório (Barbosa et al., 2008; Dourado et al., 2003; Dourado et al., 2007; Dourado et al., 2011; Moura, 2009).

O resultado observado no grupo experimental com laser observou-se aumento aos 7 dias das fibras colágenas no fígado. Isso ocorre devido ao efeito bioquímico, bioelétrico e bioenergético do laser que interagem com o tecido provocando melhoras no tecido lesado, na cicatrização (Arruda et al., 2007; Felice, et al., 2009) e como consequência a diminuição da ação tóxica do veneno.





Conclusão

O uso da planta *S. hispida* apresentou resultados positivos em relação à ação do veneno no fígado, diminuindo os efeitos tóxicos no órgão no decorrer dos experimentos, apontando um efeito protetor da planta. Enzimaticamente esses efeitos não foram os mesmos em relação à planta, que apontou um decréscimo nos níveis séricos, porém esses efeitos foram mais significantes nos grupos tratados com o laser de baixa potência.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT); INAU (Instituto Nacional de Áreas Úmidas), Centro de Pesquisa do Pantanal (CPP); Universidade Anhanguera – Uniderp.

Referências

- Alvarado, J.N.; Colmenarez, D.; Mogollón, A.; Márquez, N.; Hernández, V. e Pérez, M. 2009- Cambios séricos en las enzimas alt, ast, fa, ck-total y ldh inducidos por veneno de *Crotalus durissus cumanensis* en ratones balb/c. *Journal Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad del Zulia*, v.19, p.408-413.
- Arruda, E. R. B.; Rodrigues, N. C.; Taciro, C. e Parizoto, N. A. 2007- Influência de diferentes comprimentos de onda da Laserterapia de baixa intensidade na regeneração tendínea do rato após tenotomia. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, v.11, p.283-288.
- Barbosa, A.M.; Villaverde, A.B.; Guimarães-Souza, L.; Ribeiro, W.; Cogo, J.C. e Zamuner, S.R. 2008- Effect of low-level laser therapy in the inflammatory response induced by *Bothrops jararacussu* snake venom. *Toxicon* v.51, n.7, p.1236-1244.
- Barraviera, B.; Coelho, K. Y.; Curi, P. R. e Meira, D. A. 1995- Liver dysfunction in patients bitten by *Crotalus Durissus terrificus* (Laurenti, 1768) snakes in Botucatu (State of Sao Paulo, Brazil). *Revista do Instituto de Medicina Tropical*, v. 17, n. 1, p. 63-69.
- Barraviera, B. e Ferreira JR, R.S. 2005- *Acidentes ofídicos*. In: Veronesi R.: Veronesi: tratado de infectologia. Atheneu, São Paulo.
- Benvenuti, L.A. 2003- *Anatomia patológica nos acidentes por animais peçonhentos*. In: Cardoso, J.L.C.; França, F.O.S.; Wen, F.H.; Málaque, C.M.S.; Junior, V.H. (Org.). *Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. Savier, São Paulo, p.347-355.
- Brasileiro Filho, G. 2004- *Patologia Geral*. 3ª Ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Braud, S.; Bom, C. e Wisner, A. 2000- A Snake venom proteins acting on hemostasis. *Biochimie*, v.82, p.851-859.
- British Herbal Pharmacopeia. , 1996 - 4.ed., Bournemouth: British Herbal Medicine Association.
- Cavalcante, W. L. G.; Campos, T. O.; Pai-Silva, M. O.; Pereira, P. S.; Oliveira, C. Z.; Soares, A. M. e Gallacci, M. 2007- Neutralization of snake phospholipase A2 toxins by aqueous extract of *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae) in mouse neuromuscular preparation. *Journal of Ethnopharmacology*, v.112, p.490 -497.
- Connolly, J. D. e Hill, R. A. 2002- Triterpenoids. *Natural Products Report*, v.19, p.494-513.
- Dallan L. A.O. e Oliveira S.A. 2000- Cirurgia de revascularização transmiocárdica a laser de CO2. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, v.15, p.89-104.
- Dourado, D.M.; Favero, S.; Baranauskas, V. e Cruz-Höfling, M.A. 2003- Effects of the Ga-As laser irradiation on myonecrosis caused by *Bothrops moojeni* snake venom. *Lasers in Surgery and Medicine*, v.33, p.352-357.
- Dourado, D.M.; Matias, R.; Almeida, M.F.; De Paula, K.R.; Vieira, R.P.; Oliveira, L.V.F. e Carvalho, P.T.C. 2007- The effects of low-level laser on muscle damage caused by *Bothrops neuwiedi* venom. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, v.14, p. 423-434.
- Dourado, D.M.; Fávero, S.; Matias, R.; Carvalho, P.D.E.T. e Da Cruz-Höfling, M.A. 2011- Low level laser therapy promotes vascular endothelial growth factor receptor-1 expression in endothelial and nonendothelial cells of mice gastrocnemius exposed to snake venom. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, v.87, p. 418-26.
- Farias, M.R. 1999- Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. (coord.). *Farmacognosia - da planta ao medicamento*, Ed. Universidade/UFRGS / Ed. da UFSC, p.197-220, Porto Alegre –Florianópolis.
- Felice, T. D.; Pinheiro, A. R.; Menchik, E. D. S.; Silva, A. C. D.; Souza, L. S.; Caires, C.S.A.; Abel, A.; Bartmeyer, C.G.; Oliveira, J.G.; Assis, T.B.; Silva, L.A.; Lopes, T.F.; Felipe, L.A. e Pinheiro, A.R. 2009- Utilização do laser de baixa potência na cicatrização de feridas. *Interbio*. v.3(2) p.42-52.





- Ferreira, K. M.; Melo, M. M. e Dantas-Barros, A. M. 2003- Tratamento tópico de coelhos com *Agaricus blazei* Murril após envenenamento botrópico experimental. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.13, p.77-80.
- Fonseca, M. G e Barraviera, B. 2003- Reação inflamatória aguda no envenenamento ofídico avaliado através dos níveis séricos de proteína C reativa e mucoproteína. *Revista Hispeci & Lema*, v.7, p. 42-44, 2003.
- Gutiérrez, J. M. e Lomonte, B. 1989- Local tissue damage induced by *Bothrops* snake venoms: A Review. *Memórias do Instituto Butantan*, v.51, p. 211-223.
- Gutiérrez, J. M. e Lomonte, B. 2003- Efectos locales en el envenenamiento ofídico en América latina, p.310-323, In: Cardoso, J. L. C.; França, F. O. S. e Wen, F. H. *Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. Savier, São Paulo.
- Gutiérrez, R. M. S. 2010- *Efeito da irradiação do laser Arseneto de Gálio (GaAs; 904 nm) na regeneração de músculos esqueléticos de camundongos*. Dissertação de Mestrado. Universidade Cidade De São Paulo - UNICID, São Paulo.
- Hesham R. E. e Shgeru N., 2002 - Chemistry of bioflavonoids. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*; v.36, p.191-194.
- Heim, K. E.; Tagliaferro, A. R. e Bobilya, D. J. 2002- Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v.13, p.572- 584.
- Honda, N. K.; Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; Conceição, C. A. Estudo químico de plantas de Mato Grosso do Sul I: triagem fitoquímica. *Revista Científica e Cultural UFMS*, v. 5, p. 37-46, 1990.
- Joly, A. B. 1966- *Botânica: Introdução à taxonomia vegetal*, Cia Editora Nacional, 634p. (Ciências Puras, v.4). São Paulo.
- Kaneko, J. J. 1989- *Clinical biochemistry of domestic animals*. Academic, San Diego.
- Lucena, M. N.; Mendes, M. M. e Homs-Brandeburgo, M. I. 2009- Avaliação da estabilidade da pomada à base de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Conville e sua eficácia na neutralização dos efeitos locais induzidos pela peçonha de *Bothrops pauloensis*. *Horizonte Científico*. v.3, n.1, p.1-29.
- Magalhães, P. M., 2001- O que é qualidade pós-colheita em plantas medicinais? *Agroecologia Hoje*, Botucatu, n.6, p. 22-23.
- Mohamed, A. H.; Fouad, S.; El Aasar, S.; Salem, A. M.; Abdel-Aal, A.; Hassan, A. Zahran, F.; Abbas, N. 1981- Effects of several snake venoms on serum and tissue transaminases, alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase. *Toxicon*, v.19, p.605-609.
- Moura, K. M. B. 2009- Ação do veneno de *Bothrops leucurus* e da radiação laser. UNIVAP São José dos Campos.
- Nema, A. K.; Abhinav, A. e Varsha, K. 2011- Hepatoprotective activity of *Leptadenia reticulata* stems against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, v.43, n.3, p. 254-257.
- Pinho, F. M.; Pereira, I. D. 2001- Ofidismo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.47, n.1, p.24-29.
- Pott, A. e Pott, V. J. 1994- *Plantas do Pantanal*. Corumbá: EMBRAPA Pantanal. 1ª Edição. Mato Grosso do Sul.
- Rocha, M. M. T. e Furtado, M. de F. D. 2007- Análise das atividades biológicas dos venenos de *Philodryas olfersii* (Lichtenstein) e *P. patagoniensis* (Girard) (Serpentes, Colubridae). *Revista Brasileira de Zoologia*, v.24, p.410-418.
- Schaffner, J. A. e Schaffner, F. 1969- Avaliação das condições do fígado. In Henry, R.J. *Bioquímica*, Ed. Jims, Barcelona.
- Tomas, M. A.; Tomas, W. M. e Rodrigues, F.H.G. 2010- Importância da *Sebastiania hispida* para o Veadocampeiro, *Ozotoceros bezoarticus*, em períodos de seca no Pantanal. In: 5º Simpósio sobre recursos naturais e sócio econômicos do Pantanal, Corumbá.

Recebido em março de 2012. Aceito em outubro de 2012



Canavalia ensiformis (L.) DC (Fabaceae)

Raquel Elisa da Silva López

Laboratório de Química de Produtos Naturais, Instituto de Tecnologia de Fármacos, FIOCRUZ, Avenida Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

***Correspondência:** Email: rlopez@far.fiocruz.br

Palavras chave:

Canavalia ensiformis, feijão-de-porco, constituintes químicos, efeitos farmacológicos.

Keywords:

Canavalia ensiformis, jack bean, chemical constituents, pharmacological effects.

Resumo

A *Canavalia ensiformis* é uma leguminosa com ampla distribuição tropical. É bastante utilizada em agricultura como cobertura verde para enriquecer o solo de nutrientes. Devido ao seu elevado valor nutricional suas sementes são empregadas na alimentação do gado e suas folhas na alimentação humana. Ela é bastante resistente às variações das condições ambientais, insetos e microorganismos. Seus principais componentes biologicamente ativos são proteínas, peptídeos, enzimas ou derivados de aminoácidos e dentre os quais é importante chamar a atenção para concanavalina A, urease, canatoxina, jaburetox, serino-proteases e L-canavanina / L-canalina. Estes compostos apresentam importantes funções bioquímicas e suas atividades biológicas têm sido objeto de intensas investigações. Além disso, estes principais componentes purificados de sementes de *C. ensiformis* exercem importantes efeitos farmacológicos, auxiliando assim na compreensão da fisiologia dos organismos, como também no tratamento de diversas patologias.

Abstract

Canavalia ensiformis is a widely distributed tropical legume. It is extensively used in agriculture as a green cover for the nutritional enrichment of soils. Due to the high nutritional values the seeds are used to feed cattle and the leaves are food for humans. It is quite resistant to changes in environmental conditions, insects and microorganisms. The major compounds of *C. ensiformis* are biologically active proteins, peptides, enzymes or amino acid derivatives. Among these compounds it is important to mention concanavalin A, ureases, canatoxin, jaburetox, serine proteases, glycosidases and L-canavanina/L-canalina. These compounds play important biochemical roles in the plant and, their activities have been the subject of intense investigations. In addition, these major compounds extracted from seeds of *C. ensiformis* have important pharmacological effects, thereby aiding in the understanding of physiology of organisms and in the treatment of various pathologies.



Introdução

A *Canavalia ensiformis* (L.) DC, conhecida como feijão-de-porco ou “jack bean” em inglês, é uma planta arbustiva, que pertence à família Fabaceae. O gênero *Canavalia* Adans por sua vez, compreende cerca de 70 a 75 espécies de plantas nativas de várias regiões do Novo Mundo. A *C. ensiformis* é de origem centro-americana, bastante cultivada em regiões tropicais e subtropicais de todo o mundo. É encontrada em estado silvestre nas Antilhas e nas zonas africanas e asiáticas. É uma leguminosa anual ou bianual, herbácea, muito rústica, rasteira, apresentando um crescimento ereto e determinado de início lento podendo atingir 1,2 m de altura e é amplamente cultivada nos países tropicais como cobertura verde. Suas folhas são alternadas, trifolioladas com folíolos grandes elíptico-ovais, de cor verde-escura brilhante, com nervuras bem salientes. Suas inflorescências são axilares em racemos grandes e suas flores são grandes, com corola de cor violácea ou roxa. Suas vagens são achatadas, largas e compridas, coriácea, bivalvas com estrias longitudinais e possui de 4 a 18 sementes. Estas sementes são grandes, de forma arredondada-ovalada, de cor branca ou rosada com hilo oblongo de cor parda, rodeado de uma zona de cor castanha, com uma lingüeta de cor branca (Rodrigues, 2004).

Esta espécie é resistente às altas temperaturas e à seca, mas não suporta as geadas e é tolerante ao sombreamento parcial. Desenvolve-se bem em solos ácidos e adapta-se praticamente a todos os tipos de solos (argilosos, arenosos), inclusive aqueles pobres em fósforo. A planta é excepcionalmente resistente ao ataque de insetos, esta resistência é atribuída à presença de metabólitos secundários, como a canavanina (Rosenthal e Dahlgren, 1986) e às uréases e seus metabólitos (Stanisçuaski e Carlini, 2012). A *C. ensiformis* é também utilizada como adubação verde e no controle à erosão. O seu plantio pode ser solteiro ou consorciado com milho, café, citrus e outras culturas. É uma planta que cobre bem o solo e apresenta importante efeito alelopático às invasoras, atuando eficientemente no controle de ervas daninhas como a tiririca (*Cyperus rotundus*). Tem convivido, sem maiores problemas, com a presença de viroses. É hospedeira da mosca-branca (*Bemisia tabaci*), transmissora do vírus do mosaico dourado do feijoeiro e de outras viroses do feijoeiro comum Wutke e colaboradores, (2007).

Desde as épocas pré-colombianas a *C. ensiformis* foi cultivada como alimento humano e de animais domésticos. Nos dias atuais também é considerada comestível: suas folhas são usadas como verdura, e suas sementes são cozidas como feijão comum, embora tenham que passar por tratamento prévio para eliminar as várias toxinas da planta. Seu valor nutricional é muito grande, pois possui cerca de 300g de proteínas

e 600g de carboidratos por quilo de semente, além de possuir excelentes características agrônômicas (Udedibie e Carlini, 1998).

Figura 1 – *Canavalia ensiformis*. Nota-se que a *Canavalia ensiformis* com folhas grandes e oblongas e inflorescências de coloração roxa encontra-se intercalada com outras plantas (Foto cedida por Valério Francisco Morelli Amaral).



Principais substâncias isoladas

Estudos fitoquímicos demonstraram a presença de diversas biomoléculas derivadas do metabolismo secundário ou especial, particularmente em folhas e sementes de *C. ensiformis*, como os polifenóis, taninos condensados, fitatos (Agbede e Aletor, 2005), flavonóides como demetilpterocarpanos (Lampard, 1974), alcalóides, glicosídeos cianogênicos, saponinas e terpenóides (Udedibie e Carlini, 1998). Além disso, várias outras substâncias do metabolismo primário foram também isoladas, purificadas e dentre elas os mais diversos tipos de carboidratos, especialmente as hemiceluloses e heteropolissacarídeos (Ghali, Youssef e Abdel Mobdy, 1974) e lipídeos com ácidos graxos de cadeia longa (Sridhar e Seena, 2006). Contudo, o que sempre chamou a atenção dos estudiosos de *C. ensiformis*, foi o expressivo conteúdo de proteínas e seus derivados em seus órgãos, e a grande diversidade de suas respectivas funções. Enzimas, glicoproteínas, polipeptídeos e compostos provenientes do metabolismo de aminoácidos são os mais importantes componentes da *C. ensiformis*. Tais moléculas têm sido extensivamente estudadas e dentre elas podemos destacar a concanavalina A, ureases, canotoxina, jабuretox-2Ec, proteases, N-glicanases, α -manosidase e L-canavanina / L-canalina. Este trabalho tem como objetivo comentar sobre as principais características químicas destas substâncias e também de suas propriedades farmacológicas.





Concavalina A

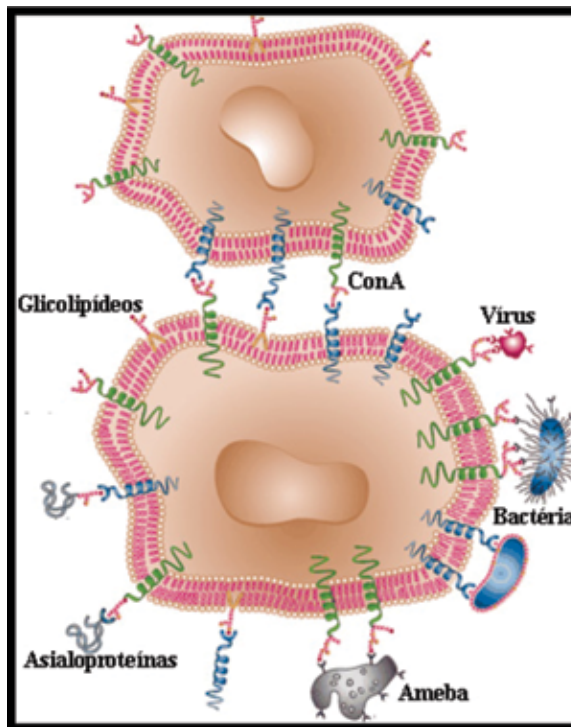
A concanavalina A (ConA) é a substância mais conhecida e estudada de *C. ensiformis* e, é também uma das proteínas mais investigadas da natureza. É uma glicoproteína de 110 kDa formada por quatro subunidades idênticas de 27 kDa unidas por pontes de hidrogênio e eletrostáticas Kanellopoulos e colaboradores, (1996). Foi a primeira hemaglutinina ou lectina de planta isolada e também a primeira lectina comercializada. É amplamente usada para caracterizar glicoproteínas e outros compostos glicosilados na superfície de células, para purificar macromoléculas contendo açúcares por cromatografia de afinidade (Saleemuddin e Qayyum, 1991), bem como para estudar a regulação da resposta imune celular (Trowbridge, 1973). É importante lembrar que as lectinas são glicoproteínas que interagem de modo muito específico com carboidratos na superfície de células e a ConA é capaz de se ligar à resíduos de açúcares internos e não reduzidos de α -D-manose, metil- α -D-manose, α -D-glicose e metil- α -D-glicose. Inicialmente foi observado que esta lectina precipitava glicogênio, mucoproteínas, eritrócitos de certas espécies de animais, emulsões glicolípídicas, grânulos de amido, leveduras e determinadas bactérias (Sumner e Howell, 1936). Foi também capaz de promover a aglutinação de células leucêmicas, transformadas por vírus, por carcinógenos químicos e por irradiação X, mas não aglutinava células normais usadas como controle (Inbar e Sachs, 1969). É muito conhecida por sua grande capacidade mitogênica estimulando assim, distintas populações de células T e B, especialmente de linfócitos T-supressores (Trowbridge, 1973). Foi também observado que a conA ligava-se a glicoproteínas e glicolípídeos da superfície de muitas células incluindo leucócitos, queratinócitos, hepatócitos e um grande número de linhagens celulares transformadas e não transformas Ballerstadt e colaboradores, (2006).

Pela grande capacidade e especificidade de ligação a resíduos de carboidratos na superfície das células a ConA media importantes efeitos farmacológicos. Ela induz morte de linhagens de células cancerosas direcionando-as para a apoptose ou para autofagia, inibe a angiogênese de tumores e, além disso estudos in vivo demonstraram que esta lectina também pode levar as células tumorais à morte por estimulação da resposta imune celular tumoricida Li e colaboradores, (2011). Em modelo experimental de hepatoma, foi observado que a ConA ativou a infiltração de linfócitos no fígado, matando as células tumorais e inibindo a formação do nódulo tumoral. Após a destruição da célula cancerosa e ativação dos linfócitos, a imunidade de memória foi estabelecida Lei e Chang, (2009).

A ConA foi utilizada em muitos ensaios pré-clínicos e mostrou-se bastante eficaz como indutora de morte de uma enormidade de células tumorais *in vitro*,

mas ensaios in vivo com camundongos e hamsters demonstraram importante hepatotoxicidade da ConA, com formação aumentada de radicais livres do oxigênio Miyagi e colaboradores, (2004). A modificação da estrutura da ConA com o objetivo de reduzir a toxicidade sem alterar a porção ativa da proteína e/ou a utilização de fragmentos peptídicos provenientes da hidrólise desta glicoproteína são estratégias que tem sido utilizadas nos novos ensaios clínicos. Resultados promissores, que incluíram a significativa diminuição da massa tumoral, o aumento da sobrevida e cura de animais de experimentação já foram obtidos Li e colaboradores, (2011). Portanto, a elucidação do mecanismo molecular da ConA na indução da morte de células tumorais abriu uma nova perspectiva para o desenvolvimento de novos agentes anticâncer baseados em produtos naturais.

Figura 2 – Representação esquemática da interação ConA. Sua porção protéica em α -hélice está representada em verde e em vermelho seus carboidratos. Ela reconhece com grande especificidade determinados açúcares na superfície de vários tipos celulares. Liga-se a a glicoproteínas, como as asialoglico-proteínas e glicolípídeos e serve também como sítio de ligação para moléculas biologicamente ativas (Sharon e Lis, 2004).



Ureases

Em plantas, a hidrólise da ureia é de fundamental importância para o metabolismo, pois é o principal com-





posto nitrogenado de transporte e de estocagem de nitrogênio. Portanto, a função primária das ureases é permitir que as plantas utilizam a ureia como fonte de nitrogênio para a síntese de aminoácidos, proteínas, bases nitrogenadas, ácidos nucleicos e demais compostos nitrogenados e também na utilização da reserva protéica das sementes durante a germinação. Além disso, a amônia proveniente da hidrólise da ureia tem efeitos tóxicos contra microorganismos, insetos e predadores, constituindo assim um mecanismo adicional de proteção da planta (Witte, 2011). Por outro lado, a ureia é um dos fertilizantes nitrogenados mais usados no mundo, e a grande atividade das ureases de planta infelizmente acarreta um importante problema econômico e ambiental pela liberação de quantidades anormais de amônia na atmosfera (Sirko e Brodzik, 2000).

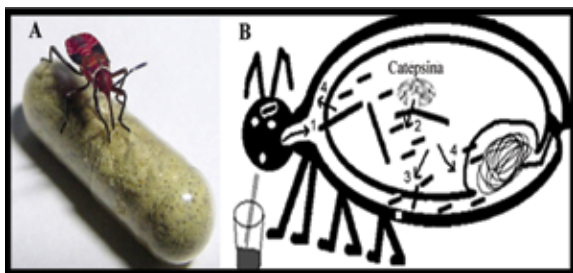
A urease (EC 3.5.1.5; ureia amidohidrolase) é uma níquel-enzima que catalisa a hidrólise da ureia em duas moléculas de amônia e uma de dióxido de carbono. São encontradas em todos os organismos vivos desde mamíferos até bactérias, mas são abundantes em plantas, particularmente nas espécies das famílias Leguminosae e Cucurbitaceae (Hogan, Swift e Done, 1983). Muitas espécies de leguminosas têm altos níveis de ureases em suas sementes, e dentre as proteínas extraídas de *C. ensiformis* (peso seco) pelo menos 0.15% corresponde ao conteúdo desta enzima (Polacco e Sparks, 1982). Bioquimicamente, a urease de *C. ensiformis* é a enzima mais estudada e melhor caracterizada dentre todas as ureases já descritas e foi a primeira enzima a ser cristalizada. A cristalização da urease de *C. ensiformis* rendeu a James Sumner (1887-1955) da Universidade de Cornell, o prêmio Nobel de Química em 1946 e representou uma contribuição fundamental para a enzimologia moderna, pois revelou a natureza protéica das enzimas (Follmer, 2008). Em *C. ensiformis* três isoformas da urease foram descritas: 1) A *jack bean* urease do tipo I (JBURE-I), que foi a primeira enzima descrita. É a principal e a mais abundante dentre as ureases; 2) A canatoxina, que é a isoforma neurotóxica e possui cerca de 30% da atividade ureolítica da JBURE-I e a 3) A *jack bean* urease do tipo II (JBURE-II), a menor das ureases com 78 kDa e também a menos conhecida, pois foi descrita muito recentemente Mulinari e colaboradores, (2011).

A JBURE-I existe predominantemente como um homotrímero que pode se associar formando hexâmeros de subunidades idênticas de 90 kDa contendo dois átomos de níquel por subunidade protéica. A sequência de aminoácidos da JBURE-I é estreitamente relacionada a sequências de todas as ureases bacterianas sugerindo uma origem evolucionária comum, embora as ureases de bactérias não apresentem o

conhecido efeito inseticida das ureases de *C. ensiformis* (Follmer, 2008). A canatoxina é a isoforma muito tóxica da urease. Ela é capaz de provocar convulsões e morte em animais de experimentação quando injetados intraperitonealmente. Ao contrário da JBURE-I, a canatoxina é uma proteína dimérica com subunidades idênticas de 95 kDa (Carlini e Guimarães, 1981). Além de exibirem as mesmas funções, as ureases de *C. ensiformis* apresentam importante homologia entre suas sequências de aminoácidos e de suas estruturas 3D. Toda esta semelhança se deve ao fato de que elas derivam de sequências gênicas em comum, possivelmente de um rearranjo ou transposição de fragmentos gênicos semelhantes (Demartini, Carlini e Thelen, 2011). A ativação do efeito tóxico ou inseticida de JBURE-I e da canatoxina se dá através da hidrólise de uma ligação peptídica sensível a cisteíno-proteases do tipo catepsina no trato digestivo de determinados insetos. Desta hidrólise, é liberado um peptídeo de aproximadamente 10 kDa proveniente das enzimas nativas. Este peptídeo, denominado de Jaburetox-2Ec, exibe potente atividade inseticida contra diversos hemípteros, dípteros e coleópteros, incluindo aqueles resistentes a ureases. Insetos que utilizam proteases digestivas do tipo serino-proteases como a tripsina e quimiotripsina, clivam a urease de modo distinto da catepsina e não formam o Jaburetox-2Ec e consequentemente estes insetos não são afetados pela atividade inseticida destas enzimas (Stanisçuaski e Carlini, 2012). As ureases de *C. ensiformis* e seus derivados peptídicos com atividade inseticida definitivamente apresentam grande potencial de aplicação para o desenvolvimento de estratégias alternativas na proteção de culturas comercialmente relevantes contra insetos e pestes.

Figura 2 – A) *Dysdercus peruvianus* (besouro do algodão) no bioensaio, onde este inseto se alimenta de sementes artificiais que consiste de cápsulas de gelatina preenchidas com cotilédones de algodão pulverizado e misturado com a principal isoforma da urease de *C. ensiformis* (JBURE-I) a 0.05 % que causou 100% de mortalidade das ninfas de *D. peruvianus* em 2 semanas de tratamento. **B)** Representação esquemática de *D. peruvianus* ingerindo uma solução contendo urease. O fragmento de ~10kDa (Jaburetox-2Ec) liberado da clivagem proteolítica da JBURE-I por uma cisteíno-protease do tipo catepsina no intestino médio do inseto. O Jaburetox-2Ec circula na hemolinfa alcançando outros tecidos como os túbulos de Malpighi e o sistema nervoso central, matando o inseto por inibição da diurese mediada por serotonina, bem como por contração intensa de diversos órgãos como músculos, coração, artérias e glândulas salivares (Stanisçuaski e Carlini, 2012). Ambas as imagens foram obtidas de <http://www6.ufrgs.br/laprottox/en>





A principal isoforma da urease de *C. ensiformis*, JBURE-I, também foi capaz de inibir o crescimento vegetativo e a germinação de diversas espécies de fungos filamentosos fitopatogênicos como *Rhizoctonia solani*, *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Trichoderma sp.*, *Trichoderma pseudokoningii*, *Trichoderma viride*, *Penicillium sp.*, *Colletotrichum musae*, *Curvularia lunata*, *Penicillium herquei*, *Colletotrichum gloeosporioides* e *Aspergillus glaucus* em concentrações nM. É importante chamar a atenção que esta enzima constitui uma importante estratégia de defesa da *C. ensiformis* contra predadores e patógenos durante as fases iniciais de germinação e crescimento da planta e esta atividade tóxica não se relaciona com a atividade enzimática sobre a ureia, ou seja, é uma enzima multifuncional que possui diferentes domínios com atividades biológicas diversas Becker-Ritt e colaboradores, (2007).

Além das atividades ureolítica, inseticida e fungicida, as ureases de *C. ensiformis* desempenham outras funções biológicas. Como a JBURE-II foi recentemente descrita, as ações farmacológicas desta isoforma ainda não foram descritas, ao contrário para as isoformas JBURE-I e canatoxina. A canatoxina quando administrada intraperitonealmente foi capaz de induzir dificuldade respiratória, convulsão e morte em ratos e, em doses sub convulsivantes estimulou a liberação de gonadotropinas e insulina na corrente sanguínea, promoveu efeitos pro-inflamatórios, bradicardia e hipotensão. *In vitro*, a canatoxina também se mostrou um potente secretagogo em diversos sistemas celulares isolados e em doses nanomolares, induziu a secreção e agregação plaquetária, secreção de dopamina e serotonina de sinaptossomas de cérebros de ratos, liberação de histamina de mastócitos e secreção de insulina de ilhotas de Langerhans isoladas. A maioria destes efeitos envolveu a ativação do metabolismo do ácido araquidônico principalmente da via das lipoxigenases (Olivera-Severo, Wassermann e Carlini, 2006). Apesar dos importantes efeitos farmacológicos da canatoxina *in vitro* e em animais de experimentação, ainda não foram reportados estudos clínicos em humanos utilizando esta enzima. Já, as atividades ureolítica e inseticida destas ureases têm sido exploradas com muito sucesso em agricultura, reforçando assim, a importância da *C. ensiformis* como fonte de produtos bioativos.

Enzimas proteolíticas e seus inibidores

As proteases ou peptidases (E.C. 3.4) são enzimas que hidrolisam ligações peptídicas em proteínas ou peptídeos. Estas enzimas mediam e regulam processos essenciais para a manutenção da vida e morte de um organismo, como por exemplo, digestão e assimilação das moléculas alimentares, degradação de proteínas nos lisossomos e nos proteasomas, cascatas de coagulação, fibrinólise, complemento e as de sinalização intracelular, degradação de moléculas da matriz extracelular, apoptose e ativação de hormônios dentre outras funções (Silva-Lopez, 2010). Estas enzimas estão presentes em todos os organismos vivos e em todas as suas organelas e são adaptadas às condições ambientais onde atuam e por isso, são moléculas muito diversificadas e são classificadas em 5 principais classes e distribuídas em clãs e famílias de acordo com suas sequências de aminoácidos e mecanismo de ação (Rawlings, Barrett e Bateman, 2012). Diversas classes de proteases já foram descritas em sementes de leguminosas e são importantes em qualquer fase do desenvolvimento das plantas (Pacheco e Silva-López, 2012). Em *C. ensiformis*, a atividade proteolítica só foi estudada em sementes quiescentes e em nenhuma outra espécie do gênero *Canavalia*. Foram isoladas, purificadas e caracterizadas cineticamente três enzimas: 1) Uma asparaginil endopeptidase de 37 kDa com características de cisteíno-proteases responsável pelo processamento e maturação da concanavalina A Abe e colaboradores, (1993); 2) Uma serino-protease do tipo tripsina com peso molecular 41kDa, apresentando uma ótima resistência a 60°C, atividade máxima em pH 9,0, inibição por inibidores de quimiotripsina e atividade importantemente modulada por íons Oshikawa e colaboradores, (2000) e 3) Uma outra serino-protease com características cinéticas e bioquímicas distintas das proteases descritas anteriormente, mas apresentando massa molecular de 28 kDa. Esta última protease demonstrou importante similaridade de sequência primária com as metalo-enzimas e proteínas ligadoras de cálcio, que são propriedades também da sedolisin, uma família especial de serino-proteases ainda não descrita em plantas. Estudos cinéticos demonstraram que esta enzima pertence à família das tripsinas (Demartini, Wlodawer e Carlini, 2007). Embora as funções destas duas últimas proteases ainda não tenham sido esclarecidas, a grande atividade enzimática e a importante resistência a altas temperaturas das mesmas, chamam a atenção para as importantes funções metabólicas destas enzimas na fisiologia da *C. ensiformis* e também para o grande potencial de aplicabilidade destas proteases de *C. ensiformis*.

Os inibidores de proteases controlam a atividade das enzimas proteolíticas e se sua atividade não for estritamente controlada, estas enzimas podem digerir o conteúdo protéico de células e tecidos, gerando im-





portantes danos que pode levar o organismo à morte. Os inibidores de ocorrência natural são peptídeos de tamanho variável e classificados de acordo com o tipo de proteases que inibem e sua sequência de aminoácidos (Silva-López, 2009). Os inibidores de serino-proteases, principalmente os de tripsina, são abundantes da natureza e particularmente em plantas das famílias Leguminosae e Gramineae (Losso, 2008). Tais inibidores aumentam a resistência da planta a parasitos, insetos, larvas, microorganismos e pragas. O papel destes inibidores nas interações planta-microorganismo ainda não está muito claro, mas considera-se que atuam retardando a proteólise das paredes celulares e de proteínas da membrana, reduzindo a desorganização celular e dificultando a atuação de patógenos. São expressos geralmente nas sementes e grãos e seus papéis fisiológicos incluem a regulação da atividade das proteases endógenas, imobilização das proteínas de reserva, proteção contra as enzimas proteolíticas de parasitos e insetos (Silva-López, 2009). Diversas pesquisas estão sendo conduzidas com o objetivo de avaliar os efeitos dos inibidores de serino-proteases de plantas no tratamento de diversas patologias humanas. Um notável exemplo são os inibidores de tripsina da soja (*Glycine max*) que estão em estudos clínicos de fase II para o tratamento de adenocarcinoma de mama (Clemente e Domoney, 2006). De sementes de *C. lineata* foram purificados três inibidores de serino-proteases: Um inibidor de subtilisina de 6,5k Da, apresentando excelente estabilidade em valores extremos de pH e temperatura que demonstrou alta homologia com inibidor I da batata Katayama e colaboradores, (1994) e dois inibidores do tipo Kunitz de 22 kDa Terada e colaboradores, (1994). Já em *C. gladiata* três inibidores de serino-proteases da família Bowman Birk foram purificados com importante atividade contra células leucêmicas Park e colaboradores, (2000). Embora ainda não tenha sido descrita nenhuma atividade de inibidores de proteases em *C. ensiformis* é importante chamar a atenção para esta classe de substâncias que desempenham importantes funções biológicas e são, sem dúvida, potenciais agentes quimioterápicos para o tratamento de uma grande diversidade de doenças.

Glicosidases

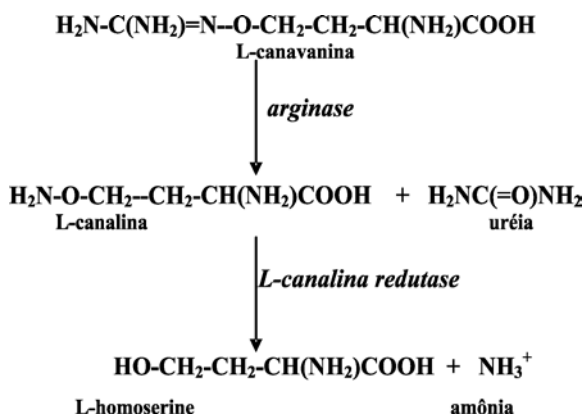
A atividade das glicosidases, enzimas que participam da síntese e degradação de polissacarídeos e de glicoproteínas, é bastante alta em *C. ensiformis*. Exemplo disso é a atividade da N-glicanase (EC 3.5.1.52) que catalisa a remoção de oligossacarídeos no complexo de Golgi durante o processamento pós-traducional da concanavalina A (Sheldon, Keen e Bowles, 1998). Outro exemplo são as α -manosídeses ou manohidrolase (E.C. 3.2.1.24), que em *C. ensiformis* estão envolvidas na via de glicosilação de proteínas e catalizam a hidrólise de ligações glicosídicas que envolvem resíduos terminais de manoses em mananas.

Esta manosídesase é uma enzima glicosilada, composta por duas subunidades protéicas de massas moleculares de 44 e 66 kDa, formando um tetrâmero de aproximadamente 220 kDa. Foi observado que esta enzima estimula a proliferação de linfócito B de camundongos (Einhoff e Rüdiger, 1998) e inibe a formação de nódulos multicelulares em células de cultura de adenocarcinoma de mama exibindo assim, um discreto efeito anticâncer Arcaro e colaboradores, (2004).

L-canavanina/L-canalina

Ao contrário dos outros componentes de *C. ensiformis* descritos nesta revisão, que são proteínas ou peptídeos, a L-canavanina ou ácido 2-amino-4-(guanidino oxil) butírico, é um aminoácido não-protéico, análogo estrutural da arginina e encontrado em membros da família Leguminosae. A L-canavanina é estocada nas sementes e pode perfazer mais de 10% do peso seco da semente e de 90% do nitrogênio alocado na forma de aminoácidos livres e é hidrolisada pela arginase (E.C. 3.5.3.1) para formar L-canalina. É importante ressaltar que as ureases e as arginases são universalmente distribuídas em legumes acumuladores de L-canavanina / L-canalina como na *C. ensiformis* (Rosenthal, 1992).

Figura 4– Metabolismo da L-canavanina e L-canalina (Rosenthal, 1992).



A canalina é um produto natural muito tóxico com propriedades inseticida sobre larvas e insetos adultos de diversos insetos, induzindo efeitos neurotóxicos irreversíveis. Sua toxicidade resulta da reatividade com grupos carbonílicos de aldeídos ou de certos cetoácidos para formar oximas. Foi observado que a L-canalina reage com a ligação piridoxal fosfato das enzimas que ligam a vitamina B6 e com as transaminases da ornitina, como: ornitina-oxo aminotransferase e L-ornitina:2-oxo aminotransferase, inibindo significativamente a atividade de todas estas enzimas (Melangeli, Rosenthal e Dalman, 1997). Assim como a canalina, a canavanina possui efeito inseticida, ademais, é potente repelente devido ao seu sabor e o sabor





dos alimentos para todos os animais é um importante fator para detectar e evitar a ingestão de moléculas tóxicas Mitri e colaboradores, (2009). Além disso, vale ressaltar que estudos demonstraram os efeitos tóxicos da L-canavanina e seu metabólito, L-canalina, sobre células tumorais, chamando a atenção para o papel anti-câncer destas substâncias. O importante é que o efeito tóxico da canavanina sobre as células cancerosas não foi devido à conversão de seu metabólito e sim ao efeito pro-apoptótico que induz nestes tipos celulares (Vynnytska e colaboradores, 2011). Além disso, foi reportado que a L-canavanina melhora o quadro fisiológico de septicemia, que é um estado sistêmico inflamatório caracterizado pela disfunção da musculatura lisa vascular levando a hipotensão, inadequada perfusão tecidual, falência múltipla dos órgãos, produção exagerada de radicais livres do oxigênio e consumo de anti-oxidantes endógenos com inibição de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GSH-Px) e morte. A sepsis também resulta de um aumento de mediadores como: interleucina-1 (IL-1), IL-10, IL-12, fator de necrose tumoral (TNF- α) e moléculas que induzem a produção de óxido nítrico (iNOS), que é a molécula chave responsável por diversos aspectos da sepsis. É sabido que a L-canavanina é um potente análogo estrutural da L-arginina inibindo competitivamente as enzimas da síntese do iNOS. Portanto, o tratamento de animais septicêmicos com canavanina melhorou significativamente o quadro vascular deste estado, diminuiu os níveis de TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12, iNOS plasmático e aumentou a atividade das enzimas SOD e GSH-Px quando comparado ao grupo controle sem a L-canavanina Haidara e colaboradores, (2010). Todas essas evidências sugerem que a L-canavanina pode ser usada como coadjuvante no tratamento de determinados tipos de cânceres e em quadros septicêmicos, reforçando assim a idéia de que a *C. ensiformis* é uma importante fonte de moléculas com grande potencial biotecnológico e farmacológico.

Referências

- Abe, Y.; Shirane, K.; Yokosawa, H.; Matsushita, H.; Mita, M.; Kato, I.; Ishii, S. 1993 - Asparaginil endopeptidase of Jack Bean Seeds. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 268, n. 5, p. 3525-3529.
- Agbede, J.O.; Aletor, V.A. 2005 - Studies of the chemicals compositions and proteins quality evaluations of differently processed *Canavalia ensiformis* and *Mucuna pruriens* seed flours. *Journal of Food Composition Analysis*, v.18, p.89-103.
- Arcaro, K.F.; Wang, J.; Otis, C.N.; Zuckerman, B.M. 2004 - Beta-galactosidase and alpha-mannosidase inhibit formation of multicellular nodules in breast cancer cell cultures. *Anticancer Research*, v. 24, p. 139-144.
- Ballerstadt, R.; Evans, C.; McNichols, R.; Gowda, R. 2006- Concanavalin A for *in vivo* glucose sensing: A biotoxicity review. *Biosensors and Bioelectronics*, v.22, p.275-284.
- Becker-Ritt, A.B.; Martinelli, A.H.; Mitidieri, S.; Feder, V.; Wassermann, G.E.; Santi, L.; Vainstein, M.H.; Oliveira, J.T.; Fiúza, L.M.; Pasquali, G.; Carlini, C.R. 2007 - Antifungal activity of plant and bacterial ureases. *Toxicon*, v.50, p.971-983.
- Carlini, C.R.; Guimarães, A.J. 1981 - Isolation and characterization of a toxic protein from *Canavalia ensiformis* (jack bean) seeds, distinct from concanavalin A. *Toxicon*, v.19, p. 667-676.
- Clemente, A.; Domoney, C. 2006 - Biological significance polymorphism in legume protease inhibitor the Bowman-Birk family. *Current Protein Peptide Science*, v.7, p.201-216.
- Demartini, D.R.; Carlini, C.R.; Thelen, J.J. 2011 - Global and targeted proteomics in developing jack bean (*Canavalia ensiformis*) seedlings: an investigation of urease isoforms mobilization in early stages of development. *Plant Molecular Biology*, v.75, p.53-65.
- Demartini, D.R.; Wlodawer, A.; Carlini, C.R.A. 2007 - Comparative study of the expression of serine proteinases in quiescent seeds and in developing *Canavalia ensiformis* plants. *Journal of Experimental Botany*, v. 58, p. 521-532.
- Einhoff, W.; Rüdiger, H. 1988 - The alpha-mannosidase from *Canavalia ensiformis* seeds: chemical and kinetic properties and action on animal lymphocytes. *Biological Chemistry Hoppe Seyler*, v.369, p.165-169.
- Follmer, C. 2008 - Insights into the role and structure of plant ureases. *Phytochemistry*, v.69, p.18-28.
- Ghali, Y.; Youssef, Y.; Abdel Mobdy, E. 1974 - Structure of hemicelluloses isolated from *Canavalia ensiformis* and *Triticum aestivum* straws. *Phytochemistry*, v.13, p.605-610.
- Haidara, M.A.; Morsy, M.D.; Abdel-Razek, H.A.; Mikhailidis, D.P.; Isenovic, E.R. 2010- Effects of L-canavanine and ozone on vascular reactivity in septicemic rats. *Journal of Physiological Biochemistry*, v.66, p.255-264.
- Hogan, M.E.; Swift, I.E.; Done, J. 1983 - Urease assay and ammonia release from leaf tissues. *Phytochemistry*, v.22, p.663-667.
- Inbar, M.; Sachs, L. 1969 - Interaction of the carbohydrate-binding protein concanavalin A with normal and transformed cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, v.63, p.1418-1425.





- Kanellopoulos, P.N.; Pavlou, K.; Perrakis, A.; Agianian, B.; Voronias, C.E.; Mavrommatis, C.; Soufi, M.; Tucker, P.A.; Hamodrakas, S.J. 1996 - The crystal structure of the complexes of concanavalin A with 4'-nitrophenyl-alpha-D-mannopyranoside and 4'-nitrophenyl-alpha-D-glucopyranoside. *Journal of Structure Biology*, v.116, p.345-355.
- Katayama H, Soezima Y, Fujimura S, Terada S, Kimoto E. 1994 - Property and amino acid sequence of a subtilisin inhibitor from seeds of beach Canavalia (*Canavalia lineata*). *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, v.58, p.2004-2008.
- Lampard J.F. 1974 - *Demethylhomopterocarpin: An antifungal compound in Canavalia ensiformis and Vigna unguiculata* following infection. *Phytochemistry*, v.13, p. 291-292.
- Lei, H.Y.; Chang, C.P. 2009 - Lectin of concanavalin A as an anti-hepatoma therapeutic agent. *Journal of Biomedical Science*, v.19, p.16:10.
- Li, W.W.; Yu, J.Y.; Xu, H.L., Bao, J.K. 2011 - Concanavalin A: a potential anti-neoplastic agent targeting apoptosis, autophagy and anti-angiogenesis for cancer therapeutics. *Biochemistry and Biophysics Research Communications*, v.414, p. 282-286.
- Losso, J.N. 2008 - The biochemical and functional food properties of the Bowman-Birk inhibitor. *Critical Review of Food Science Nutritional*, v.48, p.94-118.
- Melangeli C, Rosenthal GA, Dalman DL. 1997 - The biochemical basis for L-canavanine tolerance by the tobacco budworm *Heliothis virescens* (Noctuidae). *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, v.94, p.2255-2260.
- Mitri C, Soustelle L, Framery B, Bockaert J, Parmentier ML, Grau Y. 2009 - Plant insecticide L-canavanine repels *Drosophila* via the insect orphan GPCR DmX. *PLoS Biology*, v.30, p.e1000147.
- Miyagi, T.; Takehara, T.; Tatsumi, T.; Suzuki, T.; Jinushi, M.; Kanazawa, Y.; Hiramatsu, N.; Kanto, T.; Tsuji, S.; Hori, M.; Hayashi, N.C. 2004 - Concanavalin A injection activates intrahepatic innate immune cells to provoke an antitumor effect in murine liver, *Hepatology*, v.40, p.1190-1196.
- Mulinari, F.; Becker-Ritt, A.B.; Demartini, D.R.; Ligabue-Braun, R.; Stanisquaski, F.; Verli, H.; Frago, R.R.; Schroeder, E.K.; Carlini, C.R.; Grossi-de-Sá, M.F. 2011 - Characterization of JBURe-IIb isoform of *Canavalia ensiformis* (L.) DC urease. *Biochemistry and Biophysics Acta*. v. 1814, p.1758-1768.
- Olivera-Severo, D.; Wassermann, G.E.; Carlini, C.R. 2006 - Ureases display biological effects independent of enzymatic activity: is there a connection to diseases caused by urease-producing bacteria? *Brazilian Journal of Medical Biology Research*, v.39, p.851-861.
- Oshikawa, K. Aoki, K.; Yoshino, Y.; Terada, S. 2000 - Purification and characterization of a basic amino acid-specific peptidase from seeds of Jack bean (*Canavalia ensiformis*). *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v.64, p. 2186-2192.
- Pacheco, J.S.; Silva-López, R.E. 2012 - Study of proteolytic activity of the tropical legume *Crotalaria spectabilis*. *Zeitschrift für Naturforschung C* v.37, no prelo.
- Park, S.S.; Sumi, T.; Ohba, H.; Nakamura, O.; Kimura, M. 2000 - Complete amino acid sequences of three proteinase inhibitors from white sword bean (*Canavalia gladiata*). *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 64, p.2272-2275.
- Polacco J.C.; Sparks Jr, R.B. 1982. Patterns of urease synthesis in developing soybeans. *Plant Physiology*, v.70, p.189-194.
- Rawlings, N.D.; Barrett, A.J.; Bateman, A. 2012 - MEROPS: the database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors. *Nucleic Acids Research*, v.40, p.D343-350.
- Rodrigues, J.E.L.F. 2004 - A importância do feijão de porco (*Canavalia ensiformis*) como cultura intercalar em rotação com milho e feijão caupi em cultivo de coqueirais no município de Ponta-de-Pedras/Marajó-PA. *Embrapa Amazônia Oriental*, v.1, p. 96.
- Rosenthal, G.A. 1992 - Purification and characterization of the higher plant enzyme L-canaline reductase. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, v.89, p.1780-1784.
- Rosenthal, G.A; Dahlman, D.L. 1986 - L-Canavanine and protein synthesis in the tobacco hornworm *Manduca sexta*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, v.83, p.14-18.
- Saleemuddin, M.; Qayyum, H. 1991- Concanavalin A: A useful ligand for glycoenzyme immobilization—A review. *Enzyme and Microbial Technology*, v.13, p.290-295.
- Sharon, N.; Lis, H. 2004 - History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules. *Glycobiology*, v.14, p.53R-62R.
- Sheldon, P.S.; Keen, J.N.; Bowles, D.J. 1998 - Purification and characterization of N-glycanase, a concanavalin A binding protein from jackbean (*Canavalia ensiformis*). *Biochemistry Journal*, v.15, p.13-20.





- Silva-López, R.E. 2009 - Proteases Inhibitors Originated from Plants: Useful Approach for Development of New Drug. *Revista Fitos*. v.4, p.108-119.
- Silva-López, R.E. 2010 - *Leishmania* proteases: new targets for rational drug development. *Química Nova*, v.33, p.1541-1548.
- Sirko, A.; Brodzik, R. 2000 - Plant ureases: roles and regulation. *Acta Biochimica Polonica*, v.47, p.1189-1195.
- Sridhar, K.R.; Seena S. 2006 - Nutritional and antinutritional significance of four unconventional legumes of the genus *Canavalia* – A comparative study. *Food Chemistry*, v. 99, p.267-288.
- Stanisçuaski F, Carlini CR. 2012 - Plant ureases and related peptides: understanding their entomotoxic properties. *Toxins*, v.4, p.55-67.
- Sumner, J.B.; Howell S.F. 1936 - Identification of hemagglutinin of jack bean with concanavalin A. *Journal of Bacteriology*, v.32, p.227-237.
- Terada S, Fujimura S, Katayama H, Nagasawa M, Kimoto E. 1994 - Purification and characterization of two Kunitz family subtilisin inhibitors from seeds of *Canavalia lineata*. *Journal of Biochemistry*, v.115, p.392-396.
- Trowbridge, I.S. 1973 - Mitogenic properties of pea lectin and its chemical derivatives. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, v.70, p.3650-3654.
- Udedibie, A.B.I.; Carlini, C.R. 1998 - Questions and answers to edibility problem of the *Canavalia ensiformis* seeds – A review. *Animal Feed Science and Technology*, v.74, p.95-106.
- Vynnytska, B.O.; Mayevska, O.M.; Kurlishchuk, Y.V.; Bobak, Y.P.; Stasyk, O.V. 2011 - Canavanine augments proapoptotic effects of arginine deprivation in cultured human cancer cells. *Anticancer Drugs*, v.22, p.148-157.
- Witte, C.P. 2011 - Urea metabolism in plants. *Plant Science*, v.180, p.431-438.
- Wutke, E.B.; Ambrosano, E.J.; Razera, L.F.; Medina, P.F.; Carvalho, L.H.; Kikuti, H. 2007 - Bancos comunitários de sementes de adubos verdes: informações técnicas. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Recebido em junho de 2012. Aceito em agosto de 2012



A dinâmica Universidade-Empresa na área farmacêutica: Alguns indicadores gerais da Indústria, Academia Científica e Governo para o caso brasileiro

The University-Industry dynamics in the pharmaceutical field: Some general indicators of Industry, Academia and Government Science for the Brazilian case

¹Paula G. Santos; ²Antonio C. Siani

¹Programa de Pós- Graduação Lato Sensu em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos; Coordenação de Ensino e Capacitação, Núcleo de Gestão em Biodiversidade e Saúde Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fiocruz, Rua Comandante Guaranys 447, Jacarepaguá, 22775-610, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Correspondência: *e-mail: siani@far.fiocruz.br

Palavras chave:

Relação Universidade-Empresa; Indústria Farmacêutica; Triângulo de Sábato; Escritório de Transferência de Tecnologia;

Keywords:

University-Industry Relationship; Pharmaceutical Industry; Sábato Triangle; Technology Transfer Office

Resumo

Este estudo faz um balizamento da relação Universidade-Empresa (U-E) em sua atuação no setor farmacêutico, visto como impulsionador da inovação. A partir de análises publicadas sobre o tema na literatura, são abordados os aspectos que caracterizam a Universidade e a Empresa separadamente, e então o papel do Estado e os principais mecanismos de interação entre estes três agentes, de acordo com o modelo estabelecido para as instituições no “Triângulo de Sábato” para dar suporte à Inovação. Na vertente da indústria e produção de medicamentos, foram levantados dados referentes ao mercado farmacêutico global e brasileiro. A atuação de academia científica nacional foi abordada no aspecto que toca às suas potencialidades para contribuir como agente inovador na área farmacêutica. A evidência da participação do Estado como elemento dinamizador da relação U-E foi observada na aprovação de políticas públicas, na prospecção de financiamentos específicos para o segmento farmacêutico, e na criação de órgãos e mecanismos específicos de catalisação institucional, em especial os Escritórios de Transferência de Tecnologia no Brasil. A última década revelou um crescimento constante da capacidade na geração de conhecimento pelo setor acadêmico, alinhada com um esforço em relacionar-se com o setor produtivo. Os resultados desta aproximação U-E, induzidos e respaldados por políticas públicas e em bases legais, têm produzido, ainda que insuficientemente, algum alinhamento entre estes setores institucionais inter-relacionados no Triângulo de Sábato. Um nítido indicador desse progresso é a implantação gradual de Escritórios de Transferência de Tecnologia nas instituições que produzem conhecimento, como um dos principais impactos visíveis da Lei de Inovação, aprovada há oito anos.



Abstract

This study makes a marking of the relationship between University and Industry (U-I) concerning to the pharmaceutical sector, and regarded as a driver of innovation. From analyses published on the subject in the literature, we focus on the aspects that characterize the University and the Industry separately, and then the role of the State and the main mechanisms of interaction between these three agents, according to the model established for the institutions as stated in the "Sábato Triangle" for supporting the innovation. In terms of industry and production of drugs, data were collected for the global pharmaceutical market and Brazil. The performance of the national scientific academy aspect was addressed in terms of their potential to contribute as innovator in the pharmaceutical area. The evidence of state involvement as a dynamic element of the U-I relationship was observed in the adoption of public policies, the prospect of targeted funding for the pharmaceutical segment, and the creation of specific organs to catalyze institutional mechanisms, particularly the Office of Technology Transfer in Brazil. The last decade showed a steady growth in capacity of knowledge generation by the academic sector, in line with efforts to relate to the productive sector. The results of this approach U-E induced and supported by public policies and legal bases, have produced, albeit insufficiently, some alignment between these interrelated institutional sectors in the Sábato Triangle. A clear indicator of this progress is the gradual implantation of Offices of Technology Transfer in the institutions that produce knowledge, as one of the major visible impacts of the Innovation Law, approved eight years ago.

Introdução

A passagem deste último século assistiu um processo conhecido como esgotamento da sociedade industrial e o ingresso na sociedade do conhecimento, onde as mudanças tecnológicas atingiram uma velocidade, profundidade e abrangência nunca antes realizadas na história humana. Esta mudança foi marcada pela valorização das atividades de ciência e tecnologia e de pesquisa e desenvolvimento, tanto nos setores públicos quanto dentro das empresas. À medida que se alcançou maior grau de interdependência econômica, política e tecnológica entre os distintos agentes econômicos e países do mundo, a inovação tecnológica passou a ser um elemento chave da competitividade nacional e internacional. Neste papel de criar e sustentar vantagens competitivas, a inovação vem crescentemente assumindo uma posição-chave para a compreensão de muitos problemas básicos da sociedade (Lopes e Barbosa, 2008), a ponto de se afirmar que a competitividade de uma nação depende da capacidade de inovar de suas indústrias (Mota, 1999).

Dado o seu caráter difuso e de largo alcance, e dependendo do foco e da abordagem, a inovação pode ser conceitualmente entendida a partir de diversas óticas (Plonski, 1995). Em sua vertente tecnológica, a Inovação traduz diretamente as características da evolução da relação entre as atividades produtivas e a geração de conhecimento, e que historicamente consolidou como um processo que iniciava na pesquisa básica (nas universidades), ocupando o início da cadeia tecnológica (e por isso vista como precursora do progresso tecnológico) e finalizava na empresa, que repre-

sentava a usuária da tecnologia desenvolvida (Diniz e Oliveira, 2006). Entretanto, este modelo discreto e linear foi gradualmente substituído por uma visão neo-schumpeteriana, que entende a inovação como um processo social e sistêmico (Cassiolato, 1996), onde o agente principal da inovação são as empresas em interação com diversas outras instituições, constituídas dentro de um **sistema de inovação**. Nesta visão, a empresa deixa de ser uma simples consumidora, para se tornar produtora e absorvedora de tecnologia; e a universidade também se afasta do status de única geradora de pesquisa básica e conhecimento, tornando-se um agente do processo de inovação ao lado de outras instituições integrante do sistema. A inovação passa então a ser vista como um processo descontínuo e irregular, marcado pelas incertezas, tanto em relação aos recursos necessários, quanto à capacidade e possibilidades de chegar aos resultados esperados em nível técnico e mercadológico (Diniz e Oliveira, 2006). Nos dias de hoje, detecta-se claramente, e dentro de um crescente consenso, que as atividades com foco na inovação são cada vez mais relevantes para a manutenção do desenvolvimento econômico no sistema capitalista, incluindo a transformação de padrões de vida e a criação de novas tecnologias.

A promoção da Inovação Tecnológica requer formatos organizacionais que considerem fortemente e de maneira igualmente relevante tanto os setores produtores e mantenedores de bens de consumo (também geradores de empregos), quanto os produtores de conhecimento e tecnologia. Os primeiros são representados pelas indústrias e empresas prestadoras de serviços, e os segundos pelos órgãos da academia científica, ou seja, Universidades e Institutos de Ci-





ência e Tecnologia (ICTs). A relação entre estes dois polos – a chamada relação Universidade-Empresa (U-E) – emerge como um dos aspectos merecedor de crescente atenção por parte dos formuladores de políticas públicas (De Mello, 2008), já que fica evidente que resultados favoráveis para as empresas também o são para o país.

A relação U-E passou a constituir um foco de formulação de políticas públicas, na perspectiva da necessidade de alinhar o setor público e o privado em se adequarem para atender aos imperativos dos mercados de bens e serviços, orientando-se pela oferta da globalização produtiva e da economia do conhecimento (Lopes e Barbosa, 2008). As inovações em produtos, serviços, processos, marketing, modelos de negócio, em gestão e em formatos organizacionais representam elementos decisivos, mas a Inovação Tecnológica é o ponto central a ser analisado. Aqui a interface Universidade (ou ICT) & Empresa assume relevância suficiente para se consolidar paulatina e concomitantemente com as evoluções institucionais.

O Triângulo de Sábato

A integração U-E é um processo histórico contínuo, cujo surgimento pode ser retroagido ao século XII, simultâneo ao nascimento das primeiras universidades na Europa. A trajetória desta evolução pode ser constatada no meticuloso estudo de Maia (2006), à luz dos acontecimentos políticos e transformações institucionais mundiais, convergindo finalmente para o caso brasileiro; o qual é analisado decenalmente, com ênfase no período pós-Segunda Guerra até os dias atuais. Esse estudo evidencia claramente o paradigma U-E na evolução dos conceitos de Inovação e da dinâmica entre Universidade-Indústria-Governo para gerar melhorias e bem-estar social; principalmente vinculando os impactos positivos desta interação à consciência social da necessidade de contar com programas permanentes de C&T como uma base para a inovação tecnológica. Esta ideia consolidou-se no final da década de 1960, com a proposta de Sábato e Botana (1968, apud Plonski, 1995; Dos Santos et al., 2008) que inseriu de vez a sociedade como demandante da Inovação, ao “esclarecer” a inserção do Governo (representante da sociedade) como principal *stakeholder* neste processo. Esta foi racionalizada numa configuração descrita graficamente por meio de um triângulo, onde o Governo representa o vértice superior que se apoia nos dois elementos representados pela Empresa (estrutura produtiva) e pela Universidade (infraestrutura científico-tecnológica), gerando um ícone que ficou consagrado como o Triângulo de Sábato (Figura 1).

Figura 1 – O triângulo de Sábato. Fonte: Sábato e Botana (1968, apud Dos Santos et al., 2008).



Baseados em estudos prospectivos com o horizonte do ano 2000, em 1968 Sábato e Botana advogaram o desenvolvimento científico-tecnológico a partir de sua compreensão acerca do processo político de desenvolvimento nas sociedades contemporâneas, recomendando como estratégia para viabilizá-la pela “inserção da ciência e a tecnologia na própria trama do processo de desenvolvimento”. Isso resultaria da ação múltipla e coordenada dos três elementos fundamentais para o desenvolvimento das sociedades contemporâneas, representados nos vértices do triângulo (Plonski, 1995). A partir desta configuração, é possível inferirem-se intrarrelações (entre os componentes de cada vértice); inter-relações (entre pares de vértices); e extrarrelações (que se criam entre relações estabelecidas e o exterior do triângulo, mormente a sociedade). Embora atualmente esta equação possa representar uma redução na ótica de entendimento da Inovação como um processo sistêmico e dinâmico, ela ainda é útil, quando se escolhe estabelecer o eixo da relação U-E como agente importante no processo de inovação.

A preocupação com o papel da P&D como fator propulsor do desenvolvimento tecnológico e social convergiu mais tarde para um modelo de discussão correlato ao triângulo de Sábato, denominado de Hélice Tripla (DAGNINO, 2003), que também se baseia em um esquema tridimensional, contudo mais focado nas intrarrelações entre as partes que ocupam os vértices (U-E + governo) e no papel que o Estado desempenha. Como o Estado se relaciona e interfere diferentemente em distintos países do mundo, onde o viés ideológico é relevante, este modelo assume de interações modulações que são reconhecidas como subpadrões entre os agentes (Etzkowit e Leydesdorff, 1996 apud De Oliveira e Velho, 2009). Como assinala Markovitch (apud Mota, 1999), na promoção da inovação, as universidades, indústrias, institutos de pesquisa e desenvolvimento e governo devem buscar uma sinergia que lhes permita interagir na busca de interesses comuns. Esta interação é um desafio que surge como complementação ao desenvolvimento de cada um dos membros e, em consequência, da





ciência, da tecnologia e da economia como um todo. Cunha e Fischmann (2003), ao contrapor os distintos objetivos e missões institucionais, sistematizaram os principais entraves nesta interação; assim como inferiram as vantagens auferidas setorialmente, a partir de uma relação adequada entre elas.

Empresas farmacêuticas & Inovação

Entre as mais rentáveis do setor produtivo, um destaque especial deve ser dado à indústria farmacêutica. Num universo extremamente competitivo, estas organizações caracterizam-se não só por uma clara agressividade mercadológica, com um arsenal que inclui a importante capacidade para inovar, aliada a uma forte e variada estratégia defensiva, cujo intuito é criar ou manter barreiras de entrada aos produtos concorrentes e assim fortalecer sua posição. Neste cenário, a definição de estratégias consistentes passou a ser uma necessidade, de maneira a se capacitarem para enfrentar ambientes cada vez mais competitivos, que as obrigam a análises cada vez mais sofisticadas para garantir ou transformar o planejamento em ação dentro do *timing* adequado (Torres e De Souza, 2010). Cabe à organização se posicionar de forma a utilizar as regras do mercado a seu favor, em nome do ganho de desempenho, já que a obsolescência de tecnologias e produtos assume hoje uma velocidade vertiginosa. Isto resume um paradigma de Porter (2000, apud Torres e De Souza, 2010), quando afirma que “não existe mais vantagem competitiva permanente”. Para atender a este grau de competitividade, as corporações vêm se tornando gradualmente menos burocráticas e mais flexíveis, em ambientes mais dinâmicos. Ainda para Porter, é primordial no processo de formulação da estratégia uma análise precisa dos mercados e sua competitividade, além do entendimento da posição relativa que cada empresa ocupa em seu segmento produtivo. A indústria farmacêutica é entendida, portanto, como intensiva em capital e ciência (*science-based*), e tem se destacado como uma das mais inovadoras entre os setores produtivos, com empresas multinacionais de grande porte, capazes de estimular e incorporar aos seus produtos os principais avanços de ponta, ocorridos nas ciências biomédicas, biológicas e químicas. A contrapartida reside nos resultados econômico-financeiros dessas empresas, situando-as entre as mais rentáveis em escala global (Capanema e Palmeira Filho, 2007).

A análise, participação e contribuição do setor empresarial para o sistema da inovação são movidas pela necessidade de gerar novos produtos e processos. O diagrama da Figura 2 resume os fatores que, na atualidade, impulsionam o desenvolvimento da indústria farmacêutica e orientam os fatores que regem o crescimento deste mercado. Como forma de aumentar sua competitividade, as empresas farmacêuticas – principalmente nos países desenvolvidos – têm bus-

cado variar as estratégias inovadoras para diminuição dos riscos e tempos da P&D.

Figura 2 – Fatores que impulsionam o mercado de medicamentos



Fonte: Fortschritt Consulting (2003 apud Assad, 2006)

Objetivos

O objetivo deste estudo é apresentar uma rápida análise da construção da relação Universidade-Empresa no contexto da Inovação para a área farmacêutica, dentro da perspectiva do Triângulo de Sábato, conforme aplicado ao desempenho dos seus agentes principais: a Universidade, a Indústria e o Governo. Ainda que seja uma concepção anterior à Hélice Tripla, este estudo optou pelo modelo de Sábato como base, uma vez que o objetivo foi ressaltar a interação U-E, tendo o Estado como catalisador, sem adentrar as nuances políticas deste último papel nas inter-relações aqui investigadas. Este objetivo envolve o suporte de três vertentes analíticas:

- Levantamento de dados qualitativos e quantitativos referentes ao mercado farmacêutico global e brasileiro, estabelecendo valores-diagnósticos para a competitividade;
- Levantamento de informações referentes ao papel e atuação de academia científica nacional, no que toca às suas potencialidades para contribuir como agente inovador na área farmacêutica;
- Evidência da participação do Estado na aprovação de políticas públicas, e os elementos dinamizadores da relação U-E, em especial os Escritórios de Transferência de Tecnologia (ETTs) no Brasil.

Métodos

O presente estudo se caracteriza como uma pesquisa descritiva e qualitativa, sob a perspectiva do Triângulo de Sábato, complementada com alguns levantamentos numéricos. O suporte teórico foi construído a partir de pesquisas em diversas fontes de evidência documentais (livros, capítulos específicos de livros, publicações especializadas, teses e dissertações, resumos de congressos, e sítios da Internet).





Resultados e Discussão

O mercado de medicamentos e as empresas: aspectos gerais

A estrutura do mercado farmacêutico mundial pode ser definida como oligopólio, uma vez que o setor tem seu comportamento influenciado fortemente por multinacionais de grande porte. As 10 principais empresas do setor, em 2008, concentraram 42,6% do mercado total, tendo a Pfizer a maior cota do mercado (6,0%), seguida da GSK, da Novartis e da Sanofi-Aventis, cada uma com aproximadamente (5,0%), da Astra Zeneca, da Roche e da Johnson & Johnson, cada uma com aproximadamente (4,5%), da Merck & Co (3,6%), e da Abbott e da Eli Lilly (ambas com aproximadamente 2,5%). Estas poucas corporações concentram, em seus países de origem, as etapas iniciais do processo produtivo, que demandam maior esforço tecnológico, e distribuem em outros países unidades de manufatura e comércio dos medicamentos (Capanema e Palmeira Filho, 2007). A concentração deste mercado deu-se, principalmente, por processos de fusões e aquisições de interesse dos principais grupos do setor, num processo justificado pelos elevados custos de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (Ferreira, 2004, apud Torres e De Souza, 2010). Arcar com estes custos tem sido um dos principais argumentos para a adoção da estratégia de fusões entre as empresas líderes – o que acarreta a concentração do mercado de medicamentos e a diminuição da diversidade dos concorrentes. A Tabela 1 apresenta as distribuições continentais das vendas. As empresas líderes do setor são multinacionais de grande porte que atuam de forma globalizada. Os Estados Unidos ocupam o primeiro lugar em produção e também em consumo desse mercado.

Tabela 1 – Vendas do Mercado Farmacêutico Mundial: Distribuição Continental em 2008

Mercado Mundial	Venda 2008 (US\$ bi)	% Vendas Mundiais	% Crescimento US\$ (2007-2008)
Mercado total	724,5	100,0	4,4
América do Norte	311,9	43,1	1,3
Europa	237,4	32,8	5,4
Ásia, África e Austrália	72,3	10,0	15,7
Japão	68,6	9,5	2,6
América Latina	34,3	4,5	12,9

Fonte: IMS Health-Worlrd Review Conference 2009 (apud Torres e De Souza, 2010).

O mercado farmacêutico também é concentrado em termos de produtos. Em 2009, os 10 medicamentos mais vendidos no mundo totalizaram vendas superiores a US\$ 75 bilhões como mostra a Tabela 2, com o redutor de colesterol, o Lipitor da Pfizer, há anos liderando a lista. Aqueles medicamentos cujas vendas anuais superam 1 bilhão são denominados *blockbusters*. Nas últimas duas décadas, a representatividade dos *blockbusters* aumentou mais de 45% no total de vendas do setor farmacêutico (Bastos, 2005). Neste ambiente competitivo global, intenso e dinâmico, a inovação de produtos e processos é o ponto principal da competição (Whellwright e Clark, 1992).

Tabela 2 – Ranking dos 10 medicamentos mais vendidos no mundo em 2009

Ranking	Medicamento	Classe terapêutica	Empresa	Venda 2009 (US\$ bi)
1	Lipitor	Redutor de colesterol	Pfizer	11,7
2	Plavix	Anti-coagulante	Sanofi/Bristol	9,6
3	Advair	Asma/COPD*	GlaxoSmithKline	9,0
4	Remicade	Artrite	J&J	7,4
5	Enbrel	Artrite	Pfizer/Amagen	7,1
6	Humira	artrite	Abbot	6,8
7	Avastin	Cancer	Roche	6,7
8	Rituxan	Doenças auto-imunes	Roche	6,1
9	Diovan	Anti-hipertensivo	Novartis	6,0
10	Crestor	Redutor de colesterol	Astrazeneca	5,8

*COPD = Chronic obstructive pulmonary disease.
(Fonte: <http://www.pharmalot.com/2010/04/the-worlds-biggest-selling-drug-in-2014-will-be/>)

Dados da IMS Health (empresa que referencia os dados de vendas da indústria farmacêutica mundial) indicam que em 2008 o mercado mundial de produtos farmacêuticos movimentou 773 bilhões de dólares, com uma taxa de crescimento de 4,7% em relação a 2007, estimando-se um valor de 825 bi de dólares





movimentados em 2009. Devido a esse dinamismo do setor, há previsões de se manter um crescimento entre 4-7% até 2013 (Amaral et al. 2010; Lou, 2010; IMS, 2011). Quando inserido no contexto acima, o crescimento da indústria farmacêutica global, por si só, é uma evidência do valor da inovação. Convém ainda mencionar que a indústria farmacêutica é altamente internacionalizada. As grandes multinacionais do setor estão distribuídas nos mais diversos países, moldando-se de acordo com a infraestrutura neles existente, orientando-se por uma estratégia que opera segundo quatro estágios: (I) pesquisa e desenvolvimento (P&D); (II) produção de farmoquímicos; (III) produção de especialidades farmacêuticas; e (IV) marketing e comercialização das especialidades farmacêuticas. No Brasil, a maioria das subsidiárias opera no terceiro e quarto estágios (com menor densidade tecnológica), e algumas no segundo; tendo havido nos últimos anos poucas tentativas de atividades referentes ao primeiro estágio, motivadas pelos benefícios associados ao Programa de Desenvolvimento Tecnológico Industrial (PDTI) (Capanema, 2006; Capanema e Palmeira Filho, 2007; Frenkel, 2002).

O mercado farmacêutico brasileiro, um dos maiores e mais atrativos do mundo, também é dominado pelas grandes indústrias transnacionais. No entanto, nos últimos 15 anos, ocorreram importantes modificações, como a entrada em vigor da Lei de Patentes e a introdução dos medicamentos genéricos. Este fato conferiu um caráter ainda mais competitivo a essa indústria, impondo a cada um dos concorrentes o estabelecimento de estratégias de competição bem definidas, para manter e/ou elevar sua participação no mercado. Estas alterações tiveram um visível impacto na oferta, já que as empresas nacionais respondiam, em 2000, por 28,2% do valor das vendas de medicamentos e em março de 2005 já haviam aumentado sua participação para 40,6% (Capanema e Palmeira Filho, 2007; Torres e De Souza, 2010). Esta tendência vem se confirmando ao se observar os resultados de abril de 2009: somado o faturamento das dez maiores empresas que operam no Brasil (46% da venda total do mercado), a participação das 4 empresas nacionais melhores colocadas no ranking é de 49,9%, conforme Tabela 3.

Tabela 3 – Top 10 do Ranking de Corporações no Mercado Brasileiro

Ranking	Medicamento	Classe terapêutica	Empresa	Venda 2009 (US\$ bi)
1	Lipitor	Redutor de colesterol	Pfizer	11,7
2	Plavix	Anti-coagulante	Sanofi/Bristol	9,6
3	Advair	Asma/COPD*	GlaxoSmithKline	9,0
4	Remicade	Artrite	J&J	7,4
5	Enbrel	Artrite	Pfizer/Amagen	7,1
6	Humira	artrite	Abbot	6,8
7	Avastin	Cancer	Roche	6,7
8	Rituxan	Doenças auto-imunes	Roche	6,1
9	Diovan	Anti-hipertensivo	Novartis	6,0
10	Crestor	Redutor de colesterol	Astrazeneca	5,8

Fonte: IMS / PMB – MAT ABRIL 2009 (apud Torres e De Souza, 2010). (N = Nacional)

Estes valores demonstram que a indústria farmacêutica brasileira também apresenta uma dinâmica de forte orientação para o mercado, uma vez que as estratégias desenvolvidas consideram amplamente os competidores e o pleno conhecimento das necessidades dos clientes. No entanto, um mesmo segmento industrial apresenta diferentes estratégias competitivas, as quais variam conforme o nicho de atuação quer seja no segmento de marca, genéricos ou medicamentos isentos de prescrição. Aqui é importante observar que as quatro maiores empresas nacionais do mercado concentram-se no segmento de genéricos, respondendo por 76% das vendas em Abril de 2009 (Torres e De Souza, 2010). Assim, ao menos no que tange a esta maior fatia do mercado, a inovação como diferencial de competitividade deve estar localizada mais nos terrenos da organização e marketing do que embutir um lastro tecnológico significativo. Hoje é definitivo o fato de que o componente de maior impacto na cadeia produtiva e, portanto, na atividade inovadora em medicamentos em geral, são as tecnologias de química fina associadas à obtenção dos farmoquímicos e seus impactos na verticalização dos processos de fabricação (Abifina, 2008).





O Brasil é o décimo mercado mundial em produtos da indústria farmacêutica. Em 2005, movimentou um mercado de US\$ 6.978 bi (1,16% do valor mundial naquele ano), representando um crescimento anual de 38% em relação a 2004. Grande parte deste aumento deveu-se ao crescimento no consumo de genéricos (IMS MIDAS®, apud Capanema e Palmeira Filho, 2007). Ainda na décima posição em 2010, Barreiro e Pinto (2010) mencionam que o mercado brasileiro de medicamentos foi estimado em R\$ 25 bilhões, correspondendo a aproximadamente 12% do mercado global, sendo o primeiro da América Latina, e representando uma fatia considerável do mercado mundial. Por outro lado, considerando-se um valor médio de 6 bilhões de dólares por ano, o gasto médio *per capita* é de US\$ 32, o que está mais próximo de países africanos (cerca de US\$ 4) que dos países ricos (aproximadamente US\$ 400). Adicionalmente, o acesso aos medicamentos ocorre de forma muito desigual, com 60% do mercado farmacêutico sendo consumido por apenas 23% da população. O setor público é o principal comprador de produtos farmacêuticos no Brasil (Vidotti e Castro, 2009).

Uma inspeção dos medicamentos listados no ranking da Tabela 2 como os mais lucrativos do mercado mostra que eles coincidem com a base terapêutica da Figura 2. Este contexto, portanto, tem comandado a maioria dos investimentos e, por conseguinte, da inovação alcançada no setor farmacêutico. Na visão de Vogt e Ciacco (1995, apud Cunha e Fischmann, 2003), as interações entre mercado e progresso técnico ocorrem com mais desenvoltura dentro da visão da lucratividade como sustentáculo do sucesso nos processos inovadores. Por outro lado, alguns governos procuram manter programas ou subprogramas de financiamento específico para atender à demanda social de doenças menos “lucrativas” para a indústria, como exemplificam alguns subsídios, por exemplo, para as consideradas doenças negligenciadas (Henriques et al., 2005).

Academia científica: aspectos gerais e potencialidades

Para avaliar as potencialidades e a contribuição do setor acadêmico, Rapini (2007) investigou a interação universidade-empresa no Brasil por meio de informações disponíveis no Diretório dos Grupos de Pesquisa do CNPq (GP) coletadas no Censo 2002. Esta ferramenta tem sido utilizada em publicações variadas sobre a capacidade nacional em pesquisar e desenvolver tecnologia, já que, desde meados de 1960, no Brasil se forma um número expressivo de pós-graduados (Alves, 2010). Um indicador disso é o quantitativo de cerca de 35.000 mestres e de 11.000 doutores, formados no ano de 2007, pelos 1.819 programas de pós-graduação *stricto sensu* ofertados por 196 insti-

tuições científicas e tecnológicas, em sua maioria universidades públicas. Isso faz do Brasil o detentor de 1,8% da produção científica indexada mundial, o que, curiosamente, equivale ao percentual de seu PIB no PIB mundial. Já o percentual das patentes depositadas pelo Brasil em relação ao total mundial no escritório americano de patentes é da ordem de 0,06%, resultando numa participação 30 vezes menor do que a produção científica indexada. Uma das causas desse baixo desempenho em inovação é a pouca participação (23%) de cientistas brasileiros em laboratórios de desenvolvimento industrial (De Mello, 2008). Utilizando como ferramenta de prospecção o relacionamento dos GPs com empresas, de acordo com nove modalidades detectadas (informações declaradas pelos líderes dos 15.158 GPs abrangendo 268 instituições (Censo CNPq 2002), Rapini (2007) aponta a existência de 1279 GPs (8,4% do total) e baixas participações nas grandes áreas de Ciências Exatas e da Terra e de Ciências Biológicas, com respectivamente 10,3% e 9,7% do total dos relacionamentos. No entanto, o autor aponta como preocupante o resultado na área de Ciências da Saúde, com apenas 5.8%.

Avanços na atuação do governo

Como mencionado acima, o complexo farmacêutico brasileiro é hoje composto por divisões de empresas multinacionais focadas nos elos de menor agregação de valor e por empresas nacionais pouco capitalizadas e com baixa capacidade de inovação (Ávila, 2004; Frenkel, 2002). No entanto, houve um ganho no desenvolvimento de competências nas universidades e institutos de pesquisa que, em alguma medida, estão até hoje preservadas e talvez tenham contribuído significativamente para o mais recente desenvolvimento de pequenas empresas de maior conteúdo tecnológico (Salles-Filho, 2000, apud Ávila, 2004). Neste cenário, resta ao atual e futuros governos a formulação de estratégias que considerem tornar o ambiente institucional mais favorável à inovação na área farmacêutica, assim como no desenho de instrumentos adequados à diversidade de atores que dele devem participar. É necessário corrigir a atuação não homogênea do Estado na Economia, ação que, apesar de ter sido preponderante no desenvolvimento dos principais segmentos da indústria nacional (ao assumir, por longo período, o controle das decisões de investimentos e incentivar a superação de barreiras tecnológicas), não estendeu esta prerrogativa para o complexo farmacêutico. Agravada por uma política controversa de propriedade intelectual (numa economia então fechada), a estratégia da busca de fármacos inovadores ficou abandonada nas últimas décadas, com o esforço tecnológico ficando centrado no processo de engenharia reversa para os fármacos (Ávila, 2004).

Na perspectiva temporal e considerando o subsistema de inovação farmacêutica no Brasil, De Freitas





(2007) resume as implicações da abertura na economia, durante os anos 1990 na diminuição da produção e aumento generalizado dos preços de medicamentos. A instabilidade macroeconômica e os impactos da abertura levaram à adoção de novas estratégias de sobrevivência por parte das empresas, e no setor farmacêutico, culminaram com a decisão governamental de controle de preços. Para este fim foi criada a Câmara de Medicamentos (CAMED; Lei 10213, de maio de 2011), que também foi concomitante com os avanços mais concretos do marco regulatório para os fitoterápicos, já que, sem o status de medicamentos, os fitoterápicos escapariam desta alçada (De Freitas, 2007). O Brasil já contou com uma importante iniciativa governamental para obtenção de novos fármacos a partir de recursos da biodiversidade, utilizando a competência científico-tecnológica existente no país. Tal iniciativa foi o Programa de Pesquisa em Plantas Medicinais da Central de Medicamentos (PPPM/CEME), iniciado nos anos 80 e desativado na década posterior. Entre os anos de 1983 e 1996, o PPPM da CEME financiou 110 projetos, envolvendo 24 instituições de ensino e pesquisa e empresas, conseguindo reunir dezenas pesquisadores.

Desde então, alguns mecanismos legais/institucionais foram e estão sendo implementados, e afetam diretamente o desempenho da indústria farmacêutica nacional como, por exemplo, Lei 9.279 de 1996 (nova Lei de Propriedade Industrial), que assegurou privilégios de propriedade para os setores alimentício, químico-farmacêutico e de medicamentos; Portaria 3.916 de 1998, que criou a Política Nacional de Medicamentos; Lei 9.787 de 1999, que regulamentou os medicamentos genéricos no país; e mais recentemente, a já citada Lei de Inovação, que dispôs vários incentivos para a inovação científico-tecnológica enfatizando o ganho de competitividade pelas empresas. Esta seguiu a Lei 11.196 de 2005, conhecida como “Lei do Bem”, que dispunha no Capítulo III incentivos fiscais automáticos para empresas que realizassem P&D&I, permitindo o uso de recursos públicos para custear parte da remuneração de mestres e doutores executando P&D nas empresas. Ainda são relevantes de menção a Lei 10.972 de 2004, que criou a HEMOBRAS (Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia) e a Lei 11.105 de 2005 (“Lei de Biossegurança”), que regulamentou as atividades de biotecnologia, de produção e comercialização de organismos geneticamente modificados, criando a CTNBio (Comissão Técnica Nacional de Biossegurança) e conferindo-lhe a responsabilidade pela análise técnica dos pedidos de plantio de transgênicos e de estabelecer diretrizes para uso de células-tronco em pesquisa. Alvo de debates desde 1995, a questão de acesso à biodiversidade e consequente repartição de benefícios, o tema está regulamentada hoje pela Medida Provisória 2.186/2001, com a posterior criação do Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN) (www.mma.gov.br) (Marinho et al., 2008).

Neste panorama geral de ações de incentivo e regulação pelo governo, é especialmente importante a presença da indústria de fármacos e medicamentos como um dos setores prioritariamente contemplados na PITCE (Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior), lançada em março de 2004. A PITCE apresenta como uma das suas principais características o fato de ter sido elaborada como parte de um conjunto de ações que compõem a estratégia de desenvolvimento adotada pelo Governo Federal, objetivando aumentar a eficiência da estrutura produtiva, a capacidade de inovação das empresas e a expansão das exportações. Algumas ações da PITCE para fármacos e medicamentos se encontram em execução, disponibilizando recursos do Fundo Setorial de Saúde (CT-SAÚDE) e do Fundo Nacional de Saúde (FNS). Algumas ações são de caráter geral no estímulo econômico, financeiro, comercial e tecnológico para as empresas à realização de atividades de P&D&I; outras são específicas para a área farmacêutica e da saúde como a iniciativa de criação da rede REMATO (Rede Multicêntrica de Avaliação de Implantes Ortopédicos) e da empresa da HEMOBRAS; o programa PROFARMA (Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica) do BNDES para estimular a produção de medicamentos e seus insumos; o apoio aos investimentos das empresas para adequação às exigências da ANVISA; e outras.

Em 2004, foi criada a ABDI - Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial, para promover o desenvolvimento industrial e tecnológico por meio do aumento da competitividade e da inovação, com principal enfoque nos programas e projetos estabelecidos pela PITCE, da qual é a coordenadora, articuladora e promotora, funcionando como ligação entre as diretrizes estratégicas discutidas em várias instâncias governamentais e na sociedade civil e os executores de políticas públicas. Em 2008, o Ministério da Saúde assinou a Portaria no 978, que institui que a lista de produtos considerados prioritários para o Sistema Único de Saúde (SUS) seja revisada a cada dois anos pelo ministério. O objetivo foi servir de referência para a Anvisa no processo de registro de medicamentos e apoiar o BNDES nas operações de participação dos resultados do Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (Profarma).

No caso do Brasil – um país de economia emergente – o mercado farmacêutico tem seu crescimento limitado pela renda da população. No entanto, atualmente já se reconhece a cadeia farmacêutica como opção estratégica dentro de uma política industrial que vem se consolidando gradualmente. Neste percurso, um marco importante foi a criação do Fórum de Competitividade da Cadeia Farmacêutica, coordenado pelo Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC) e pelo Ministério da Saúde (MS), que vem produzindo ações concretas em direção ao esta-





belecimento de um ambiente propício para a Inovação; onde se podem destacar: (i) ofertas de crédito diferenciado através da Finep e do BNDES; (ii) ações de desoneração fiscal; (iii) propostas para aumentar a efetividade do poder de compra do governo; (iv) correções de barreiras tarifárias; e (v) reforço da atenção para o segmento biotecnológico na indústria farmacêutica (Capanema e Palmeira Filho, 2007).

Desta maneira, as ações resultantes do Fórum têm induzido ações de impacto nos setores envolvidos com a inovação farmacêutica em suas diversas vertentes, principalmente induzindo o engajamento do empresariado nacional em processos de pesquisa e desenvolvimento, incluindo em suas estratégias a atividade inovadora, e contribuindo para a elevação dos padrões de exigência sanitária na indústria. Estas ações contribuem para reforçar algumas relações fundamentais e dinamizar o triângulo de Sábato apli-

cado à área farmacêutica, elevando a competitividade do parque industrial instalado no país. Assim, apesar dos enormes desafios ainda presentes para a consolidação da cadeia produtiva farmacêutica no país, é inegável a existência de uma conjuntura favorável, através da qual os agentes econômicos são motivados ao processo coletivo de construção (Capanema e Palmeira Filho, 2007). É relevante se destacar, entre as principais diretrizes, a atenção dada aos produtos de origem vegetal. Neste segmento, paralelamente ao avanço regulatório nos últimos, um painel dos editais públicos voltados para o financiamento da política praticada nos últimos anos oferece um diagnóstico, grosso modo, da contribuição do Estado em cumprir seu papel de dinamizador das inter-relações U-E de Sábato. Este levantamento foi realizado nos sites específicos do BNDES e da FINEP, para os anos 2000-2006. O resultado encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4 – Chamadas Públicas FINEP & Instrumentos de Apoio BNDES*

Edital FINEP		Valor (milhões)
Carta Convite MCT/FINEP/Ação Transversal – Cooperação ICTs-Empresas – 06/2006		67,75
Chamada Pública MCT/SEBRAE/FINEP/ Ação Transversal – Cooperação ICT's – Micro e Pequenas Empresas – 07/2006		39,50
Carta Convite MCT/MS/FINEP – Ação Transversal – Cooperação ICTs - Empresas – Inovação em Produtos Terapêuticos e Diagnósticos – 08/2006		63,57
Chamada Pública MCT/FINEP/Subvenção Econômica a Inovação – 01/2006		300,00
Chamada Pública MCT/FINEP – PAPPE Subvenção – 02/2006		150,00
Carta-Convite MCT/FINEP Programa de Subvenção/Pesquisador na Empresa – 03/2006 / Selecionar empresas, localizadas no território brasileiro, interessadas em obter subvenção de apoio à inserção de novos pesquisadores, titulados como mestres ou doutores, em atividades de inovação tecnológica nas empresas, conforme disposto no artigo 21 da Lei nº 11.196/2005 (Lei do Bem).		60,00
Edital BNDES		Valor (milhões)
PROFARMA Programa de Apoio ao Fortalecimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica Seus subprogramas são: Produção, Fortalecimento de Empresas Nacionais e P&D&I – (2006)		Recursos reembolsáveis com modalidades de apoio diferenciadas
FUNTEC Fundo Tecnológico (2006)		Recursos não reembolsáveis em P&D&I com reservas de até 100 milhões de Reais
Programa BNDES Empresas Sustentáveis na Amazônia (2011)		80
Quarta Chamada: Seleção de Fundo na modalidade Venture Capital voltado para os setores de biotecnologia e/ou nanotecnologia (2009)		Participação de até 25% do patrimônio comprometido com o fundo
Programa BNDES de Microcrédito (2011-2012)		450
Programa BNDES de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde - BNDES Profarma Seus subprogramas: Produção, Exportação, Inovação e Reestruturação (2012)		Recursos reembolsáveis com modalidades de apoio diferenciadas
BNDES PSI - Inovação (2012)		200
BNDES Fundo Tecnológico - BNDES Funtec (2011)		Recursos não reembolsáveis e limitadas a 90% do valor total do projeto.
Fundo de Estruturação de Projetos - BNDES FEP (2010)		Recursos não reembolsáveis.
BNDES Fundo Social (2009)		Recursos não reembolsáveis com modalidades de apoio diferenciadas.

*Período-base:2000-2010. Informações detalhadas a respeito dos instrumentos de apoio citados podem ser acessadas pelo site www.bnDES.gov.br e www.finep.gov.br.





Instrumentos Dinamizadores da relação Universidade-Empresa na perspectiva do Triângulo de Sábato

No Triângulo de Sábato, as relações verticais – governo com universidades e empresas – são as mais utilizadas; normalmente fazendo parte de um projeto governamental. Quanto às relações horizontais – universidade com as empresas – estas “são as mais difíceis de estabelecer, e ao mesmo tempo as mais interessantes de ser exploradas” (Reis, 2004) – incluindo-se nisso o papel catalisador do governo. Mesmo havendo exemplos de casos bem-sucedidos de cooperação entre universidades e empresas, tais relacionamentos nem sempre foram encarados como algo natural. A parceria U-E tem sido incentivada em vários países desenvolvidos e é considerada a grande responsável pelo desenvolvimento tecnológico de várias áreas do conhecimento como, por exemplo: informática, saúde e ciência dos materiais, entre outras. Na Europa, a interação tem sido incentivada como estratégia de globalização da economia. Nos Estados Unidos, uma lei garante às universidades maior participação nos lucros provenientes dos resultados de pesquisas financiadas com verbas federais (Vogt e Ciacco, 1995 apud Cunha e Fischmann, 2003).

Ao analisar algumas publicações na área (Coutinho, 1999) sobre a superação da fragilidade tecnológica e a ausência de cooperação no sistema de inovação brasileiro, Mota (1999) afirma que cabe ao Estado criar condições para que esta interação ocorra de forma a colaborar para o objetivo maior de capacitar tecnologicamente o sistema produtivo. Atendo-se à perspectiva dos subsistemas científico-tecnológico, a autora enumera 4 instrumentos como impulsionadores da Interação U-E: (1) estímulo ao setor privado para incluir permanentemente em suas estratégias um reforço das atividades relacionadas à educação, ciência e tecnologia; (2) dinamismo tecnológico do setor industrial pelo aumento da conectividade entre os diversos agentes do sistema de C&T (empresas, entidades de pesquisa, prestadores de serviços tecnológicos, instituições governamentais, etc.), induzindo a cooperação como forma de expandir e acelerar o processo de aprendizado conjunto; (3) coordenação da iniciativa empresarial com novas e rearticuladas bases da infra-estrutura tecnológica estatal e privada; e (4) rápida e efetiva difusão de conhecimentos e informações tecnológicas de interesse do setor produtivo, incluindo a disseminação das possibilidades reais de resposta da competência técnico-científica instalada no país aos problemas de produção, por intermédio da implantação de sistemas e programas para a identificação de oportunidades.

Entretanto, há que haver sempre a consciência de que a interação entre duas instituições requer um

esforço de cada parte, tanto para ser iniciada, como para ser mantida. Isso só se torna estável quando as vantagens percebidas superarem significativamente este esforço (Mota, 1999). Tendo como pano de fundo estes paradigmas, a autora ainda aponta as nuances principais na prática de interações U-E, que abarcam desde as de caráter individualizados – bem mais fáceis de estabelecer e manter – até as mais abrangentes, entre instituições. Exemplos destas formas de interagir são:

- (i) convivência ocasional e diálogos entre as partes (pesquisadores, professores e empresários);
- (ii) consultoria individual de docentes (principal forma de interação no âmbito “individualizado”);
- (iii) participação temporária de profissionais de uma instituição nas atividades de outra (ex: Programa RHA/CNPq);
- (iv) criação de empresas por pesquisadores universitários (mecanismo eficiente, mas que deveria ser aprimorado por suportes do Estado). Aqui caberia uma variante representada pelo mecanismo da criação de ‘Empresas Juniores’ por alunos, dentro da universidade;
- (v) Escritório de Transferência de Tecnologia (ETT): Os ETTs nasceram essencialmente da necessidade trazida pela evolução da interação U-E (Dean, 2000), quando lida com múltiplas questões sob a rápida e constante transformação do cenário da inovação. Dentro de suas prerrogativas de promover, proteger e auxiliar no processo de licenciamento das invenções, os ETTs podem incluir o gerenciamento de todas as formas individuais do agente de interação acima mencionadas. Devem possuir estruturas organizacionais desenhadas para viabilizar as transferências de tecnologias produzidas nas universidades e ICTs (Cunha e Fischmann, 2003). Do ponto de vista das empresas, individualmente ou associadas em redes, estas podem utilizar os ETTs para buscar nas universidades as competências para inovar, para buscar soluções para gargalos tecnológicos específicos, ou para desenvolver projetos conjuntos em fase pré-competitiva (De Mello, 2008). No Brasil, a implantação destes organismos ganhou a chancela do Estado quando da aprovação da Lei da Inovação (Lei 10.973 de 03/12/2004).
- (vi) Incubadora de empresas de base tecnológica: As incubadoras de empresas de acordo com a *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD, 1999; Diniz e De Oliveira, 2006) são empreendimentos capazes de apoiar empreendedores, principalmente os novos e/ou recentemente estabelecidos e os vinculados às Médias e Pequenas Empresas (MPes), em todas as fases do negócio. As incubadoras tem o papel de promover o o processo de inovação, principalmente nas MPes de base tecnológica, possibilitando às incubadas o acesso a mercados inten-





sivos em tecnologia. É, portanto, uma ferramenta de política industrial, tecnológica e de promoção do desenvolvimento local e regional (ANPRO-TEC/SEBRAE, 2002; Diniz e De Oliveira, 2006) que extrapola o papel do agente de interação, mas não o prescinde de suas atribuições, normalmente internalizadas na própria constituição da incubadora. A criação de incubadoras de empresas junto a centros de pesquisa e universidades é fortemente estimulada, seguindo os modelos europeu e americano de implantação. Até 2005, o país atingira um total de 339 incubadoras em atividades, representando um crescimento de 20% em cinco anos; um quadro onde aquelas de base tecnológica representam 40% do total (ANPRO-TEC, 2005; Diniz e De Oliveira, 2006).

- (vii) Redes de Difusão Tecnológica (França, 2001 apud Simões e Schenkel, 2002). Basicamente, é um instrumento para facilitar as práticas da Gestão do Conhecimento, cujo maior impacto é organizacional, permitindo o gerenciamento do conhecimento de forma a adequá-lo ao funcionamento das estratégias empresariais (De Holanda et al., 2006).

As modalidades (i) – (iv) são de caráter individual ou setorial, e podem não envolver uma política institucional mais ampla. Ainda assim, excetuando-se a primeira, todas outras enfrentam barreiras para se implantarem, seja por falta de incentivo financeiro, enaves jurídicos ou de outra natureza. Mesmo as co-operações consideradas mais ágeis e fáceis podem se deparar, mais cedo ou mais tarde, com empecilhos em seu curso, como por exemplo, aqueles originários da questão de autorias e titularidade de propriedade intelectual ou industrial. Qualquer que seja o mecanismo de interação universidade-empresa a ser utilizado; há de se estar atento que as diferenças culturais são muito fortes e as formas de comunicação são distintas. Alçado ao âmbito institucional, este agente de interação pode ser representado – de maneiras distintas – por três categorias mais relevantes (v) – (vii), que são constituídas dentro do âmbito da política da instituição, e que induzem mais claramente à responsabilidade do Estado nesta parceria (Lopes e Barbosa, 2008; Marcovitch, 1983; Uller, 1995). De maneira geral, o ideal é que haja um **agente de interação**, que representa um **organismo de interface** capaz de conhecer a linguagem empresarial, seu comportamento e expectativas e, ao mesmo tempo, conhecer a qualidade dos conhecimentos disponíveis, o potencial dos pesquisadores e sua equipe, e exercer papel de controle no cumprimento de prazos e tarefas (Mota, 1999). O papel primordial deste órgão seria promover a dinamização das relações no Triângulo de Sábato.

A Lei da Inovação (Lei no 10.973 de 2/12/2004), regulamentada pelo Decreto Nº 5.563, de 11/10/2005, estabeleceu medidas de incentivo à inovação e à

pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vistas à capacitação e ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento industrial do País. Este pode ser considerado um marco nacional no assunto, contribuindo decisivamente para a consolidação dos ETTS no Brasil, dentro de uma missão definida na lei, e que pode ser resumida em: (i) realizar o levantamento e a divulgação do potencial de tecnologia; (ii) efetuar a transferência de produtos e processos e a prestação de serviços; (iii) estabelecer mecanismos para possibilitar o conhecimento das demandas do setor de produção e a sua divulgação no âmbito da universidade; (iv) prestar assessoria jurídica aos pesquisadores para a formulação de contratos de interesse com o setor de produção e para pedidos de privilégios e patentes; entre outros (UNICAMP, 1990).

Num estudo pioneiro, Santos (2002, apud Nunes et al., 2009) identificou 25 escritórios de assessoria tecnológica ou estruturas equivalentes, em funcionamento nas universidades brasileiras. O estudo também verificou que os serviços prestados não eram semelhantes, variando entre o atendimento a demandas tecnológicas, gestão de serviços tecnológicos, negociação de projetos, elaboração de convênios e contratos, registro da propriedade intelectual, comercialização de tecnologias e patentes, treinamento de recursos humanos e promoção de eventos de difusão tecnológica. Além disso, é importante fazer notar que a estrutura organizacional dos escritórios também era variada, com a maioria (72%) não possuindo dotação orçamentária própria; 28% gerando recursos próprios. A estrutura não era centralizada em 60%, com os outros 40% entre total ou parcialmente centralizada. Ainda, a maioria (76%) usava uma fundação de apoio para desenvolver suas atividades e, de maneira importante, 52% utilizavam mecanismos de acompanhamento de projetos (Santos, 2002 apud Nunes et al., 2009).

Um dos principais aportes da Lei da Inovação foi a criação dos Núcleos de Inovação Tecnológica (NIT), ali definido como sendo o núcleo ou órgão constituído por uma ou mais Instituição Científica e Tecnológica (ICT) com a finalidade de gerir sua política de inovação. Cumpre, portanto, o papel de estabelecer formas de transferência de tecnologia entre os ICTs e o setor produtivo. Há diferentes modelos de NIT e dependem das especificidades de cada ICT ou consórcio de ICT e dos mecanismos de transferência de tecnologia utilizados por elas. Os NITS disciplinam, entre outros assuntos, as várias formas de transferência de tecnologia; a prestação de serviços e o estabelecimento de parcerias para o desenvolvimento de produtos e processos inovadores; os aspectos da exclusividade e da comercialização de criação desenvolvida pela ICT; os editais e contratos com o podendo a ICT proceder a novo licenciamento; a prestação de serviços tecnológicos e para a inovação; etc. Além disso, estabelecem parcerias e acordos para o desenvolvimento de produ-

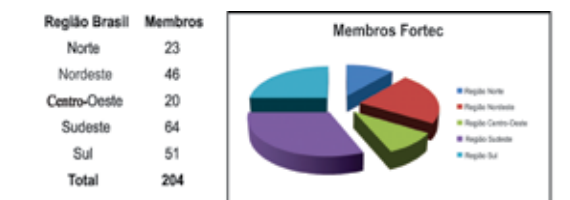




tos e processos inovadores pela realização conjunta de pesquisa científica e tecnológica entre instituições públicas e privadas. O Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (<http://www.mdic.gov.br>) mantém uma relação nos NITs criados no país, permitindo uma visão sobre o número aproximado de órgãos dedicados à transferência de tecnologia, hoje existentes, configurados ou não como ETT (Figura 3).

A prospecção dos NIT existentes foi facilitada pela criação, em 2006, do FORTEC (Fórum Nacional de Gestores de Inovação e Transferência de Tecnologia), que agrega e representa os responsáveis nas universidades e institutos de pesquisa pelo gerenciamento das políticas de inovação. De acordo com este cadastro, foram criados nos últimos anos 204 órgãos desta natureza no País, cuja distribuição regional está no gráfico da Figura 3. A missão explícita do FORTEC e o cadastro com seus membros dão visibilidade à dimensão da estrutura existente hoje no país, dedicada às atividades relacionadas à propriedade intelectual e à transferência de tecnologia, incluindo-se, neste conceito, os núcleos, agências, escritórios e congêneres – ainda que se tenha que considerar diferentes níveis de atuação de cada um. O sítio <http://www.fortec-br.org/> traz uma lista destes órgãos existentes no país. Não houve aqui a preocupação em se pesquisar as especificidades das tarefas a que cada um destes organismos está dedicado, ou nas quais possuem sua maior atuação, mesmo porque estas informações não estão explicitadas ou divulgadas uniformemente. O certo é que atendem à demanda legal de criação dos Núcleos de Inovação Tecnológica (NIT) pelas instituições produtoras de conhecimento. Contudo, fica evidente o avanço ocorrido para estruturar os ETTs no país nas duas últimas décadas, criando uma base para reforçar a disseminação da cultura da inovação, da propriedade intelectual e da transferência de tecnologia; ao mesmo tempo em que se potencializa e difunde o papel das universidades e das instituições de pesquisa nas atividades de cooperação entre o setor público e o privado. A consolidação do papel institucional dos NITs tem sido fundamental para o estabelecimento dos ETTs e de papéis que estes podem (e devem) assumir nas instituições.

Figura 3 – Escritórios de Transferência de Tecnologia por região do país



A estrutura organizacional do FORTEC é constituída por uma Coordenação Nacional, Coordenações Regionais e Comissões Temáticas. *Elaborado sobre fonte:* <http://www.fortec-br.org/> (acessado em Ago/2012).

Na perspectiva da indução à Inovação promovida pelas inter-relações do Triângulo de Sabato, é plausível considerar-se que a maioria delas (ou ao menos as mais relevantes para manter a tendência inovadora) está contextualizada e, principalmente, pode ser mensurada pela eficiência do processo de **transferência de tecnologia**. Numa alusão à gênese dos órgãos dedicados a esta atividade dentro da lógica das instituições de P&D; embora haja registros da criação de órgãos específicos para efetuar a TT já por volta de 1990 (UNICAMP, 1990), foi no final dessa década e nos primeiros anos do novo século que os **Escritórios de Transferência de Tecnologia** (ETT) surgiram com mais força nas instituições, num processo já então quando capitaneado mais fortemente pelo MCT, e abarcando as discussões na área de propriedade intelectual e transferência de tecnologia no Brasil, devido à importância econômica e tecnológica para o país. Nestes estudos iniciais, foi constatado um elevado nível de desconhecimento da propriedade industrial, seus princípios, legislação e demais instrumentos normativos, além da falta de estruturas técnicas para prestação de serviços especializados nesta área, o que contribuía para distanciar as empresas dos centros geradores de conhecimento, resultando num obstáculo ao ambiente empresarial (Nunes et al., 2009). Muito provavelmente, todo este contexto influenciou a aprovação da Lei da Inovação em 2005.

Conclusão

Decorrida a primeira década do século XXI, pode-se dizer que a equação U-E, ainda que não solucionada (ao menos no Brasil), avançou significativamente com a implantação de uma cultura da inovação nas instituições de maneira geral, como evidencia a análise dos principais agentes criadores e propulsores dos movimentos inovativos. Apesar da crescente complexidade associada atualmente aos movimentos da Inovação (principalmente com a inserção dos condicionantes sociais), o Triângulo de Sabato, idealizado na década de 1960 revelou-se ainda um modelo eficaz para racionalizar os avanços no contexto da relação U-E, podendo eventualmente ser refinado para aportar elementos desta relação aos variados sistemas e subsistemas dos complexos da Inovação.

Referências

Abifina: Associação Brasileira de Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades. 2008. Verticalização da cadeia produtiva: um imperativo estratégico. Facto Abifina, Ed. 12, Mar/Abr 2008. Disponível em: <http://www.abifina.org.br/factoNoticia.asp?cod=236>. Acesso em Ago/2012.

Alves, L.F. 2010. *Plantas Medicinais e Fitoquímica no Brasil: Uma visão histórica*. Pharmabooks. São Paulo.





- Amaral, L.F.G.; Achite, E.R.; Pontes, C.E.C.; Dos Santos, T.C.; Lioma, M.C.R. 2010 – A Informação Tecnológica como Ferramenta para Gestão de Políticas Públicas de Saúde. *Revista de Direito Sanitário (São Paulo)*, v.11, n.2, p.137-163.
- ANPROTEC. Associação Nacional de Entidades Promotoras de Empreendimentos Inovadores. 2005. *Panorama das incubadoras de empresas no Brasil*. Anprotec. Brasília.
- ANPROTEC/SEBRAE. Associação Nacional de Entidades Promotoras de Empreendimentos Inovadores / Agência de Apoio ao Empreendedor e Pequeno Empresário. 2002. *Planejamento e implantação de incubadoras de empresas*. Anprotec. Brasília.
- Assad, A.L.D. 2006 – Relação Universidade-Empresa: uma construção positiva. Workshop ALANAC *Desmitificando a Inovação nas Indústrias Farmacêuticas e Veterinárias*. Inovação: Fundamentos e Importância Atual. São Paulo, Out/2006 (Seminário).
- Ávila, J.P.C. 2004 – O Desenvolvimento do Setor Farmacêutico: a caminho de uma Estratégia Centrada na Inovação. *Revista Brasileira de Inovação*, v.3, n.2, p. 283-307.
- Barreiro, E.J.L., Pinto, A.C. 2010. Fármacos genéricos: Importá-los até quando? *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.21, n.5, p.775.
- Bastos, V.D. 2005 – Inovação farmacêutica: Padrão setorial e perspectivas para o caso brasileiro. *BNDES Setorial*, v.22, p.271-296.
- Capanema, L.X. 2006 – A indústria farmacêutica brasileira e a atuação do BNDES. *BNDES Setorial*, v.23, p.193-216.
- Capanema, L.X.L.; Palmeira Filho, P.L. 2007 – *Indústria Farmacêutica Brasileira: Reflexões sobre sua Estrutura e Potencial de investimentos*, 44 p. BNDES. Rio de Janeiro.
- Cassiolato, J.E. 1996 – *A Relação Universidade e Instituições de Pesquisa com o Setor Industrial: uma Abordagem a partir do Processo Inovativo e Lições da Experiência Internacional*. SEBRAE. Brasília.
- Coutinho, L.G. 1999 – Superação da fragilidade tecnológica e a ausência de cooperação. In: Vogt, C.; Stal, E. (orgs.), *Ciência e tecnologia: Alicerces do desenvolvimento*, p. 107-124. CNPq. Brasília.
- Cunha, N.C.V.; Fischmann, A. 2003 – Alternativas de ações estratégicas para promover a interação Universidade-Empresa através dos Escritórios de Transferência de Tecnologia. X Seminário Latino-Americano de Gestión tecnológica – ALTEC, Ciudad de México.
- Dagnino, R. 2003. A relação universidade-empresa no Brasil e o “Argumento da Hélice Tripla”. *Revista Brasileira de Inovação*, v.2, n.2, p.267-307.
- Dean, P. 2000 – Building relationships between academia and the pharmaceutical industry. *Drug Discovery Today*, v.5, n.9, p.377-378.
- De Freitas, A. 2007 – *Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira*. Núcleo Nacional de Economia da Saúde, Secretaria Executiva, Ministério da Saúde, Brasil, Outubro 2007, Brasília, DF. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/estudo_fitoterapicos.pdf. Acesso em 20/Jul/2011.
- De Holanda, L.M.C., Guedes, I.A., De Vasconcelos, A.C.F., Cândido, G.A. 2006 – As Redes de Cooperação como um mecanismo para o aprimoramento dos processos de criação do conhecimento: um estudo exploratório no setor calçadista. *Revista Gestão Industrial (Ponta Grossa)*, v.2 n.3, p. 61-74.
- De Mello, J.M.C. 2008 – Relação Universidade-Empresa e os resultados em inovações. *T&C Amazônia*, v.6, n.13, p.6-10.
- De Oliveira, R.M.; Velho, VELHO, L. 2009 Benefícios e riscos da proteção e comercialização da pesquisa acadêmica: uma discussão necessária. *Ensaio: avaliação e políticas públicas em educação*, v.17, n.62, p.25-54.
- Diniz, M.F.S.; De Oliveira, R.S. 2006 – Interação universidade-empresa, empreendimento inovador e desenvolvimento local: um Estudo de Caso da incubadora CENT EV/UFV, *Locus Científico*, v.1, n.1, p.10-18.
- Dos Santos, L.A.C., Kovalski, J.L., Pilatti, A. 2008 – Análise da cooperação universidade-empresa como instrumento para inovação tecnológica. *Espacios (Rio de Janeiro)*, v.29, n.1.
- FINEP. Financiadora de Estudos e Projetos: Glossário. Disponível em: http://www.finep.gov.br/o_que_e_a_finep/conceitos_ct.asp#indiceT. Acesso em 18/07/11.
- Frenkel, J. 2002 – *Estudo competitivo de cadeias integradas no Brasil: impacto das zonas de livre comércio*. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, Brasília.
- Henriques, M.G.M.O.; Siani, A.C.; Pereira, J.F.G.; Pinheiro, E.S. 2005 – Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos no Combate a Doenças Negligenciadas: uma Alternativa Viável? *Revista Fitos*, v.1, n.1, p.30-35.
- IMS World Review Executive 2010. *Global pharmaceutical industry and market*. Disponível em: <<http://>





www.abpi.org.uk/industry-info/knowledge-hub/global-industry/Pages/industry-market.aspx> Acesso em: 17/06/2011.

Lopes, D.P.; Barbosa, A.C.Q. 2008 – Inovação: conceitos, metodologias e aplicabilidade. Articulando um constructo à formulação de políticas públicas – uma reflexão sobre a lei de inovação de Minas Gerais. Seminário de Economia Mineira. *Anais do XIII Seminário sobre a Economia Mineira*, Diamantina.

Lou, S-H. 2010 – Pharmaceutical Industry. In: 2010 *Taiwan Industry Outlook (Industry Insights)*, Chap. 15, p. 313-326. Disponível em: <http://www.itis.org.tw/itis-data/English/2010/201000215.pdf>

Maia, M.G.S.F. 2006 – Integração universidade/empresa como fator de desenvolvimento regional: um estudo da Região Metropolitana de Salvador. Tese (Doutorado). Departamento de Geografia Física, Universitat de Barcelona. Disponível em: <http://tdx.test.cesca.es/handle/10803/1925>

Marcovitch, J. 1983. *Administração em ciência e tecnologia*. Edgard Blücher, São Paulo.

Marinho, V.M.C.; Seidl, P.R.; Longo, W.P. 2008 – O papel governamental como ator essencial para a P&D de medicamentos – um estudo de caso. *Química Nova*, v.31, n.7, p.1912-1917.

Mota, T.L.N. 1999 – Interação universidade-empresa na sociedade do conhecimento: reflexões e realidade. *Ciência da Informação, Brasília*, v.28, n.1, p.79-86.

Nunes, A.L.S.; Dossa, A.A.; Segatto, A.P. 2009 – Papéis de um escritório de Transferência de Tecnologia: Comparação entre Universidade Privada e Pública. Anais do Simpósio de Administração da Produção, Logística e Operações Internacionais - SIMPOI, FGV-EAESP, São Paulo. Disponível em: http://www.simpoi.fgvsp.br/arquivo/2009/artigos/E2009_T00161_PCN75763.pdf. Acesso em 22/Jul/2011.

OECD. Organisation for Economic Cooperation and Development. *Business incubation: international case studies*. OECD, Paris, 1999.

Plonski, G.A. 1995 – Cooperação empresa-universidade: antigos dilemas, novos desafios. *Revista USP*, v.25, p.32-41.

Rapini, M.S. 2007 – Interação Universidade-Empresa no Brasil: Evidências do Diretório dos Grupos de Pesquisa do CNPq. *Estudos Econômicos*, v.37, n.1, p.211-233.

Reis, D.R. 2004. Gestão da Inovação Tecnológica. In: *Cooperação Universidade – Empresa como Instrumento para a Inovação Tecnológica*, p.109-149. Manole, Barueri-SP.

Simões, C.M.O.; Schenckel, E.P. 2002 – A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.12, n.1, p.35-40.

Torres, R.P.; Souza, M.A.F. 2010 – A dinâmica do Mercado Farmacêutico brasileiro segundo o modelo de estratégias de Porter. *Sociedade, Contabilidade e Gestão* (Ed. Especial), v.5, p.118-132.

Uller, A. 1995 – Interação universidade e empresa: mitos e fatos. *Informe PADCT (Brasília)*, v.5, n.21, p.9-10.

UNICAMP. Universidade Estadual de Campinas. Fundo Escritório de Transferência de Tecnologia. Portaria GR 166/90, de 28.08.1990. Disponível em: http://www.unicamp.br/siarq/pesquisa/guia/adm_servicos_fechados_cont6.html. Acesso em 22/Jul/2011.

Vidotti, C.C.F.; Castro, L.L. 2009 – Fármacos novos e necessidades do sistema único de saúde no Brasil. *Revista Espaço para a Saúde (Londrina)*, v.10, n.2, p.7-11.

Whellwright, S.C.; Clark, K.B. 1992. *Revolutionizing product development – Quantum Leaps in speed, Efficiency, and Quality*. Free Press, New York, 1992.

Recebido em junho de 2012. Aceito em agosto de 2012.



Sistema de Inovação em Fitomedicamentos: os Desafios Da Gestão para o Desenvolvimento de Fitomedicamentos a partir da Biodiversidade Brasileira

Phytomedicines Innovation System: Management Challenges for the Development of Phytomedicines from the Brazilian Biodiversity

¹*Jislaine de F. Guilhermino; ²Cristiane Quental; ³José Vitor Bomtempo

¹Jislaine de Fátima Guilhermino: Fiocruz Mato Grosso do Sul/ Vice Presidência de Gestão e Desenvolvimento Institucional/ FIOCRUZ;

²Cristiane Quental: Escola Nacional de Saúde Pública/ENSP/FIOCRUZ;

³José Vitor Bomtempo: Escola de Química/EQ - Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ

*Correspondência: *e-mail: jislaine@fiocruz.br

Palavras chave:

Fitomedicamentos; Inovação; Sistema de Inovação; Tecnologia.

Keywords:

Phytomedicines; Innovation; Innovation System; Technology.

Resumo

Partindo da premissa de que é necessário buscar alternativas que possibilitem transformar o arsenal químico oferecido pela biodiversidade brasileira em potencial econômico, emerge também a necessidade de buscar um maior entendimento sobre o processo de inovação em fitomedicamentos. Esse segmento é caracterizado pela multidisciplinaridade da Pesquisa e Desenvolvimento e pela heterogeneidade da cadeia produtiva. Observa-se, por exemplo, relação direta com o setor saúde, mas também uma relação estreita com o setor agrícola. O presente artigo trata da composição, estrutura e funcionalidade do sub-sistema de inovação em fitomedicamento (SIF). São destacados os atores que compõem o SIF e as relações entre eles. Esta abordagem discute como os agentes influenciam o processo de inovação nesse ambiente complexo para a geração, o uso e a difusão de tecnologias aplicadas às distintas etapas da cadeia tecnológica, e oferece uma base para que se compreendam as razões do relativo atraso tecnológico nacional e as formas de superá-lo. Uma das maiores lacunas identificadas no SIF corresponde à gestão dos programas estabelecidos para operacionalizar as políticas públicas, e também a gestão no âmbito das organizações e agentes do sistema.

Abstract

Starting from the premise that it is necessary to find alternatives that enable to transform the chemical arsenal offered from the Brazilian biodiversity in economic potential emerges the need of a greater understanding of the innovation process in phytomedicines. This segment is characterized by multidisciplinary Research and



Development and the heterogeneity of the production chain. There is, for example, directly related to the health sector, but also a close relationship with the agricultural sector. This article discusses the composition, structure and functionality of the Innovation Phytomedicines Sub-system (IPS). It highlights the actors that compose it and the relationships between them. This approach discusses how these agents influence the innovation process in this complex environment for the generation, use and diffusion of technologies applied to different stages of the technology chain, and provides a basis to understanding the reasons for the relative national technologic backwardness and the ways to overcome it. One of the greatest gaps identified in the SIF corresponds to the management of the programs established to operationalize the policy, and also the management inside organizations and agents of the system.

Introdução

A indústria farmacêutica é uma indústria intensiva em Ciência e Tecnologia (C&T); as inovações e as atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D) subjacentes são a base da competição, assumindo caráter estratégico pelas suas elevadas externalidades e impactos sociais (Gadelha, Quental e Fialho, 2003). O desenvolvimento dessa indústria, além dos efeitos de indução científica e tecnológica, representa um dos pilares do desenvolvimento econômico e social.

O setor farmacêutico brasileiro é dominado por grandes empresas que, em sua maioria, não operam nas etapas de desenvolvimento, adotando principalmente o papel de utilizadoras de tecnologia (Zuanazzi e Mayorga, 2010), onde a indústria apresenta-se quase que exclusivamente concentrada nas atividades de produção e *marketing*. Apesar de figurar entre os dez maiores mercados mundiais, o país não foi capaz de promover a integração da cadeia farmacêutica com razoável grau de densidade tecnológica (Palmeira Filho e Capanema, 2010). Observam-se, entretanto, movimentos recentes de empresas de pequeno e médio porte na busca de novos produtos ou de novas tecnologias (Zuanazzi e Mayorga, 2010).

A introdução de novos produtos, elemento central no padrão de competição dessa indústria, teve desde os primórdios, uma grande contribuição dos produtos naturais como fonte de inovação (Baker et al., 2007). Um marco do nascimento da grande indústria farmacêutica alemã foi a descoberta, em 1829, do analgésico e antitérmico salicina, a partir das cascas do salgueiro (*Salix alba* L. - Salicaceae). Posteriormente, Felix Hoffman, pesquisador da Bayer, utilizou a salicina como objeto da primeira modificação sintética visando à obtenção de um fármaco - o ácido acetilsalicílico, considerado o marco zero da química medicinal e a primeira patente de que se tem conhecimento na área de medicamentos (Barreiro e Bolzani, 2009; Calixto e Siqueira, 2008). Outros exemplos atuais comprovam a afinidade entre os fármacos e a biodiversidade e justificam a exploração dos produtos naturais como um valioso instrumento no desenvolvimento e na produção de fármacos inovadores (Barreiro e Bolzani, 2009).

O desenvolvimento de um fitomedicamento com comprovação científica de segurança, eficácia e qualidade demanda menos recursos e menos riscos do que o desenvolvimento de um medicamento sintético. Isto porque, em geral, já há algum histórico relacionado ao uso popular das plantas pesquisadas o que favorece no momento de desenvolver um fitoterápico, tanto no direcionamento dos ensaios quanto no número de testes que serão necessários para sua validação. Os processos tecnológicos e produtivos mais simples também apresentam um custo menor (Calixto, 2000). Nessa perspectiva, as plantas medicinais e os fitomedicamentos podem contribuir para o crescimento da indústria farmacêutica nacional e para a oferta de novas possibilidades terapêuticas para o sistema nacional de saúde (Zuanazzi e Mayorga, 2010). As substâncias ativas de plantas e extratos vegetais podem ser utilizadas como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos, como fonte de matérias-primas para obtenção de fármacos e adjuvantes, além de medicamentos elaborados exclusivamente à base de extratos vegetais – os medicamentos fitoterápicos.

O termo fitomedicamento não é utilizado oficialmente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pelo Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF). Por definição, de acordo com o PNPMF o termo fitoterápico exclui “substâncias isoladas”. Neste estudo, as potencialidades de inovação são analisadas em um sistema que considera todos os produtos advindos da cadeia tecnológica e produtiva. Neste caso, o termo Fitomedicamento abrange os fitoterápicos, incluindo-se as substâncias isoladas e os medicamentos desenvolvidos a partir dessas substâncias.

O Brasil é um dos países com maiores perspectivas para exploração econômica da biodiversidade, em função do número expressivo de espécies nativas, das excelentes condições climáticas e edáficas, e do grande potencial hídrico (Zuanazzi e Mayorga, 2010). Entretanto, o desenvolvimento e a produção nacional associada aos recursos da Flora são ainda pouco expressivos; o que é evidenciado pelo número reduzido de produtos registrados e desenvolvidos no país a partir de espécies nativas. Até 2008, apenas 10 das 162 espécies de plantas medicinais registradas sob a





forma de fitoterápicos na ANVISA/Ministério da Saúde (MS) correspondiam a espécies nativas (Carvalho et al., 2008).

As plantas medicinais brasileiras são consideradas como altamente promissoras, mas são pouco conhecidas. Embora a produção científica nessa área seja considerada expressiva (Calixto e Siqueira, 2008), os conhecimentos gerados não se refletem na disponibilidade de novas tecnologias e produtos. Este quadro desfavorável vem configurando de maneira paulatina, na área de fitomedicamentos, um panorama semelhante ao que já ocorre no mercado farmacêutico em geral, com enorme dependência da importação de drogas e alto custo para empresas e consumidores (Calixto, 2003; Pinheiro et al., 2005; Alves, 2010; ABIFISA, 2010 em <http://www.abifisa.org.br>).

Assim, os fitomedicamentos representam um nicho estratégico para a capacitação tecnológica e inovativa, com efeitos positivos tanto no dinamismo econômico da indústria quanto na política de acesso aos medicamentos, justificando a necessidade de aprofundar o olhar sobre este segmento de forma sistêmica.

Os objetivos deste estudo são a identificação e análise das principais lacunas que dificultam o desempenho do Sistema de Inovação em Fitomedicamentos (SIF) no desenvolvimento, uso e difusão de tecnologias e produtos. Espera-se também, como resultado adicional, subsidiar argumentos periféricos (mas não menos importantes) à construção do SIF, como o aprimoramento dos mecanismos de governança do sistema.

Base Conceitual

A inovação – reconhecida como elemento central para a evolução econômica e social dos povos – tem sido estudada à luz de diversas perspectivas e abordagens. Um denominador comum a esses estudos é a compreensão da inovação como um fenômeno social, transversal, multidimensional e complexo. A análise dos chamados sistemas de inovação (SI) se desenvolveu a partir da busca de um entendimento da inovação que atendesse sua composição, estruturação, funcionalidade e, principalmente, da sua abrangência em contextos políticos, econômicos e sociais (Freeman (1987); Lundvall (1992); Nelson (1993).

A inovação é vista de forma sistêmica. O processo de inovação tem lugar no nível da firma, contudo é gerado e sustentado por relações inter-firmas e por uma complexa rede de relações inter-institucionais. Nesse contexto, a firma passa a ser redefinida como uma organização voltada para o aprendizado e inserida num ambiente institucional mais amplo (Nelson e Winter, 1982; Freeman, 1987; Lundvall, 1992; Edquist, 1997). A perspectiva dos SIs tem se constituído num referencial abrangente para permitir a análise da

inovação sob diferentes dimensões. Dessa forma, os SIs podem apresentar alcance supranacional, nacional, mas também podem ser analisados a partir de sua dimensão setorial, regional ou local. No caso de SIs direcionados para setores, indústrias ou tecnologias específicas, como os fitomedicamentos, Breschi e Malerba (1997) sugerem a denominação Sistemas Tecnológicos (STs), isto é, sistemas específicos inseridos no conceito mais geral de SI.

A principal contribuição da abordagem sistêmica é o tratamento da inovação como o resultado de trajetórias cumulativas e construídas historicamente, de acordo com as especificidades institucionais e padrões de especialização econômica, inerentes a um determinado contexto espacial ou setorial (Rothwell, 1995; Ipiranga, Freitas e Paiva, 2010). A abordagem pelo conceito de SI oferece aspectos importantes para descrever, entender, explicar e influenciar o processo de inovação: *a inovação é um processo interativo* (Albuquerque e Cassiolato 2000; 2002; Cassiolato e Lastres, 2005; Nelson e Nelson 2002); *a inovação é influenciada pelo conhecimento e aprendizagem* (Malerba e Orsenigo, 1993); *a inovação possui uma estrutura sistêmica e interdisciplinar* (Malerba e Orsenigo, 1993); *a inovação possui uma perspectiva histórica*. No segmento das plantas medicinais e fitomedicamentos esta evolução histórica é apresentada nos trabalhos de Fernandes (2004) e Alves (2010), que abordam “Plantas Medicinais: memória da ciência no Brasil” e “Plantas Medicinais e Fitoquímicas no Brasil: uma visão histórica” respectivamente.

Malerba (2004) aponta os três elementos básicos (*building blocks*) de um sistema setorial de inovação (SSI): conhecimento e tecnologia, atores e redes, e instituições. O primeiro refere-se à matriz tecnologia-produto que liga cada produto a um conjunto de tecnologias dentro de um determinado setor. O segundo elemento é constituído por um grupo heterogêneo de atores, individuais e coletivos, públicos e privados, que desenvolve interações de mercado e de não-mercado para geração, adoção e utilização de tecnologias e produtos do setor. As empresas são os principais agentes do sistema porque estão diretamente comprometidas com a geração, difusão e uso das novas tecnologias bem como com a produção e venda dos produtos do setor. Outros agentes que dão suporte à inovação e também compõem o sistema setorial são as universidades, organizações financeiras, agências governamentais, autoridades locais e outros agentes. O terceiro elemento é composto pelas instituições, que moldam as interações entre os atores. Incluem normas, rotinas, hábitos, leis e demais padrões de atuação. Em sua conceituação clássica, North (1991) considera as instituições como “as regras do jogo”, determinando o que os agentes e atores podem ou não podem fazer. O conjunto de instituições abrange desde aquelas que impõem normas aos demais agen-





tes até as que são criadas em função da interação dos agentes. As instituições podem ser formais (leis e regras) ou informais (normas de comportamento, códigos sociais de conduta, etc.).

A dinâmica e o funcionamento de um sistema setorial de inovação estão, portanto, atrelados às relações estabelecidas entre os elementos que o compõem. Por um lado, as particularidades da base de conhecimento e os processos de aprendizagem afetam as competências e as estratégias desenvolvidas pelas empresas do setor. De outro, as experiências e as competências desenvolvidas moldam as crenças e as representações dos agentes em relação ao contexto setorial, em termos de processos econômicos relevantes, opções tecnológicas válidas, características das demandas pertinentes e potencialidade de aprendizagem com os usuários e fornecedores (Malerba, 1999).

O escopo de análise dos SIs vem evoluindo de artefatos para sistemas, de organizações individuais (firmas) para redes de organização. Geels (2004) propõe um novo modelo analítico, os Sistemas Sócio-Técnicos (SST), que incluem tanto o lado da oferta da inovação, quanto da demanda ou ambiente usuário, distinguindo: sistemas (recursos, aspectos materiais); atores envolvidos na manutenção e modificação do sistema; regras e instituições que guiam a percepção e a atividade dos atores. Assim, o SST é constituído de uma dimensão tecnológica e material, e também de uma dimensão social. Esta última abrange os atores, ou os resultados da atividade de atores humanos incorporados em grupos sociais que compartilham certas características.

Escopo e metodologia

A proposição e análise de um Sistema de Inovação em Fitomedicamentos (SIF), foi realizada a partir das abordagens de Sistemas Setoriais de Inovação (SSI) e Sistemas Sócio-Técnicos (SST) em especial. Esta proposta pressupõe que o SIF apresenta especificidades, as quais permitem o seu delineamento, e que a sua análise fornece subsídios para a identificação de agentes, atores e organizações que têm influência na evolução do conhecimento e nos processos de aprendizagem. Consequentemente, impactam no processo de inovação, além de identificar os arranjos institucionais que os condicionam. Esta análise permitirá a identificação das lacunas existentes no SIF e a discussão de ações necessárias para saná-las.

Quanto à composição do SIF, este estudo apresenta uma visão organizada sobre os principais agentes en-

volvidos, os quais incluem a Indústria, as Instituições de P&D e o Estado – este último representado pelas ações do governo federal compreendidas na elaboração de políticas, regulação, em alinhamento com as análises de Malerba (2004) e de Geels (2004).

Foram realizados levantamentos¹ utilizando como fonte de pesquisa o Portal de Periódicos da CAPES, e a base de dados do *ISI Web of Knowledge*. As palavras-chave utilizadas nesse levantamento foram: *Innovation systems; Sectorial systems; Institucional Change; Technological systems; Technological change e innovation processes*. Outras palavras-chave específicas do segmento utilizadas foram: Fitomedicamentos, Fitoterápicos e Plantas medicinais. Os resultados obtidos a partir desses levantamentos ofereceram subsídios para a proposição e análise do SIF.

Descrição e análise do SIF

A conformação esquemática proposta para o SIF está apresentada na Figura 1. Esta envolve um conjunto de atividades produtivas, que vai da produção e/ou extração de plantas medicinais, passando pelo conjunto de atividades produtivas que as utilizam como matéria-prima (medicamentos e fármacos, cosméticos e alimentos) e chegam até o mercado (público ou privado), ou seja, aos usuários finais. Inclui também agentes que se relacionam direta ou indiretamente com o setor produtivo, tais como os Institutos de Ciência, Tecnologia e Inovação (ICTs – Universidades e Institutos de Pesquisa).

Figura 1 – Sistema de Inovação Fito



Fonte: Elaboração própria

¹Além do levantamento bibliográfico, foram consultados especialistas que presentemente atuam na cadeia produtiva de fitomedicamentos, as instituições de PD&I e o Estado.





Embora o Meio Ambiente não seja um agente do sistema, é pertinente se observar a sua relevância no SIF; um sistema no qual a biodiversidade e, portanto, os biomas e o conhecimento tradicional associado às plantas medicinais, alimentam as organizações de formas distintas. O meio ambiente deve afetar, e ser afetado pelos agentes do SIF.

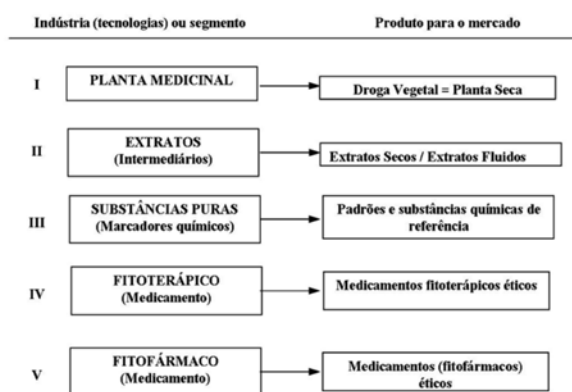
A relação entre os diversos agentes, direta ou indireta, gera a dinâmica do sistema.

Assim, o Estado é também agente importante do SIF, na medida em que suas prerrogativas na definição de políticas públicas, regulação e fomento influenciam decisivamente os vários agentes do sistema.

Indústria

Compreende o conjunto de empresas do setor de fitomedicamentos que compartilham tecnologias e objetivos comuns, incluindo a agroindústria (setor primário). Estas indústrias representam diferentes papéis e etapas, requisitando estrutura, tecnologias, capacitação e competências distintas. Apresentam atividades tecnológicas distintas entre si, recortam diferentes segmentos de atuação industrial e têm o suporte de diferentes áreas do conhecimento. Normalmente, as empresas se estabelecem por etapas dessa cadeia, praticando relações recíprocas como fornecedores ou clientes. A Figura 2 apresenta os cinco segmentos produtivos do SIF.

Figura 2. Etapas da cadeia tecnológica e produtiva de Fitoderivados



Fonte: Elaboração a partir de dados da Federação Brasileira das Associações de Estudos e Pesquisa de Plantas Medicinais - FEBRAPLAME, 2007.

Constata-se que o avanço na cadeia tecnológica (industrial) é concomitante com o adensamento tecno-

lógico e, por conseguinte, maior agregação de valor do produto resultante das etapas. Cada segmento produtivo responde por parâmetros éticos e atende às regulamentações específicas que regem sua atividade ou produção. Neste contexto, deve-se levar em consideração que diferentes níveis de produtos deverão, em geral, atender a exigências de distintos órgãos regulatórios.

Segmento Produtivo I: Os fornecedores e a produção de matéria-prima vegetal

O cultivo de plantas medicinais² vem ganhando destaque ao longo dos últimos anos especialmente por conta das legislações sanitária e ambiental e ainda pela pressão para melhoria da qualidade e regularização da oferta (Batalha et al., 2003), embora a maior parte da produção nacional de plantas medicinais ainda seja obtida através do processo extrativista. O Estado do Paraná é responsável por 90% da produção nacional (Corrêa Junior, Graça e Scheffer, 2004).

O custo de produção de plantas medicinais é alto, e é determinado pela espécie cultivada e o sistema de cultivo. O investimento inicial também é alto, em função da necessidade de uma estrutura de beneficiamento além dos equipamentos convencionais. O retorno ocorre em médio e longo prazo, dependendo do tamanho da área cultivada e do capital investido. A atividade requer grande quantidade de mão-de-obra quando comparado com outras atividades agrícolas, com necessidade de mão-de-obra sazonal (Corrêa Junior, Graça e Scheffer, 2004).

Segundo (Corrêa Junior, Graça e Scheffer, 2004), observa-se um crescimento sistemático na área ocupada pelo cultivo orgânico de plantas medicinais, em reposta à demanda do mercado. A atividade vem crescendo cerca de 10% ao ano. Uma necessidade que advém do aumento do consumo e da produção é a de certificação dos produtos e da rastreabilidade dos processos. Existe a necessidade de aperfeiçoamento das técnicas de produção e beneficiamento, com atenção especial ao uso de tecnologias mais adequadas para secagem e na obtenção de concentração desejável dos princípios ativos. Um dos principais fatores que determinam o êxito desta produção é a garantia da comercialização, considerando a alta especificidade deste mercado.

A produção de plantas medicinais apresenta características de produção de especialidades - produtos de menor volume, desenvolvidos para atender a propósitos específicos - representando um nicho no mercado agrícola. Seu desenvolvimento não passa pelo

²Entre as cultiváveis, é possível classificá-las em espécies nativas, características da Flora brasileira, ou em espécies exóticas, originadas de outros países e que foram adaptadas às condições brasileiras (Lourenzani, 2004).





enquadramento no regime dominante regido pelo produtivismo e pela comoditização, mas pela adoção de modelos mais próximos ao modelo agroecológico (Marques, 2010).

Segmentos Produtivos II e III: Intermediários

O segmento produtivo II está concentrado na obtenção de produtos intermediários, que constituem os extratos vegetais. Estes podem ser utilizados diretamente por profissionais da saúde como um recurso terapêutico (extratos fluidos, tinturas) ou podem ser utilizados como matéria-prima, a partir da incorporação de um adjuvante estabilizador, para a produção de fitomedicamentos (extratos secos).

Devido à complexa composição das substâncias vegetais, o processamento primário é um passo crucial na manutenção da constância da qualidade na matéria-prima. Alguns parâmetros-chave são de grande importância durante o processamento de extratos como, por exemplo, parte da planta a ser usada (folhas, raízes, flores); coleta do material vegetal; método de extração e passos adicionais de purificação; tipo e concentração do solvente; razão entre o material vegetal bruto e o solvente. Diferenças nas concentrações dos princípios ativos de extratos vegetais são minimizadas por processos tecnológicos de padronização do extrato bruto através de metodologias de secagem.

A região Sudeste, em especial o Estado de São Paulo, é considerada um grande centro de comercialização e consumo de plantas medicinais pelas empresas que estão, em sua maioria, lá localizadas (Corrêa e Alves, 2008). No entanto, a infraestrutura industrial para a produção de extratos vegetais no Brasil é praticamente inexistente – o Grupo Centoflora é um dos raros exemplos de sucesso, como empresa neste ramo de atividade. Dados da balança comercial refletem esta lacuna na cadeia tecnológica: o déficit no segmento de “sucos e extratos vegetais” cresceu 393% entre 1990 e 2006, contra um crescimento de 55% da cadeia produtiva como um todo (Rodrigues, Nogueira e Parreira, 2008).

O segmento produtivo III se concentra nos processos tecnológicos de separação e purificação para a obtenção de princípios ativos de plantas medicinais, podendo utilizar como matéria-prima a droga vegetal ou o produto do segmento II, ou seja, os extratos vegetais. O produto desta etapa tecnológica por sua vez, é utilizado como matéria-prima para a indústria farmacêutica ou para a produção de padrões de referência (marcadores químicos).

É possível que a Extracta Molécula Naturais S/A tenha sido um caso singular de uma empresa de bio prospecção atuando neste segmento. Seu principal

objetivo era a criação de um amplo banco de extratos e moléculas, com o objetivo de realizar parcerias tecnológicas para a busca de novos fármacos. Neste contexto, também foi a primeira a ter sua coleção comercial credenciada pelo Conselho de Gestão do Patrimônio Genético do Ministério do Meio Ambiente (CGEN-MMA), que conta com aproximadamente 40.000 amostras representativas de quase 5.000 espécies vegetais brasileiras, que testa contra alvos biológicos específicos (Luis, 2008).

Outro exemplo de investimento em fitofármacos foi o da empresa Merck com plantações próprias de jaborandi (*Pilocarpus jaborandi* Holmes) e de fava d'anta (*Dimorphandra mollis* Benth.) no Maranhão para extração da pilocarpina e rutina, respectivamente, que constituem produtos farmaquímicos de exportação. Informações coletadas até 2008 apontavam uma produção média de 450 toneladas de rutina por ano, atendendo cerca de 40% das necessidades mundiais dessa substância. Como subproduto da extração da rutina, fabricava rhamnose e quercetina. Produzia também 95% de toda a produção nacional de jaborandi. A Unidade Industrial Vegetex, em Parnaíba, Estado do Piauí, em parceria com a Vegeflora (grupo Centoflora), produzia anualmente 9 toneladas de pilocarpina que, além de atenderem as necessidades nacionais, eram exportadas para a América do Norte, Ásia e Europa (Homma e Menezes, 2004; Pinheiro, 2002). Esse era um exemplo de integração no qual a mesma empresa produzia a matéria-prima, os intermediários e o produto final. Em 2010, a empresa americana Quercegen adquiriu a Divisão de Produtos Naturais da Merck, incluindo as unidades de São Luís e Barra do Corda, colocando o Brasil como o principal produtor mundial do flavonóide quercetina.

Esses princípios ativos, respondem por mais de 40% das exportações brasileiras neste segmento. Assim, pode-se inferir que esse é um mercado concentrado em termos do número de exportadores; um único grupo industrial responde por parcela majoritária do total exportado de princípios ativos (Aliceweb/MDIC, 2009 em <http://alicesweb.desenvolvimento.gov.br/>). Estes dados reforçam a necessidade de investimento nacional no segmento dos produtos intermediários, representando uma janela de oportunidade para as empresas brasileiras.

Segmentos Produtivos IV e V: transformação farmacêutica

A indústria nacional de fitoterápicos é composta por 119 empresas que possuem registro de seus produtos na ANVISA, e movimenta cerca de US\$ 1,8 bi/ano. Estima-se que o mercado mundial de fitoterápicos movimente cerca de US\$ 30 bilhões por ano (Carvalho et al., 2008; Freitas, 2007).





No Brasil, existem pelo menos dois grupos distintos de empresas entre as maiores fabricantes de medicamentos de origem vegetal. De um lado, grandes empresas cujo peso nesse mercado específico reflete o porte e atuação no conjunto da indústria farmacêutica. A maior parte de suas vendas (na média, mais de 90%) concentra-se em produtos sintéticos e a pequena parcela dos medicamentos de origem vegetal é composta principalmente de produtos cujos princípios ativos são isolados a partir da matriz vegetal (fitofármacos). De outro lado, estão os laboratórios menores, com produção direcionada mais fortemente para os fitoterápicos (Freitas, 2007). No mercado deste segmento específico, com predomínio dessas pequenas e médias empresas, os investimentos em P&D são ainda incipientes e restritos a um número reduzido de laboratórios.

Para os fitoterápicos, o país apresenta mercados concentrados por empresa e por produto, uma vez que 20 laboratórios respondiam por 84,70% das vendas totais do segmento, sendo que, em 2007, 20 produtos respondiam por 67,44% do total faturado. O laboratório de maior representatividade foi o Altana Pharma, de capital alemão, seguido pelos laboratórios Farmasa e Marjan. O produto na primeira posição, tanto em quantidade quanto em faturamento, foi o laxativo Tamarine, da empresa Farmasa, de capital nacional (Freitas, 2007).

As normas e critérios para produção, comercialização e registro de medicamentos fitoterápicos no país ainda constituem uma barreira institucional, principalmente para empresas de pequeno porte, já que o processo de registro sanitário representa uma forte barreira, em função dos custos envolvidos na validação científica e ética destes produtos (Freitas, 2007). Os padrões legais para registro de fitoterápicos exigem a garantia de segurança no uso, eficácia na utilização e qualidade farmacêutica do produto. Incapacitadas técnica e financeiramente para atender às novas exigências do mercado, é razoável supor que as empresas do setor, em sua grande maioria, também não dispõem de fôlego para enfrentar os desafios da inovação tecnológica, isto é, do desejável e necessário desenvolvimento de novos produtos.

De maneira geral, há um baixo investimento em P&D pela indústria. Este fato é corroborado pela existência poucos fitoterápicos totalmente desenvolvidos e registrados no país a partir de espécies nativas. Apenas nove espécies de plantas medicinais brasileiras tiveram a requisição de registro para produção de medicamentos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) até do ano de 2006 (Rodrigues, Nogueira e Parreira, 2008) – esses medicamentos, entretanto, não foram desenvolvidos totalmente no Brasil.

O Brasil é considerado um país com baixo nível de competitividade na cadeia produtiva de plantas medicinais e de fitoterápicos. Estudos apresentados por (Rodrigues, Nogueira e Parreira, 2008) apontam que o país é um tradicional importador líquido em todos os segmentos dessa cadeia, sendo que o déficit geral da balança comercial³ no período de 1996 a 2006 aumentou 55,2%.

Segundo Freitas (2007), os principais problemas que dificultam a atuação das empresas farmacêuticas brasileiras na área de produtos naturais podem ser estabelecidos como: (i) o elevado grau de internacionalização da indústria farmacêutica define uma orientação que privilegia as substâncias isoladas e obtidas por síntese; (ii) a maioria das empresas nacionais não tem porte suficiente para realizar os investimentos necessários ao desenvolvimento tecnológico, o que acaba favorecendo a aquisição de pacotes tecnológicos prontos; (iii) a baixa interação universidade-empresa, não existindo mecanismos de comunicação eficientes entre essas instituições; (iv) dificuldades existentes para o suprimento, armazenamento, padronização e cumprimento de prazos de entrega de matérias-primas.

As organizações de C&T

O universo de todas as disciplinas envolvidas em P&D de produtos naturais é caracterizado por ser altamente multidisciplinar; seja quando se buscam compostos quimicamente definidos, seja na padronização de fitocomplexos. Essa complexidade se deve à quantidade de informações que abrange cada uma das áreas do conhecimento envolvidas no P&D, como a Botânica, Agronomia, Química, Farmacologia, Toxicologia, Tecnologia Farmacêutica, Medicina, entre outras.

No Brasil, os ICTs, que abrangem principalmente as universidades, são o *locus* das pesquisas e eventualmente do desenvolvimento de medicamentos de plantas medicinais. Existe uma capacitação científica relevante nas áreas de química de produtos naturais e farmacologia, que permite o desenvolvimento de fitomedicamentos. Outras áreas afins como medicina, botânica, farmácia e engenharias, estão igualmente bem qualificadas (Ferreira, 1998).

O levantamento efetuado para este trabalho no diretório dos grupos de pesquisa na base de dados do CNPq, para a palavra-chave 'plantas medicinais' resultou em 507 grupos cadastrados; 194 grupos de fitoquímica (1398 pesquisadores cadastrados) e 68 de etnofarmacologia (292 pesquisadores cadastrados). Para as palavras-chave "Produtos Naturais" e "Fitoterápicos"

³Correspondente a 1 bilhão de US\$.





são 813 e 195 grupos cadastrados respectivamente. Ainda que seja necessária uma análise individual mais criteriosa para observar as possíveis repetições e deslocamentos quanto à pesquisa direcionada ao desenvolvimento de fitomedicamentos, esse número é bastante expressivo (CNPq, 2011 em <http://lattes.cnpq.br/>) e demonstra crescimento deste segmento ao longo dos anos. Em 1998, eram apontados aproximadamente 70 grupos relacionados à pesquisa de produtos naturais no Brasil, essencialmente especializados em Química e Farmacologia. Havia 316 pesquisadores cadastrados no CNPq em 2002, com trabalhos relacionados à pesquisa de produtos naturais, que eram divididos em 11 linhas de pesquisa (Pinto et al., 2002).

No que diz respeito à infraestrutura para P&D, o parque de equipamentos analíticos nas universidades brasileiras é, em alguns casos, equivalente aos das melhores universidades estrangeiras. As condições de trabalho variam enormemente, desde laboratórios de excelente qualidade estrutural, até outros com condições mesmo precárias; contudo a qualidade acadêmica do trabalho é relevante, quando se considera o número de trabalhos publicados em periódicos internacionais (Calixto e Siqueira, 2008; Science, 2010). O Brasil possui a maior base universitária e técnica das Américas, excluindo os EUA (Simões e Schenkel, 2002). Segundo um levantamento realizado por (Calixto e Siqueira, 2008) entre os anos de 2002 e 2004, poucas áreas de pesquisa no Brasil cresceram tanto, de acordo com o número de trabalhos publicados em periódicos internacionais, como as pesquisas com vegetais superiores. Essas publicações passaram de 24 entre 1984 e 1986 para 1.431 entre 2002 e 2004, um crescimento de 60 vezes. Ainda segundo esse levantamento, o Brasil é líder absoluto em publicações internacionais no tema das plantas medicinais na América Latina (41,6%). Este também é um reflexo do crescimento com relação à formação de recursos humanos especializados, decorrente de esforços para o estabelecimento e consolidação de um sistema moderno de pós-graduação (Calixto e Siqueira, 2008; Alves, 2010).

Conclui-se, pois, que a capacidade nacional para a produção de recursos humanos e artigos científicos é alta, porém este mesmo dinamismo não ocorre na orientação deste esforço para o desenvolvimento de produtos. Esta situação remete o foco para a questão sobre a interação entre a universidade e o setor produtivo. Há registro de apenas alguns poucos grupos de pesquisa e desenvolvimento de produtos naturais ligado a empresas, embora essas iniciativas estejam aumentando. Segundo a revista *Science*, o Brasil publica um número incipiente de patentes/ano (103 patentes em 2009), com ressalvas na área de ciências agrárias (com destaque para a EMBRAPA) e ecologia, consideradas importantes no que se refere

à inovação tecnológica em Biodiversidade. É grande a desconexão entre ciência e negócios no Brasil (Science, 2010). A criação de um ambiente favorável à aproximação do segmento produtivo do SIF com os ICTs, em trabalhos de cooperação e parceria, é indispensável para gerar inovações e melhoria dos padrões competitivos deste segmento.

As etapas da P&D em fitomedicamentos e os entraves para a sua realização

Uma avaliação metodológica das atividades de P&D realizadas identificou, dentro das três etapas no processo, os requerimentos inseridos nas fases de pesquisa básica, pesquisa aplicada e desenvolvimento tecnológico (Siani, 2003). Embora o processo de P&D não ocorra de forma linear e isolada, mas sim perpassa as diferentes etapas e áreas disciplinares, envolvendo interações paralelas e *feedbacks*; essa abordagem possibilitou não só a visualização do processo global da cadeia científica e tecnológica, como também a proposta de inserção de um mecanismo de coordenação para estabelecer os elos e o controle gerencial entre as atuações, no sentido de reforçar o direcionamento para o desenvolvimento de um produto (Pinheiro et al., 2006).

A **pesquisa básica** é realizada em escala laboratorial, basicamente em atividades de *screening* químico e biológico, quando se busca a definição de um alvo biológico e terapêutico e a identificação dos constituintes químicos da matéria-prima, ainda utilizada em pequenas quantidades. No que diz respeito à coleta de plantas medicinais há necessidade de estabelecer normas de acesso, especialmente no caso de haver o conhecimento tradicional associado ao uso das espécies pelas comunidades. Os pesquisadores são unânicos em afirmar que a legislação atual neste âmbito, além de não conter a biopirataria tem sido impeditiva ao cientista brasileiro, seja pela burocracia adicional imposta pela norma aos pesquisadores, seja pelo desconhecimento por parte destes dos caminhos para obtenção de autorização quanto ao acesso ao patrimônio genético.

A pesquisa básica é, em sua maioria, realizada na academia, na qual os estudos de patenteabilidade e viabilidade são normalmente negligenciados. O levantamento da patenteabilidade pode demonstrar se o estudo em questão apresenta alguma possibilidade de inovação, revertendo-se eventualmente em posterior transferência de tecnologia de um produto ou processo. É importante também realizar o estudo de viabilidade técnica e econômica ao final dessa etapa. Entretanto, a academia esbarra na dificuldade de informações mercadológicas que possam comprovar ou substanciar a viabilidade econômica daquilo que está sendo proposto.





A fase de **pesquisa aplicada** envolve a realização dos estudos farmacológicos *in vivo*, a definição de concentração de substância pura ou extrato (ensaios dose-resposta) e os primeiros estudos de toxicidade aguda. No caso dos fitoterápicos, a padronização química (definição dos marcadores químicos) e farmacognóstica (morfológica e química) devem ser concluídas nesta etapa para que se iniciem, a partir do extrato padronizado, os estudos toxicológicos em doses repetidas.

Esta etapa ainda está bastante relacionada ao meio acadêmico. Aqui, as maiores dificuldades residem no desconhecimento de protocolos que serão válidos na etapa posterior do desenvolvimento e também para fins de suporte ao registro do produto final. A legislação que trata do registro traz uma série de especificações para os protocolos, por exemplo, com relação ao número de animais utilizados num determinado experimento, e que nem sempre são exigidas para a publicação de artigos acadêmicos. Ainda, para fins de registro posterior, há que se considerarem os requisitos de Boas Práticas de Laboratório (BBL) nas etapas de pesquisa.

Outro entrave desta etapa é a disponibilidade de padrões fitoquímicos, para servirem de referência e para o controle de qualidade do processo de desenvolvimento. As substâncias com esta finalidade, aplicadas aos medicamentos de origem vegetal, são de alto custo e importadas. Adicionalmente, este fato é agravado pela indisponibilidade de padrões para as espécies genuinamente nacionais, o que dificulta ou quase inviabiliza o adequado controle de sua qualidade. Há expertise acadêmica suficiente, porém inexistem projetos organizados voltados para suprir a demanda do setor empresarial, neste aspecto.

Com relação à toxicologia pré-clínica, são poucas as instituições estruturadas para prestação de serviços, o que acarreta custos altos e morosidade na execução, quando não a inviabiliza. Há, nas instituições universitárias públicas e privadas, alguma condição de realização desses ensaios, para fins de pesquisa, embora pouco adequadas e sem vinculação com as necessidades do setor produtivo.

A etapa de **desenvolvimento tecnológico** corresponde ao desenvolvimento do produto. A obtenção, produção e controle de qualidade da matéria-prima compõem o início do processo, objetivando-se a obtenção do chamado “lote único” de planta ou extrato vegetal a partir do qual o fitomedicamento será inteiramente desenvolvido. A partir deste lote único, cuja constância na composição é um parâmetro de durante todo o processo, serão realizados os estudos de estabilidade da formulação farmacêutica proposta. Desta forma, o artifício do lote único garantirá suporte à reprodutibilidade dos ensaios, assim como fornecerá recursos para a rastreabilidade do processo.

Esta etapa responde ainda pelos estudos farmacológicos e toxicológicos complementares com substâncias puras e/ou extrato padronizado e produto final. A infraestrutura de biotérios é indispensável para o desenvolvimento em fitomedicamentos e também um dos gargalos a serem superados. Há expertise disponível na academia científica, contudo voltada quase que exclusivamente ao ensino e pesquisa, pouco atuando na lógica de interação com empresas.

Uma das grandes dificuldades na etapa de desenvolvimento é o escalonamento (*scale up*), especialmente em se tratando do processamento de grandes quantidades de matéria-prima vegetal.

Ao final desta fase, o fitomedicamento estará apto ou não para a realização dos estudos de eficácia e segurança em seres humanos: os estudos clínicos. Os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) devem ser atendidos na produção dos lotes que serão utilizados nos testes clínicos. Estes são geralmente demandados pela indústria e executados por grupos especializados. Este tópico foi abordado de forma sistematizada por Quental e Salles (2006). Uma vez validados cientificamente, a etapa seguinte é da produção, seguida pelo registro e comercialização. Uma questão importante a ser levantada nesta fase é a transferência de tecnologia, uma área que demanda amadurecimento e experiência por parte das instituições e de uma formulação mais sólida por parte do Estado, no sentido de promover o “diálogo”, para que a “instituição que inventa”, inventor, empresa e financiador atuem com transparência e com garantias (Barreiro, 2011).

As questões mencionadas acima foram apresentadas na Revista de Pesquisa e Inovação Farmacêutica (UNIBAN) e aqui são complementadas a fim de estabelecer o pano de fundo para a análise sistêmica.

O Estado: políticas públicas, regulação e fomento

Políticas Públicas e Regulamentação

Os últimos dez anos assistiram um número expressivo de mudanças nas bases políticas e normativas do SIF. As duas principais políticas introduzidas com impacto direto nesse sistema foram a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), ambas instituídas em 2006. A PNPIC é uma política focada na aplicação e introdução racional de fito-produtos e outros recursos terapêuticos complementares na prevenção e tratamento de patologias e na saúde pública, associada às demais técnicas terapêuticas, convencionais ou não; promovendo a introdução de fitoterápicos nas unida-





des de saúde do país, desde que vantajosos em relação aos tratamentos convencionais.

A PNPMF foca no aproveitamento e agregação de valor aos recursos da biodiversidade, envolvendo diversas áreas de conhecimento. É uma política que fomenta a prospecção, a validação, o desenvolvimento e a produção de plantas medicinais, fitoterápicos, novas moléculas bioativas, estimulando a geração de tecnologias e produtos. Essa política estabelece as linhas de ações prioritárias para o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, ao propor uma rede de esforços para o desenvolvimento e sugestão de medidas para a melhoria da atenção à saúde, ao fortalecimento da agricultura familiar, à geração de emprego e renda, à inclusão social, e ao desenvolvimento industrial e tecnológico.

De forma genérica, a PNPI define as prioridades para a fitoterapia na saúde pública, considerando seus diversos níveis de complexidade, e a PNPMF induz ao atendimento a essas demandas, desenvolvendo tecnologias e produtos. Para atender as diretrizes dessas políticas, a ANVISA introduziu mudanças significativas nas bases normativas que regulamentam este segmento.

No que se refere à avaliação do cumprimento das exigências jurídico-administrativas e técnico-científicas relacionadas com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos para sua comercialização e consumo, foi publicada a RDC 14/2010, que vem sendo complementada continuamente por orientações normativas voltadas para o registro de medicamentos fitoterápicos (ver consolidado de normas da COFID em <http://portal.anvisa.gov.br>). Convém mencionar que regulamentações específicas para o registro de medicamentos fitoterápicos existem desde 1967. Em 2010 a ANVISA promoveu um workshop com representantes que atuam nos segmentos diversos, relacionados aos fitoterápicos, para traçar uma análise da evolução temporal das normativas e debater as principais modificações introduzidas ao longo desses anos.

As novas e rigorosas exigências, sobretudo relacionadas aos padrões de qualidade de processos e produtos, têm provocado forte impacto no mercado como um todo. Dentre outras consequências, vieram à tona as fragilidades da base técnico-científica de parte considerável das empresas. Um novo patamar científico-tecnológico foi estabelecido para o setor, num processo que alterou automaticamente os parâmetros para a competição no mercado nacional, evidentemente mais compatível com os que vigoram há algum tempo no mercado internacional. A RDC 17/2000 da ANVISA, sendo a primeira normativa que apresentava critérios mais rigorosos para o registro de medicamentos fitoterápicos, por exemplo, impactou negativamente nos números da balança comercial

(Rodrigues, Nogueira e Parreira, 2008), evidenciando a maior vulnerabilidade das empresas que atuam nas etapas iniciais da cadeia produtiva (produção de droga vegetal e extratos), por se tratarem de empresas menores em termos do porte, recursos financeiros e tecnológicos. Essa dificuldade da indústria fitoterápica nacional em acompanhar as mudanças regulatórias é demonstrada por dados da própria ANVISA, que revelam uma queda substancial no número de registros deferidos nos últimos dois anos.

Num esforço para ampliar o mercado e a oferta de fitoterápicos, e também solucionar em parte o problema da indústria que teve o seu portfólio de produtos reduzido, a agência reguladora introduziu dois novos instrumentos que, em curto e médio prazo, devem impactar positivamente o SIF. O primeiro foi a elaboração de uma lista de medicamentos fitoterápicos oriundos de 36 espécies vegetais, referida como IN no 5/2008, para registro simplificado. Os produtos que integram esta lista são obtidos a partir de espécies já consagradas quanto às indicações terapêuticas e de segurança de uso; e por isso dispensam a etapa de validação. O segundo foi a RDC no 10/2010, que dispõe sobre a notificação de drogas vegetais, e inclui 66 espécies vegetais. Até então, as drogas vegetais não podiam ser comercializadas com a respectiva indicação terapêutica. Esta normativa abre uma possibilidade que influi positivamente no mercado, especialmente no segmento produtivo I.

Uma decorrência positiva destas atuais políticas públicas foi reconhecer oficialmente experiências já em andamento com plantas medicinais e fitoterapia na rede pública, como a Farmácia Viva (FV) instituída no âmbito do SUS, por meio da Portaria no 886/2010. No contexto da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, a FV deverá se responsabilizar pelo cumprimento de etapas que envolvem desde o cultivo até a dispensação de preparações magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos nos serviços públicos de saúde. Outra medida com efeito pragmático foi a pactuação entre o MS, estados e municípios, que, ao incluir 08 fitoterápicos no Elenco de Referência da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica, possibilita o financiamento desses medicamentos com recursos de origem tripartite para dispensação no SUS. Em tese, esta ação garantiria uma oferta mínima de fitoterápicos.

Embora o Estado, por um lado venha se esforçando para sanear o mercado, nos trilhos de um complexo processo evolutivo, vem por outro deixando lacunas. Em parte, os Programas que fundamentam essas novas Políticas do SIF (PNMPF e PNPI) ainda não estão totalmente implantados. Adicionalmente, ao se solucionarem antigos problemas, novas dificuldades emergem.

Um dos gargalos mais notórios neste contexto concerne à capacidade do sistema para desenvolver e





introduzir produtos inovadores no mercado. A inovação em fitomedicamentos ainda está à margem das mudanças institucionais, havendo a necessidade de se capitanear esforços neste sentido. As diversas listas de espécies vegetais sugeridas pelos regulamentos virtualmente induzem a impactos na indústria, nos centros de pesquisa e nos serviços de saúde, no que se refere ao registro, desenvolvimento e introdução de drogas vegetais ou fitomedicamentos já desenvolvidos e de uso corrente; contudo, é lícito se avaliar que a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos no SUS, por si só já constitui uma ação inovadora.

A Medida Provisória 2.186/16 de 23/08/01 que dispõe, entre diversos aspectos, sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e acesso ao conhecimento tradicional associado, e sobre a repartição de benefícios, vem sendo apontada como uma das grandes dificuldades para o pesquisador brasileiro e para as empresas no que se refere ao acesso, investigação e desenvolvimento a partir de espécies nativas. O nível de complexidade associada ao tema e a falta de compreensão, ou mesmo de critérios, nas atividades reguladas pela MP, devem nortear uma ampla divulgação, discussão e revisão. Em 2011, o Ministério do Meio Ambiente (MMA) definiu uma nova estratégia para avaliar pedidos de licença de pesquisadores para coletar e estudar espécies. Por um lado, assumiu enviar esforços para diminuir as exigências burocráticas, permitindo que licenças mais amplas sejam concedidas e que vários órgãos do governo possam oferecê-las; por outro, empreendeu uma ofensiva contra os infratores e pesquisadores que levaram adiante seus estudos sem tomar o decreto em consideração. As pesquisas com plantas medicinais no Brasil ainda não foram diretamente tocadas pelas mudanças institucionais e, em geral, retratam estudos de etapas isoladas do processo. Essa fragmentação dificulta o uso dessas pesquisas pelas empresas. A proposição de ações eficazes deve estabelecer forçosamente novos direcionamentos para promover a inovação nos fitomedicamentos, abrangendo neste movimento, de maneira integrada, o estudo de todas as etapas do desenvolvimento desses produtos, bem como a capacitação econômica e tecnológica da indústria nacional para a produção e comercialização dos mesmos.

A introdução de outros instrumentos como a Lei da Inovação (2004); a Lei do “Bem” (2005); a Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (2004); a Política Nacional de Ciência Tecnologia e Inovação em Saúde (2004) e a Política de Desenvolvimento Produtivo (2008) também afetaram positivamente o segmento, na medida em que estimularam a aproximação da academia com o setor produtivo, colocaram a inovação como elemento central das políticas públicas e o segmento dos fitomedicamentos como elemento estratégico (dentro da política de industrial, produtiva e de saúde pública) para fortalecimento da

indústria farmacêutica nacional e ampliação do arsenal terapêutico nacional.

Fomento

Desde a CDB em 1992, ou mesmo anteriormente, diversos programas e ações relacionados à conservação e utilização racional do patrimônio genético brasileiro, em especial os recursos advindos da flora, estiveram na pauta das agências de fomento do governo. Destaque-se a criação do Fundo Brasileiro para Biodiversidade - FUNBIO pelo MMA e dos Fundos Setoriais pelo MCT.

Pesquisadores que atuam nesta área reconhecem uma melhoria significativa na disponibilização de recursos para os estudos relacionados à biodiversidade e aos fitomedicamentos (Alves, 2010).

A indústria considera a ausência de políticas financeiras e tributárias claras, que se desdobrem em ações concretas para apontar estratégias de fomento para o setor como um entrave antigo para o desenvolvimento de fitomedicamentos no país. Na visão dos empresários, este primeiro grande obstáculo seria contornado a partir da construção de um arcabouço de confiança na relação Indústria-Estado, no sentido de assegurar os investimentos privados. Recentemente, o Ministério da Saúde tem se esforçado em promover uma articulação intersetorial e interinstitucional, visando o fomento às pesquisas de plantas medicinais e de fitoterápicos, assim como incorporar as empresas do segmento neste processo, em atendimento as diretrizes das políticas públicas introduzidas. Contudo, dos 811 projetos contratados pela Agência Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) em 2010, apenas dois abordam diretamente o desenvolvimento de fitoterápicos, dois se referem a dermo-fitocosméticos, sendo um projeto identificado como implantação de uma Farmácia Viva (FINEP, 2011 em <http://www.finep.gov.br>). Da mesma forma, no Programa de Apoio à Cadeia Farmacêutica – PROFARMA, lançado em abril de 2004 pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), que até fevereiro de 2010 tinha uma carteira de projetos de R\$ 1,5 bilhão, apenas uma operação com valor de financiamento de R\$ 3,5 milhões foi identificada exclusivamente em fitoterápicos. Algumas empresas investem em fitoterápicos, mas como isso não representa seu negócio principal, esta informação não está evidenciada de forma sistemática (BNDES, 2011 em <http://www.bndes.gov.br>).

Também esforços coordenados pelo Ministério da Ciência e Tecnologia e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MCT/CNPq) em ampliar o financiamento da pesquisa sobre a biodiversidade brasileira, incluem o Programa de Pesquisa em Biodiversidade – PPBio e o edital do Sistema Na-





cional de Pesquisa em Biodiversidade – SISBIOTA Brasil para financiar projetos de pesquisa voltados a biodiversidade brasileira, uma iniciativa conjunta com outros ministérios e fundações de amparo à pesquisa estaduais.

Ainda convém destacar a parceria entre o Ministério da Saúde, CNPq, FINEP e a Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco) para apoiar projetos de pesquisas, alinhados com a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde, que prevê disseminar, de forma descentralizada, o fomento à pesquisa nos Estados, por meio do Programa Pesquisa para o SUS (PPSUS). Entre 2003 e 2008, foram apoiados com essa parceria, 79 projetos de pesquisa priorizando produtos da biodiversidade brasileira, incluindo plantas medicinais e produtos fitoterápicos, num total de R\$ 10,56 milhões (Agência Saúde, 2010 em <http://portal.saude.gov.br/>).

Embora se observe uma maior disponibilidade de recursos para a pesquisa e para a indústria, os investimentos ainda não são suficientes e apresentam necessidade de um melhor direcionamento em termos de aplicação. Faltam recursos para o setor agrícola, especificamente linhas de crédito para o produtor de plantas medicinais. A produção de padrões fitoquímicos, estruturas semi-industriais para aumento de escala, estruturas de prestação de serviço voltadas ao controle da qualidade e aos estudos toxicológicos são áreas que também demandam um aporte maior de investimentos.

Discussão

A principal discussão que emerge desta proposta diz respeito ao próprio sistema, sua existência e suas interações. Ou seja, os atores e agentes são concretos, mas não estão articulados nesta visão sistêmica e, portanto, as inovações neste segmento são ainda insipientes. O recorte setorial é apropriado para o segmento que apresenta grupos sociais consolidados, etapas tecnológicas, produtivas e empresas específicas.

Os componentes até aqui construídos sobre um sistema setorial de inovação em fitomedicamentos apontam algumas considerações importantes:

- (1) O SIF apresenta relação direta com o sistema de inovação, com o sistema de saúde (e de bem-estar social) e apresenta forte relação com o sistema agrícola e ambiental;
- (2) A cadeia produtiva apresenta um recorte diferenciado no SIF, representado por cinco diferentes segmentos produtivos, tecnologias e produtos diferenciados em cada um deles;
- (3) A produção de plantas medicinais apresenta características de produção de especialidades. Esfor-

ços devem ser envidados para o fortalecimento do segmento de produção de matéria-prima vegetal, e para o desenvolvimento industrial e tecnológico relacionado importante elo do agronegócio- para o qual não são disponibilizados nem programas de financiamento à produção, nem pacotes tecnológicos específicos. Os modelos utilizados não podem ser aqueles utilizados nas culturas convencionais, estando mais próximos ao modelo agroecológico e produção orgânica. A produção de plantas medicinais deve ser entendida enquanto “janela de oportunidade” dentro do segmento. Ficaram evidentes as potencialidades de crescimento desse mercado, até mesmo pela dificuldade de suprimento das empresas. Ressalte-se que além de instrumento para alavancar o desenvolvimento rural e constituir uma alternativa viável para a agricultura, sua importância envolve questões como a conservação da biodiversidade e os sistemas de conhecimento tradicional e popular.

- (4) O papel das universidades e dos centros de pesquisa nos fluxos de informação tecnológica é expressivo e deve ser catalisado para o desenvolvimento e difusão de tecnologias. A infraestrutura científica no segmento de fitomedicamentos no Brasil tem uma posição inicial que a credencia a apresentar contribuições ao processo de desenvolvimento econômico do país e alimentar o setor industrial com conhecimentos científicos indispensáveis. Isto se reflete na relevância dos investimentos públicos na área e na presença forte do Estado;
- (5) Políticas específicas de desenvolvimento industrial e tecnológico para o segmento de fitomedicamentos devem estimular o setor industrial a contribuir mais efetivamente nos fluxos de informação do SIF;
- (6) Mudanças institucionais importantes introduzidas nos últimos cinco anos como a PNPIC, a PNPMF, a Portaria no 886/2010, a IN no 5/2008, a RDC no 10/2010, entre outras, tiveram impactos positivos no SIF, ao estabelecer ações para induzir, ainda que de maneira assimétrica, ações nos vários níveis da cadeia produtiva, incluindo os fitomedicamentos no SUS regularizar os serviços públicos que já disponibilizavam esses medicamentos, e fomentar a discussão entre os diversos setores da sociedade. De outro lado, a RDC 14/2010/ANVISA, principal diretriz para o registro e comercialização de fitoterápicos, aportou avanços significativos no que se refere aos critérios de segurança e eficácia dos fitoterápicos, mas ainda representa um grande gargalo para a indústria nacional que, em grande parte, não tem condições de realizar as análises exigidas. Os mecanismos de discussão e revisão desses instrumentos deve ser uma prática constante e dinâmica, acompanhando os movimentos do sistema e de seus agentes, em especial o setor produtivo, que responde pela inserção dos produtos na sociedade.





Quanto à validação científica das plantas como produtos éticos, algumas áreas da P&D e de prestação de serviços são entendidas como prioritárias e fundamentais para que a cadeia científica e tecnológica seja cumprida de forma adequada. Neste contexto alguns gargalos podem ser detectados, assim como é possível estabelecer algumas ações no sentido de superá-los:

- (1) As estruturas de serviços de toxicologia pré-clínica nas instituições universitárias públicas e privadas são insuficientes para a demanda, refletindo em altos custos, morosidade, ou mesmo impossibilidade de execução. Há necessidade de recrutamento das unidades acadêmicas e de esforços para adequá-las ao atendimento das necessidades empresariais na forma de prestação de serviços.
- (2) Há poucas estruturas habilitadas e certificadas para o controle da qualidade, e para prestar estes serviços. Ainda que haja profissionais disponíveis na academia, tais instituições estão quase que exclusivamente voltadas ao ensino e pesquisa, pouco atuando na lógica de interação com empresas. O lançamento de um cadastro poderia favorecer a identificação das mesmas bem como promover a sua articulação com as necessidades produtivas do setor.
- (3) Outro grande gargalo da P&D e da produção de medicamentos de origem vegetal (já que está relacionado ao controle dos processos de produção) são os padrões fitoquímicos de referência utilizados para o controle de qualidade, que são exclusivamente importados e de alto custo. Não há disponibilidade deste insumo para as espécies vegetais nativas. Aqui, da mesma forma, as competências em recursos humanos e equipamentos estão presentes nas instituições de PD&I, mas o acesso do setor empresarial é dificultoso e restrito.
- (4) A produção de extratos no SIF conta com reduzida infraestrutura. Não há infraestrutura apropriada disponível para o *scale up* necessário na transição academia-indústria.

Ainda que se vislumbre uma melhoria significativa no que se refere ao fomento ao longo da cadeia de fitomedicamentos, existe a necessidade de que sejam lançados editais focados para este segmento, atendendo especificamente aos gargalos identificados nas diferentes etapas da cadeia.

O cumprimento de uma agenda integrada entre os principais atores do desenvolvimento, dentro do cenário atual para a produção de medicamentos fitoterápicos no Brasil, pode efetivamente melhorar a produção, ampliar o mercado, promover inovações e, por conseguinte, ampliar o acesso da população a este tipo de produto (Febraplame, 2007). A abordagem evolucionista aponta como característica do sistema, o caráter cumulativo do conhecimento científico

e tecnológico, com longo tempo de maturação. Pode-se destacar o caráter cooperativo como processo indispensável para o SIF, demandando articulações institucionais complexas. Uma vez estabelecido, este movimento pode acelerar a curva de aprendizado, impactando no desenvolvimento tecnológico e diminuindo o tempo necessário para a estruturação, maturação e competitividade do SIF.

O sucesso no estudo das plantas medicinais depende, na fase inicial, de pesquisas colaborativas entre atores de diversas áreas do conhecimento; e na fase de desenvolvimento, de uma política de incentivo à pesquisa de risco pela indústria.

Contudo, a grande dificuldade que permanece para a geração, difusão e utilização de tecnologias no Sistema de Inovação em Fitoterápicos está fundamentada na ausência de uma regência adequada do processo inovativo. A Gestão, de fato, permeia todo o sistema e assume importância estratégica na formação das competências necessárias para que o sistema funcione. Envolve tanto a formação de recursos humanos, quanto à formação de conhecimentos; a transformação do conhecimento em tecnologias pautada nas necessidades do mercado; o diagnóstico das ações prioritárias e a adequada destinação dos investimentos para construção da estrutura necessária para esse desenvolvimento. Envolve também o estabelecimento das condições necessárias para a difusão e utilização das inovações advindas desse sistema, de forma que estas cheguem ao mercado gerando resultados financeiros e sociais.

A ausência de dados estatísticos e sistematizados impacta no planejamento das ações do SIF. Um grande vácuo também é o estudo de mercado para o segmento. Assim, são pontos cruciais para a gestão do SIF e sua articulação em rede:

- (i) fazer um diagnóstico minucioso do SIF ou reunir as diversas iniciativas e levantamentos já realizados;
- (ii) estabelecer um direcionamento estratégico em função das análises de diagnóstico e das projeções de futuro;
- (iii) alinhar e "ligar os pontos", ou fazer a conexão entre as diversas áreas do SIF;
- (iv) propor uma dinâmica de funcionamento focada nos processos e na estrutura dos diferentes agentes e na demanda do sistema;
- (v) propor um plano de ação, estabelecendo os critérios, prioridades e metas globais;
- (vi) viabilizar a introdução de uma plataforma tecnológica para a execução de projetos estratégicos, com definições de equipes, metas específicas, prazos e mecanismos de avaliação e controle. Por mais que se discuta a gestão do sistema como um todo, na prática, a necessidade de implantar o gerenciamento por projetos pode trazer maior efetivi-





dade e eficácia no desenvolvimento das ações e das inovações. Esta plataforma já foi proposta pela Fiocruz (Siani, 2003), em parceria com outros agentes do sistema e infelizmente, descontinuada naquela instituição;

- (vii) implementar mecanismos de acompanhamento e monitoramento com participação social efetiva;
- (viii) prever e destinar recursos de acordo com as prioridades e metas estabelecidas;
- (ix) prever mecanismos de proteção, sustentabilidade e continuidade.

A gestão pressupõe também atuação nas organizações e em suas estruturas. Deve considerar em sua estratégia não apenas a resolução das lacunas atuais existentes, numa ação reativa, mas, sobretudo, prever o futuro. Essa gestão deve compreender o planejamento e a condução de ações voltadas à geração, difusão e uso de inovações, considerando-se os diversos agentes e a inserção estratégica nos cenários social, político, regional e nacional.

Conclusão

O debate sobre a necessidade do fortalecimento das indústrias farmacêutica e farmoquímica brasileiras não é recente, sendo um dos argumentos mais utilizados a função do Estado em garantir o acesso da população a medicamentos, parte do direito constitucional à saúde.

A inovação a partir da Biodiversidade tem importância estratégica tanto do ponto de vista sanitário quanto econômico. Aponta para a possibilidade da descoberta de novas alternativas terapêuticas que atendam ao quadro epidemiológico brasileiro e oferece a base necessária para o estabelecimento de uma indústria farmacêutica nacional, alinhando preservação ambiental, desenvolvimento econômico e social, e ainda, pode representar o grande diferencial competitivo para a indústria farmacêutica nacional.

O presente estudo aponta que o segmento de fitomedicamentos possui especificidades que permitem a sua análise sob o conceito dos sistemas setoriais de inovação. Sob a ótica dos SSI, é possível descrever sua composição, seus agentes e promover análises que subsidiem as políticas públicas para o setor.

As principais mudanças institucionais introduzidas no SIF refletem o esforço do governo, frente às pressões sociais, no estabelecimento de Políticas Públicas, e consequentemente diretrizes para nortear as ações necessárias para geração de tecnologias e produtos, que permitam a inserção de fitomedicamentos no SUS e também para o fortalecimento da base científica, tecnológica e produtiva relacionada aos mesmos. Refletem também as mudanças nas bases normativas para o segmento, com impacto direto nas indústrias do SIF e no mercado.

Entretanto, essas mudanças institucionais ainda não se refletiram nas atividades desenvolvidas pelos diversos agentes do SIF e consequentemente nas funções que o sistema precisa desempenhar para alcançar o principal objetivo, ou seja, a geração, difusão e utilização das inovações. O SIF, por compreender distintas áreas de atuação e conhecimento, reflete em uma composição de atores e organizações muito heterogêneas. O alinhamento dessas organizações sugere também o alinhamento das instituições. O empreendedorismo, o direcionamento e orientação da P&D e a consolidação das redes de inovação são funções que precisam ser reforçadas através do estabelecimento de ações específicas, que integrem os diferentes atores do sistema.

A abordagem evolucionista aponta, como característica do sistema, o caráter cumulativo do conhecimento científico e tecnológico, com longo tempo de maturação. Pode-se destacar o caráter cooperativo como processo indispensável para o SIF, demandando articulações institucionais complexas. Essa articulação em “rede” pode acelerar a curva de aprendizado, impactando na consolidação das competências necessárias ao desenvolvimento tecnológico e diminuindo o tempo necessário para a estruturação, maturação e competitividade do SIF.

De fato, a Indústria fitofarmacêutica nacional ainda precisa desenvolver as competências organizacionais para a inovação. Apesar de deterem em algum grau as competências técnicas, as empresas do SIF apresentam grande fragilidade no domínio das competências organizacionais. Entre essas fragilidades ressalta-se a capacidade de “Gerir os recursos humanos numa perspectiva de inovação”, “Gerir e defender a propriedade intelectual”, “Capacidade de desenvolver as inovações”. Há ainda uma grande lacuna na capacidade “Apropriar-se das tecnologias externas”, uma competência relacional indispensável para o desenvolvimento do sistema.

Uma das maiores lacunas identificadas no SIF corresponde à gestão dos programas estabelecidos para operacionalizar as políticas públicas, e também a gestão no âmbito das organizações e agentes do sistema. Conclui-se que, no Brasil, a estratégia para gerar e difundir conhecimento e inovações no SIF, melhorar a produção, ampliar o mercado e, por conseguinte, ampliar o acesso da população a este tipo de produto, está entrelaçada à introdução de uma gestão efetiva, a ser conduzida na perspectiva de correlacionar aspectos econômicos, regulatórios, políticos, tecnológicos, ambientais, sociais e éticos aos planos de ação de curto, médio e longo prazo.

Referências Bibliográficas

Albuquerque, E. M.; Cassiolato, J. E. 2000 - *As especificidades do sistema de inovação do Setor*





Saúde: uma resenha da literatura como introdução a uma discussão sobre o caso brasileiro. Belo Horizonte: FESBE (Estudos FESBE, 1).

Albuquerque, E. M.; Cassiolato, J. E. 2002 - As especificidades do sistema de inovação do setor saúde. *Revista de Economia Política*, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 134-151.

Alves, L. F. 2010 - *Plantas Medicinais e Fitoquímica no Brasil: Uma Visão Histórica*. São Paulo: Pharmabooks, v. 01, p. 390.

Baker, D. D.; Chu, M.; Oza, U.; Rajgarhia, V. 2007 - The value of natural products to future pharmaceutical Discovery. *Natural Products Reports*, v.24, n.6, 1225-1244.

Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S. 2009 - Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. *Química Nova*, v.32, n.3, 679-688.

Barreiro, E. J. 2011 - As pedras no caminho da inovação em fármaco” em Inovação é a palavra de ordem. *Pesquisa médica*, n. 17, p.14-33.

Batalha, M. O.; Nantes, J. F. D.; Alcântara, R. L. C.; Ming, L. C.; Castro, D. M.; Lourenzani, A. E. B. S.; Machado, J. G. C. F.; Ribeiro, P. M. T. 2003 - Plantas medicinais no Estado de São Paulo: situação atual, perspectivas e entraves ao desenvolvimento. *Flores-tar Estatístico*, v. 6, n.15, p.27-35.

Breschi, S.; Malerba, F. 1997 - *Sectorial innovation systems: technological regimes, schumpeterian dynamics, and spatial boundaries*. In: Edquist, C. (ed.). *Systems of Innovation-technologies, institutions and organizations*, Pinter.

Calixto, J. B. 2000 - Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Ribeirão Preto, v. 33, p. 179-189.

Calixto, J. B. 2003 - *Biodiversidade como fonte de medicamentos*. Ciência e Cultura, v.55, n.3, São Paulo.

Calixto, J. B.; Siqueira Jr, J. M. 2008 - Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios. *Gazeta Médica da Bahia*, 78 (Suplemento 1), p.98-106.

Carvalho, A. C. B.; Balbino, E. E.; Maciel, A.; Perfeito, J. P. S. 2008 - Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.18, n.2, p. 314-319.

Cassiolato, J. E.; Lastres, H. M. M. 2005 - *Sistema de inovação e desenvolvimento: as implicações de política*. São Paulo em Perspectiva, v. 19, n. 1, São Paulo.

Corrêa Junior, C.; Graça, L. R.; Scheffer, M. C. 2004 - *Complexo agroindustrial das plantas medicinais, aromáticas e condimentares no Estado do Paraná: diagnóstico e perspectivas*, Colombo: Embrapa Florestas, 272 p. Curitiba: PR

Corrêa, C. C.; Alves, A. F. 2008 - Plantas Medicinais como Alternativa de Negócios: Caracterização e Importância. XLVI Congresso da Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural, Rio Branco, Brasil.

Edquist, C. 1997 - *Systems of innovation approaches – Their emergence and characteristics*. In Edquist, C. (Ed.), *Systems of innovation: Technologies, organizations and institutions*. Pinter: London.

Febraplame, 2007 - Federação Brasileira das associações para o estudo das plantas medicinais. I Congresso da Febraplame, São Paulo, Anais do Congresso, p. 96.

Fernandes, T. M. 2004 - *Plantas Medicinais: memória da ciência no Brasil*. 1. ed., Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p.260.

Ferreira, S. H. 1998 - *Medicamentos a partir de plantas medicinais no Brasil*. Academia Brasileira de Ciências, 142p.

Freeman, C. 1987 - *Technology Policy and Economic Performance: Lessons from Japan*. Pinter Publishers, London.

Freitas, A. 2007 - *Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira*. Ministério da Saúde/OPAS, Brasília.

Gadelha C. A. G.; Quental C.; Fialho, B. C. 2003 - Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias de saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v.19, n.1, p.47-59.

Geels, F. W. 2004 - From sectoral systems of innovation to socio-technical systems: insights about dynamics and change from sociology and institutional theory. *Research Policy*, v. 33, p. 897-920.

Homma, A. K., O.; Menezes, A. J. E. A. 2004 - O efeito da domesticação na desagregação da economia extrativa: o caso do jaborandi no Município de Parauapebas, Estado do Pará. XLII Congresso da Sociedade Brasileira de Economia e Sociologia Rural: Dinâmicas Setoriais e Desenvolvimento Regional, 11 p, Cuiabá, MT.

Ipiranga, A. S. R.; Freitas, A. A. F. e Paiva, T. A. 2010- O empreendedorismo acadêmico no contexto da interação Universidade - Empresa – Governo, *Cadernos EBAPE*. BR, v. 8, n. 4, p. 676-693.





- Lourenzani, A. E. B. S.; Lourenzani, W. L.; Batalha, M. O. 2004 - Barreiras e oportunidades na comercialização de plantas medicinais provenientes da agricultura familiar. *Revista Informações Econômicas*, SP, v.34, n.3.
- Lundvall, B. 1992 - *National systems of innovation: towards a theory of innovation and interactive learning*. Pinter Publishers, p. 1-19, London.
- Malerba, F.; Orsenigo, L. 1993 - Technological Regimes and Firm Behavior. Industrial and Corporate Change. *The Economic Journal*, v. 2, n. 1.
- Malerba, F. 1999 - Sectoral systems of innovation and production. TSER ESSY Project (Sectoral systems in Europe: innovation, competitiveness and growth) – DRUID Conference.
- Malerba, F. 2004 - *Sectoral systems of innovation: basic concepts*. In: MALERBA, F. (Ed.), *Sectoral Systems of Innovation*, Cambridge University Press, p. 9-41, Cambridge.
- Marques, F. C.; Dal Soglio, F. K.; Ploeg, J. D. van der, 2010 - Constructing Sociotechnical Transitions toward Sustainable Agriculture: lessons from ecological production of medicinal plants in Southern Brazil. In: Couedel, E.; Devautour, H.; Soulard, C-T.; Hubert, B. (eds.) *Innovation and Sustainable Development in Agriculture and Food*. Montpellier: CIRAD: INRA: SupAgro (Actes dans ISDA 2010, 10p.).
- Nelson, R. 1993 - *National innovation systems: a comparative analysis*. Oxford University. Nova York, Oxford.
- Nelson, R.; Winter, S. 1982 - *An evolutionary theory of economic change*. The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge - Londres.
- Nelson, R.; Nelson, K. 2002 - Technology, institutions, and innovation systems. *Research Policy*, v. 31, p. 265-272.
- North, D. C. 1991 – Institutions. *Journal of Economic Perspectives*. Nashville, TN, American Economic Association, v. 5, n. 1, p. 97-112.
- Luis, A. S. O. 2008 - *Recursos genéticos e desenvolvimento: os desafios furtadiano e gramsciano*. Dissertação (Doutorado Direito Econômico e Financeiro), Faculdade de Direito, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Palmeira Filho, P. L.; Capanema, L. X. L. 2010 - A cadeia farmacêutica nacional e o desafio da inovação: possibilidades para a atuação do BNDES e outros agentes. XXX Encontro Nacional de Engenharia de Produção, ENEGEPE, São Carlos.
- Pinheiro, A. A.; Siani, A. C.; Guilhermino, J. F.; Henriques, M. G. M. O.; Quental, C. M.; Pizarro, A. P. B. 2006 - Metodologia para gerenciar projetos de pesquisa e desenvolvimento com foco em produtos: uma proposta. *Revista de Administração Pública*; v. 40, n. 3, p. 457-478.
- Pinheiro, E. S.; Gilbert, B.; Macedo, M.F.; Siani, A. C.; Sacramento, R.; Safatle, L. 2005 - Identificação de oportunidades de investimentos no setor de fármacos: Lista tentativa de Fardoquímicos e introdução à eleição de uma política para fitoterápicos e fitofármacos. Documento elaborado no âmbito do Convênio CEPAL/IPEA.
- Pinheiro, C. U. B. 2002 - Extrativismo, cultivo e privatização do jaborandi (*Pilocarpus Microphyllus Stapf ex Holm.*; Rutaceae) no maranhão, BRASIL. *Acta Botanica Brasílica*, v.16, n. 2, p. 141-150.
- Pinto, A. C.; Silva, D. H. S.; Bolzani V. S.; Epifanio, R. A. 2002 - Produtos Naturais: Atualidade, Desafios e Perspectivas. *Química Nova*, Vol. 25, Supl. 1, p. 45-61.
- Quental C.; Salles, S. F. 2006 - Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.9, n.4, p. 408-24.
- Rodrigues, W.; Nogueira, J. M.; Parreira, L. A. 2008 - “Competitividade da cadeia produtiva de plantas medicinais no brasil: uma perspectiva a partir do comércio exterior”, XLVI Congresso da Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural, Rio Branco, Brasil.
- Rothwell, R. 1995- Industrial, innovation: success, strategy, trends. In: Dodgson, M.; Rothwell, R. *The handbook of industrial innovation*. Cheltenham: Edward Elgar.
- SCIENCE, UNESCO, Division for Science Policy and sustainable Development, 2010- *The Current Status of Science around the World*, Chapter 5: Brazil por Cruz, C. H. B and Chaimovich, H., p. 103-122, 2010. Disponível em <http://www.unesco.org/new/fr/unesco/>, acessado em 19/03/2011.
- Siani, A. C. 2003 - *Desenvolvimento Tecnológico de Fitoterápicos*: Plataforma Metodológica, Ed. Scriptório, 97 p. Rio de Janeiro, RJ
- Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P. 2002 - A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. *Revista brasileira de Farmacognosia*, vol.12, n.1, p. 35-40.
- Zuanazzi J. A. S.; Mayorga, P. 2010 - Fitoprodutos e desenvolvimento econômico. *Química Nova*, v. 33, n. 6, p.1421-1428.

Recebido em outubro de 2011. Aceito fevereiro de 2012



Erythrina sp. Fabaceae (Leguminosae, Faboideae)



Erythrina velutina Willd.
Andrews

Erythrina verna Vell

Erythrina mulungu
Mart. ex Benth

Erythrina speciosa

Erythrina velutina Willd., *E. verna* Vell., *E. mulungu* Mart. ex Benth., *E. falcata* Benth. e *E. speciosa* Andrews

Benjamin Gilbert; Rita Favoreto

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Far-Manguinhos/FIOCRUZ. Rua Sizenando Nabuco, 100 - Manguinhos - Laboratório de Química de Produtos Naturais Manguinhos CEP. 21041-250 - Rio de Janeiro, RJ – Brasil

***Correspondência:** email: gilbert@far.fiocruz.br

Palavras chave:

Erythrina, mulungu, planta medicinal, calmante, farmacologia, química.

Keywords:

Erythrina, mulungu, medicinal plant, sedative, pharmacology, chemistry.

Resumo

As cascas de várias espécies do gênero *Erythrina* são usadas tradicionalmente para aliviar ansiedade e insônia. A base científica deste uso é descrita em termos de botânica, farmacognosia, farmacologia e toxicologia visando o desenvolvimento de um medicamento fitoterápico.

Abstract

The barks of various species of the genus *Erythrina* are traditionally used to relieve anxiety and to combat insomnia. The scientific basis of this use is described in terms of botany, pharmacognosy, pharmacology and toxicology with a view to developing an ethical phytotherapy drug.



Parte usada

Cascas, frutos, folhas, (citados para *E. velutina* Vell.), flores (citados para *E. mulungu* Mart.), *E. falcata* Benth. (folhas e entrecasca) e *E. speciosa* Andrews (folhas e caules).

Sinonímia

E. velutina: *Chiocalyx velutinus* Walp., *Corallodendron velutinum* (Willd.) Kuntze, *Erythrina aculeatissima* Desf., *Erythrina splendida* Diels (Lorenzi e Matos, 2008).

E. mulungu: *Corallodendron mulungu* (Mart. ex Benth.) Kuntze, *Erythrina christinae* Mart. (Lorenzi e Matos, 2008); *Erythrina verna* Vell. (Hocking, 1997), mas esta considerada distinta atualmente).

E. verna Vell.: *Erythrina flammea* Herzog (alguns autores consideram *E. flammea* como sendo *Erythrina mulungu*).

Nomes comuns

Mulungu é o nome popular empregado para estas cinco com as mesmas utilizações medicinais.

Erythrina speciosa Andrews: mulungu-do-litoral, eritrina-candelabro

Erythrina mulungu Marth. Ex. Benth.: amansa-senhor, árvore-de-coral, bico-de-papagaio, canivete, capa-homem, corticeira, flor-de-coral, suína, suína-suinã, tiricero,

Erythrina verna Vell.: Suinã, mulungu

Erythrina falcata Benth.: corticeira-da-serra, corticeira-do-mato, sinhanduva, sinandu

Erythrina velutina Wild.: Suína, mulungu, canivete, corticeira

Espécies botânicas correlatas

E. poeppigiana (Walp.) O.F.Cook (Lorenzi e Matos, 2008).

História do uso medicinal

O nome genérico *Erythrina* vem do grego *erythros*, que significa vermelho, em decorrência da cor das flores; e o nome popular mulungu vem do tupi, murûgu (Ferreira, 2009), ou segundo outros autores, musungú ou muzungú. Já o termo “velutina” vem do latim, devido ao fato da folha apresentar indumento de delicados pelos macios.

Sua utilização na medicina popular vem desde a antiguidade e está intimamente ligado a rituais místicos e religiosos dos povos indígenas e negros antigos. O

interesse pelo estudo do gênero *Erythrina* teve seu início em 1877, quando Dominguez e Altamiro descobriram a ação farmacológica do extrato das sementes da *E. americana*, semelhante aos efeitos da d-tubocurarina (substância extraída de *Chondodendron tomentosum*) (Hargreaves et al., 1974; Hider et al. 1986; Garín-Aguilar et al., 2000).

Seu estudo estimulado após a verificação, entre os anos de 1930 e 1940, que extratos de sementes de várias espécies deste gênero continham alcalóides com atividade fisiológica semelhante à ação do curare (Soares, Pitoli e Scarminio, 2009).

O extrato aquoso da casca do caule da espécie *Erythrina variegata* que ocorre na Índia também é utilizado popularmente com efeito ansiolítico e anticonvulsivante tendo sido demonstrada uma significativa modulação dos níveis GABA (ácido gama-aminobutírico) no cerebelo (Pitchaiah et al., 2010).

Assim os extratos de diferentes espécies de *Erythrina* passaram a ter suas propriedades fitoquímicas e farmacológicas investigadas resultando na identificação dos alcalóides tetracíclicos tipo eritrina como princípios ativos em 1937 por Folkers e Major (Flausino Jr., 2006).

O uso de *E. mulungu* como sedativo e calmante é registrado nas 1ª, 2ª, e 4ª Farmacopéias Brasileiras e de *E. verna* no Formulário Nacional.

Distribuição Geográfica

Erythrina velutina, originária das regiões semi-áridas, é encontrada não somente nos estados do nordeste e também em Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo (Lorenzi, 1992).

Erythrina verna é encontrada numa faixa mais a sul estendendo desde a Bahia até os estados Rio de Janeiro e São Paulo, na floresta pluvial. Ocorre no interior da mata e às margens de trilhas, geralmente sobre substrato seco (Krukoff e Barneby, 1974).

Erythrina mulungu é nativa do sudeste, do sul e do centro oeste. Como as árvores de muitas espécies são ornamentais várias delas são amplamente distribuídas além das suas regiões de origem (Lorenzi, 1992).

Erythrina falcata ocorre em diversos países da América do Sul: Argentina, Bolívia, Paraguai, Peru e no Brasil desde Minas Gerais, Mato Grosso do Sul até o Rio Grande do Sul (Carvalho, 2003).

Erythrina speciosa distribui-se pela América do Sul; no Brasil é encontrada naturalmente nas Regiões Sudeste e Sul chegando até Santa Catarina (Krukoff e Barneby, 1974; Lorenzi, 1992; Lima, 1995).





Descrição botânica

Erythrina velutina Willd.

É uma espécie arbórea aculeada, de comportamento decíduo de mudança foliar. As árvores maiores atingem em sua idade adulta dimensões próximas a 12-15 m de altura e 70-80 cm de diâmetro. O tronco é reto a levemente tortuoso e os ramos são pouco aculeados. O fuste é geralmente curto, medindo até 5 m de comprimento.

A ramificação é dicotômica, a copa ampla, aberta e arredondada. A casca mede até 25 mm de espessura. O ritidoma é liso a levemente áspero.

As folhas são compostas trifoliadas, sustentadas por pecíolo de 6 cm a 14 cm de comprimento: os folíolos são orbiculares, oval-rômbeos ou triangulares, cartáceas, com a face ventral apenas pulverulenta e dorsal, de cor verde mais clara revestida por densa pilosidade felpada, medindo de 6 a 12 cm de comprimento por 5 cm a 14 cm de largura.

As inflorescências ocorrem em fascículos axiliares, medindo de 12 a 20 cm de comprimento e com três flores. O vexilo é alaranjado ou vermelho-rutilante, com lâmina quase orbicular e cálice espatáceo.

Os frutos são um tanto curvos, de ápices e bases agudas, internamente não-septado, com 1 a 3 sementes. As sementes são bicolores, denominadas miméticas, de coloração vermelho-escura e vermelho-alaranjada. São também subquadrangulares ou oblongas, com um hilo curto de posição mediana (Carvalho, 2008).

Erythrina verna Vell

Árvore 15-20 m altura, tronco aculeado, ramo glabrescente, lenticelado, aculeado. Folha caduca no período reprodutivo; estípula caduca; estípela glanduliforme; pecíolo 6,8-13 cm; raque 3-9 cm; pecíolo, raque e nervuras sem acúleos; folíolos laterais assimétricos, folíolo terminal 13-20 x 12,0-15,5 cm, amplo elíptico ou oval, base obtusa a levemente cuneada, ápice agudo e acuminado, concolor, face adaxial glabrescente; face abaxial tomentosa; venação broquidódroma. Pseudo-racemo 10-20 cm, axilar; bráctea e bractéola caducas. Flor 2,0-4,5 cm; pedicelo 15-35 mm; cálice campanulado, tomentoso externamente e glabro internamente, persistente no fruto; tubo calicino 4-6 mm; corola laranja-avermelhada; vexilo 26-45x17-30 mm, amplo elíptico; alas 9-13x5 mm, oblongas, menores que a carena; pétalas da carena 27-30x10-12 mm, falcadas; estames diadelfos, 9+1; ovário estipitado, estípite 0,5-0,7 mm, tomentoso; estilete levemente curvado e glabro. Folículo 11,0-15,5 x 1,3-1,5 cm, estípite 20-23 mm, papiráceo, brilhante internamente, glabrescente, castanho-escuro; polispérmico.

A espécie caracteriza-se pelas inflorescências em pseudo-racemos axiliares, corola laranja-avermelhada e fruto tipo folículo.

Floresce a partir de meados de agosto com a árvore totalmente destituída da folhagem, prolongando-se até o final de setembro. Os frutos amadurecem em outubro-novembro com a planta ainda sem folha. Logo após a queda dos frutos inicia-se a formação da nova folhagem (Bortoluzzi et al., 2004).

Erythrina mulungu Mart. Ex. Benth.

Árvore de copa arredondada, um tanto espinhenta, decídua de 10 a 14 m de altura, o tronco, com 40 a 50 cm de diâmetro, revestido por grossa casca corticosa e fissurada. Folhas compostas trifolioladas, com folíolos coriáceos medindo entre 7 a 10 cm de comprimento. Flores reunidas em amplas panículas terminais, que surgem durante os meses de julho-setembro quando a árvore já está quase completamente sem folhas. Frutos pequenos do tipo vagem, que amadurecem a partir do final de setembro, deiscíveis, de 6 a 12 cm de comprimento, com até 6 sementes de cor parda (Lorenzi, 1992).

Erythrina falcata Benth.

Árvore de grande porte espinhenta, com até 35 m de altura, e o tronco a 90 cm de diâmetro. Suas flores são vermelhas ou alaranjadas, de 3 a 5 cm de comprimento, situadas em numerosos cachos pendentes na extremidade de ramos (Carvalho, 2003). O tronco apresenta coloração cinzenta, suberoso, com fendas verticais. A casca é de consistência muito dura, de difícil corte, já a parte interna apresenta-se porosa, com muitas fibras. As extremidades dos ramos, bem como a planta jovem possui casca com coloração avermelhada e muitos acúleos. A casca do caule adulto apresenta acúleos cônicos, com cerca de 1 cm na base e igual medida nas alturas; as fendas do súber a presença de líquens e musgos. A copa é irregular, medindo em torno de 8 m. As folhas compostas são trifolioladas, com pecíolos desprovidos de pêlos, porém com espinhos que se seguem até as nervuras dos folíolos (Almeida, 2010).

Erythrina speciosa Andrews

Árvore de 3-4 m de altura, tronco aculeado, ramo glabrescente, lenticelado, aculeado. Folha caduca no período reprodutivo; estípula caduca; estípela glanduliforme; pecíolo 6-7 cm, raque 1-3 cm, pecíolo, raque e nervura mediana dos folíolos com acúleos; folíolos laterais assimétricos, folíolo terminal 6,2-12x8,0-10,4 cm, ovado a romboidal, base obtusa a subtruncada, ápice agudo, concolor, ambas as faces velutinas; venação broquidódroma. Racemo 18-21 cm, terminal; bráctea e bractéola persistente. Flor 5,2-7 cm; pedi-





celo 3-5 mm, viloso; cálice campanulado, calcarado no lado carenal, velutino externamente e glabro internamente; tubo calicino 10-12 mm, corola vermelha; vexilo 50-70x10-14 mm, estreitamente elíptico; alas 6-11x10-25 mm, oblongas e elípticas, menores que a carena; pétalas da carena 19-31x5-7 mm, oblongas; estames diadelfos 9+1; ovário estipitado, estípite 5-6 mm, viloso; estilete levemente curvado e glabro. Legume 17,5-19,0 x 1,1-1,2 cm, estípite 15-20 mm, oblongo, valvas cartáceas; polispérmico (Bot. Repôs. 7: 443. 1806). As características que a diferenciam da *E. verna* são pela presença de acúleos no tronco, dorso do pecíolo, raque e na nervura mediana dos folíolos, pelas inflorescências em racemos terminais; corola vermelha com o vexilo estreitamente elíptico, cerca de cinco vezes mais longo do que largo e fruto tipo legume (Bortoluzzi, 2004).

Material vegetal usado

Em geral a casca ou a entrecasca é usada, mas também o uso de folhas e flores.

A casca de *E. mulungu* se distingue por ter uma camada mais grossa de cortiça. De *E. velutina* (Dantas et al. 2004; Marchioro et al., 2005) e *E. falcata* (Vendruscolo, Simões e Mentz, 2005; Vendruscolo e Mentz, 2006) há uso das folhas e nos casos de *E. mulungu*, *E. speciosa* e *E. falcata* das flores para os mesmos fins medicinais (Flausino Jr., 2006; Vendruscolo, Simões e Mentz, 2005; Vendruscolo e Mentz, 2006). As três partes são empregadas com *E. speciosa* (Lollato, Scarminio e Moreira, 2010).

Características microscópicas

O estudo da anatomia floral de *E. velutina* realizado por Peçanha (1997), onde revelou a ocorrência de nectários estruturais e não estruturais posicionados em diferentes regiões da estrutura floral. Foram identificados nectários talâmicos sendo do tipo estruturais em *E. velutina*. Os nectários extraflorais são elevado-estípuliformes e com poro secretor ventral, ocorrendo aos pares na raque e no pedicelo e são levemente projetados, verdes e variam de 1,0-2,0 mm de comprimento. Ocorre ainda um par de nectários florais localizado no receptáculo floral (Melo et al., 2010).

As características microscópicas da *Erythrina falcata* Benth, revela não possuir pêlos tectores e possuir uma quantidade menor de estômatos na epiderme superior e grande quantidade de cristais prismáticos em forma de ataúde. Nos cortes transversais da folha, revela nervura principal em aspecto ovalado, com uma protuberância na face adaxial, um conjunto de 10-13 feixes vasculares colaterais abertos; a epiderme é desprovida de tricomas e é constituída de células de contorno irregular, grande parte delas de forma arren-

dondada simulando a forma de mamilo e a cutícula é espessa. Os cortes histológicos das aletas do limbo mostram um mesófilo heterogêneo com três camadas de células no parênquima paliádico, epiderme espessa e ausência de tricomas. Em relação aos cortes histológicos das cascas, observou-se que apresenta grande quantidade de cristais prismáticos em forma de ataúde, muitos feixes de fibras; os cristais prismáticos concentram-se em volta das fibras, em bainhas cristalíferas localizadas no parênquima cortical secundário, podendo ser observados também ceratênquimas tanto em corte longitudinal radial como no corte tangencial (Almeida, 2010).

A ultraestrutura microscópica dos nectários de *Erythrina speciosa* é descrita em detalhe por Paiva (2009).

Cultivo e propagação

A *Erythrina velutina* prefere solos coluviais de natureza úmido e aluviais, com textura arenosa ou argilosa. É uma espécie intolerante ao frio. Espécies do gênero *Erythrina* ocorrem desde o bosque tropical chuvoso de terras baixas e desertos subtropicais muito áridos até bosques montanos acima de 3.000 m de altitude. É recomendado semear duas sementes em sacos de polietileno de 20 cm com 7 cm de diâmetro, ou em tubetes de polipropileno de tamanho médio. O replantio pode ser feito 1 a 2 semanas após a germinação. O mulungu pode ser associado com espécies pioneiras e secundárias e como cerca-viva, por ser espinhenta (Carvalho, 2008).

A propagação desta espécie pode ser efetuada pela via assexuada (Neves et al., 2006), sexuada, (Silva et al., 2007) ou por micropropagação (Costa, Nepomuceno e Santana, 2010).

A *Erythrina verna* é planta decídua, heliófita, pioneira, característica da floresta pluvial atlântica. Ocorre preferencialmente em solos bem drenados de encostas. É encontrada principalmente em formações secundárias e matas abertas.

Reproduz-se tanto por sementes como por estacas. A reprodução seminal é obtida colocando-se as sementes para germinar, logo que colhidas e sem nenhum tratamento, diretamente em recipientes individuais contendo substrato organo-arenoso; cobri-las com uma camada de 0,5 cm de substrato peneirado e irrigar diariamente. A taxa de germinação geralmente é alta e ocorre em 5-10 dias. As mudas desenvolvem-se rapidamente, ficando prontas para plantio no local definitivo em menos de 4 meses. O desenvolvimento das plantas no campo é rápido, alcançando 3,5m aos 2 anos (Lorenzi, 1992).

A *Erythrina mulungu* é planta decídua, heliófita, pioneira e característica das partes mais secas da flo-





resta latifoliada semidecídua. Ocorre principalmente em formações secundárias, como capoeiras e capoeirões. Produz anualmente grande quantidade de sementes viáveis.

Reproduz-se tanto por sementes como por estacas. A reprodução seminal é obtida sem nenhum tratamento, diretamente em recipientes individuais contendo substrato organo-arenoso; a emergência ocorre em 10-20 dias e, a taxa de germinação geralmente é alta. As mudas desenvolvem-se rapidamente, ficando prontas para plantio no local definitivo em menos de 4 meses. O desenvolvimento das plantas no campo é apenas moderado, alcançando 2,5 m aos 2 anos (Lorenzi, 1992).

A *E. falcata* é encontrada com regularidade em formações secundárias e capoeiras, sendo típica para o sopé das grandes serras. É planta decídua, heliófita, seletiva higrófila, característica de várzeas e início de encostas (Lorenzi, 1992). Floresce durante o mês de junho, prolongando-se até novembro, quando aparecem também as novas folhas. Os frutos, do tipo legume, amadurecem em setembro-novembro, entretanto permanecem sobre a árvore por mais alguns meses (Almeida, 2010).

E. speciosa reproduz-se tanto por sementes como por estacas. Os frutos são colhidos diretamente da árvore quando iniciarem a queda espontânea, ou recolhidos no chão após a queda em seguida deixando secar ao sol para a retirada das sementes. Um quilograma de frutos contém aproximadamente 2.600 unidades, cuja viabilidade germinativa é superior a 3 meses.

As sementes logo que colhidas e sem nenhum tratamento, são colocadas diretamente em recipientes individuais contendo substrato organo-arenoso; cobertas com uma camada de 0,5 cm de substrato peneirado e irrigadas diariamente. A emergência ocorre em 10-20 dias e, a taxa de germinação geralmente é alta. As mudas desenvolvem-se rapidamente, ficando prontas para plantio no local definitivo em menos de 4 meses. O desenvolvimento das plantas no campo é rápido, alcançando 3 m aos 2 anos (Lorenzi e Matos, 2002).

Análise química

Principais constituintes químicos

Alifáticos e aromáticos simples

Ácido cinâmico (0,54%, *E. velutina*) (Virtuoso, 2005a).

Esteróides e triterpenóides

β -Sitosterol (0,8%), stigmasterol (1,0%), α -amirina (0,40%), β -amirina (0,38%), e lupeol (2,95%) (*E. ve-*

lutina, extrato hidroalcoólico das cascas) (Virtuoso, 2005a), fitol (*E. mulungu*, extrato metanólico das flores secas) (Sarragiotto, Leitão-Filho e Marsaioli, 1981).

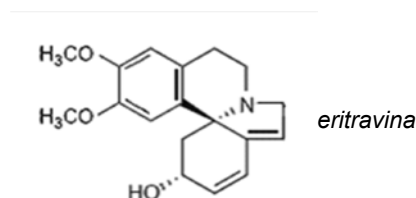
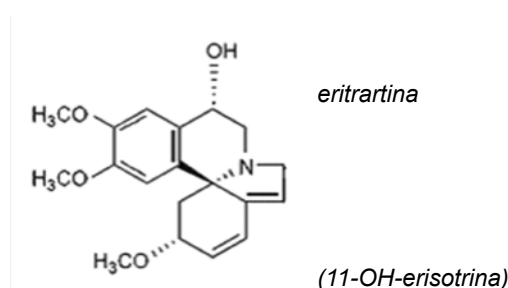
Flavonóides

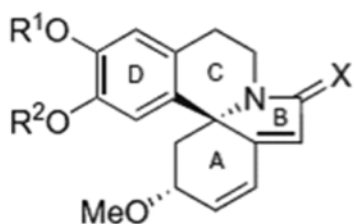
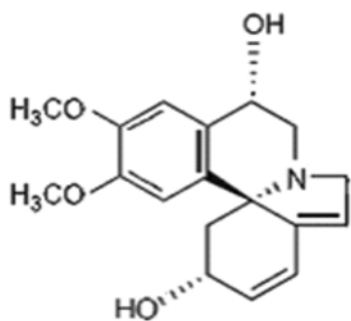
Foram isoladas de *E. velutina* as flavanonas homohesperetina e 4'-O-metilsigmoidina, a isoflavanona erivelutina (2',4'-dihidroxi-6-fenil-7-metoxisoflavanona), e a pterocarpana faseolidina (Cunha et al., 1996; Rabelo et al., 2001).

A partir do extrato hidroalcoólico do caule de *E. speciosa* foram isoladas e identificadas a alpinumisoflavona e a derrona (Plaza et al., 2005), isoflavanos estas que têm um anel dimetilpirânico nas posições 6, 7 e 8, respectivamente.

Alcalóides

Um grupo de alcalóides tetracíclicos é característico do gênero *Erythrina* (Hargreaves et al., 1974). Estes alcalóides ocorrem em várias partes da planta como: cascas, folhas, flores e sementes. Como eritravina e 11-hidroxi-eritravina foram isoladas das cascas e folhas de *E. velutina* (Flausino Jr., 2007a) e das flores de *E. mulungu*. Outros alcalóides encontrados em várias das cinco espécies são eritrina, erisotrina o seu N-óxido, eritartina e o seu N-óxido, eritralina, erisodina, erisovina e erisopina, erisonina, erisolina, erisotina, eritratidina, e outros (Carvalho, 2008; Flausino Jr. et al., 2007b; Sarragiotto, Leitão-Filho e Marsaioli, 1981; Supratman et al., 2010; Faria et al., 2007; Plaza et al., 2005). Além dos tetracíclicos há o alcalóide indólico hipaforina (*N*, *N*-dimetilriptofana) isolado a partir de sementes (extrato metanólico), presente em *E. velutina* (Ozawa et al. 2008, 2009) e *E. mulungu* (Sarragiotto, Leitão-Filho e Marsaioli, 1981).



**11-hidroxi-eritravina**

2 R1 = R2 = -CH2-, X=H2

3 R1 = R2 = -CH2-, X=O

4 R1 = R2 = Me, X=H2

5 R1 = H, R2 = Me, X=H2

6 R1 = Me, R2 = H, X=H2

7 R1 = Glu, R2 = Me, X=H2

eritralina

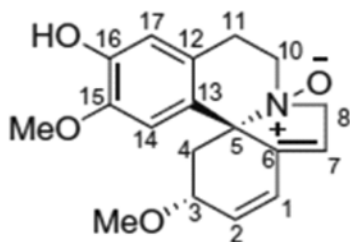
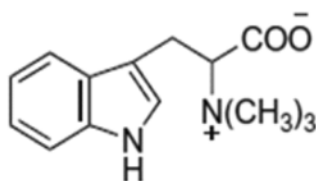
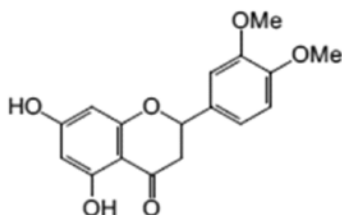
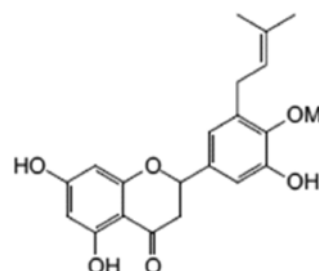
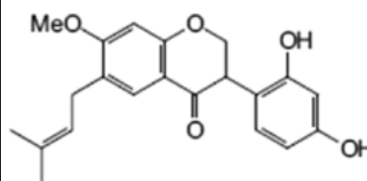
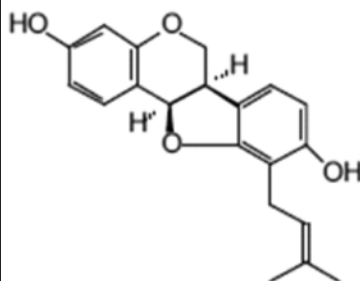
8-oxo-eritralina

erisotrina

erisodina

erisovina

glicoyerisodina

*eritodina N-óxido**hipaforina**homohesperetina**4'-O-metil-sigmoidina**erivelutinona**faseolidina***Uso Medicinal****Usos apoiados em dados clínicos**

Não foram encontrados dados clínicos.

Usos descritos em farmacopéias e sistemas tradicionais de medicina que têm apoio experimental

O Formulário Nacional Fitoterápico e legislação da ANVISA (Brasil, 2010) citam o uso de uma decocção da casca de *Erythrina verna* com indicação para "quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave". Onusic e colaboradores (2002) recomenda a tintura de folhas e casca para o mesmo fim. O uso principal das cinco espécies em medicina tradicional é como ansiolítico (Lorenzi e Matos, 2008).





Holetz e colaboradores (2002) citam o uso popular dos caules da *E. speciosa* como analgésico, antiinflamatório e antibacteriano e Camargo (1996), citado por Rodrigues e colaboradores (2008), relata a utilização da decocção da casca da mesma espécie como hipnótico e sedativo.

Usos descritos na medicina popular não-apoiados em evidência experimental ou clínica

Além dos empregos acima citados outros autores citam a aplicação de preparações de casca de *E. velutina* como sudorífica, emoliente (Centenaro et al., 2009; Carvalho, 2008; Lorenzi e Matos, 2008). A infusão e decocção da casca do caule de *E. velutina* são empregadas no combate à tosse e bronquite, em tratamento de verminoses, hemorróidas e na cura de picadas da lacraia e do escorpião; e os frutos secos como anestésico, por exemplo em dor de dente, e como sedativo em tosse e bronquites. O decocto das cascas da *Erythrina velutina* também serve para acelerar a maturação de abscessos nas gengivas (Agra et al., 2008; Carvalho, 2008).

Vendruscolo e colaboradores (2005; 2006) em levantamento etnobotânico registra o emprego das folhas de *E. falcata* e de *E. velutina* no combate de sangramentos da gengiva e em sinusite e cita a utilização da entrecasca como cicatrizante e no reumatismo.

A utilização de extratos das folhas de *Erythrina speciosa* entre outras espécies, na medicina popular no sul do Brasil, é registrada por Lollato e colaboradores (2010). Almeida (2010) informa que folhas e cascas são usadas por seus efeitos sedativos, tranquilizantes e relaxantes. Lollato, Scarminio e Moreira (2010), no entanto não acharam atividade ansiolítica no extrato diclorometânico das folhas. Rodrigues e colaboradores (2008) registram o uso popular no sul das cascas desta espécie como sedativo e hipnótico, e há o registro de Cruz (1979) do uso da casca do caule como analgésica, antiinflamatória e antibacteriana.

Na medicina tradicional a casca da *E. mulungu* tem sido usada há muito tempo pelas populações indígenas, como sedativo. Na medicina herbária é um excelente sedativo para acalmar as tosse nervosas, ansiedade e problemas do sistema nervoso, inclusive agitação psicomotora e insônia. É também empregada contra asma, bronquite, hepatite, gengivite, inflamação hepática, esplênica e febre intermitente (Lorenzi e Matos, 2002).

Outras utilizações

As flores do mulungu quando maceradas, são empregadas como corantes por possuírem uma tinta amarelo-avermelhada, utilizada no tingimento de panos (Carvalho, 2008).

As flores da *Erythrina velutina* são comestíveis cruas ou cozidas (Carvalho, 2008).

No artesanato as sementes *E. velutina* são utilizadas para confeccionar colares, pulseiras e brincos (Carvalho, 2008).

Vitali-Veiga e Machado (2000) observaram que as flores de *E. speciosa* constituem importante fonte alimentar para as aves no inverno, em área urbana da cidade de Rio Claro – SP.

Farmacologia

Atividade ansiolítica e sobre o sistema nervoso central

Confirmação da atividade ansiolítica em camundongos e ratos foi obtida por vários autores mediante ensaios de labirintos de cruz e de T elevados, campo escuro e claro, etc. O efeito ansiolítico foi observado com extrato hidroalcoólico da casca de *E. velutina*, em geral com doses entre 50 – 100 mg/kg (camundongos) e 100 – 400 mg/kg (ratos), por via oral aguda e de 5 a 100mg/kg/dia por via oral crônica (camundongos, 26 dias) ou 50-200 mg/kg/dia por via oral crônica (ratos) (Ribeiro et al., 2006; Raupp, 2006; Raupp et al., 2008). Um resultado interessante é a observação de Raupp e colaboradores (2008) que nas doses baixas havia também um efeito amnésico que desaparecia nas doses mais altas em contraste com os ansiolíticos benzodiazepínicos que causam amnésia nas doses usadas para reduzir a ansiedade. Onusic e colaboradores (2002) investigaram o efeito agudo sobre ansiedade em ratos com o extrato hidroalcoólico das flores de *E. mulungu* (100, 200 e 400 mg/kg via oral agudo), onde concluíram que o extrato testado é ansiolítico. Em 2003 a mesma equipe avaliou o efeito crônico do mesmo extrato, via oral, em ratos nas doses de 50, 100 e 200mg/kg onde evidenciaram respostas como ansiolítico e panicolítico. Este efeito panicolítico foi também detectado por Ribeiro e colaboradores (2006) no extrato hidroalcoólico da casca de *E. mulungu* em regime via oral crônico em ratos. Um efeito ansiolítico também foi encontrado por Pereira e Machado (2008) com o extrato hidroalcoólico da casca de *E. verna* em camundongos por via intraperitoneal usando clonazepam como controle positivo. Vasconcelos e colaboradores (2003, 2004, 2007) trabalhando com os extratos hidroalcoólicos da casca de *E. velutina* e *E. mulungu* também via intraperitoneal em camundongos a 200-400 mg/kg, acharam efeitos analgésico, depressor do sistema nervoso central e anticonvulsivante (este último em ataque induzido por estriquinina mas não quando induzido por pentilenotetrazol PTZ).

Em contraste com os extratos das cascas, estudos com os extratos das folhas de *E. velutina* mostraram





efeitos sedativo, amnésico, hipnótico (Dantas et al., 2004), analgésico (Marchioro et al., 2005) e relaxante (Santos et al., 2007). De forma similar, Lollato e colaboradores (2009) não conseguiram confirmar o efeito ansiolítico de extrato aquoso e de uma fração diclorometânico das folhas da *E. speciosa* mas não descartaram um efeito central do tipo serotoninérgico. Estudos feitos por Lollato e colaboradores (2010) com o extrato aquoso das folhas de *E. speciosa* deixam dúvidas sobre a natureza do efeito central da droga. No entanto os autores levantam dúvida sobre a validade dos modelos de ensaio empregados nestes estudos que medem prioritariamente efeitos gabaérgicos-benzodiazepínicos que possam diferir em mecanismo dos efeitos ansiolítico e sedativo inerente da droga popular.

Flausino Jr. e colaboradores (2007 a,b), nos seus estudos sobre extratos das flores de *E. mulungu*, acharam um efeito ansiolítico tanto no extrato bruto ao nível de 100 a 400 mg/kg, via oral agudo e 50 – 200 mg/kg crônico (21 dias) como também nos alcalóides isolados eritravina, 11-hidroxieritravina e eritratina de 3 a 10 mg/kg via oral agudo em camundongos. Detectaram um provável efeito sinérgico entre estes alcalóides e outros constituintes presentes no extrato (Flausino Jr., 2006; Flausino Jr. et al., 2007a,b).

Lollato e colaboradores (2010) não especificou a parte de *E. speciosa* utilizada popularmente no sul, mas segundo Rodrigues e colaboradores (2008) é a decocção da casca, que é usada como tranqüilizante e sedativo.

Atividade antibacteriana

Em estudo avaliando o potencial microbiológico foram testadas 8 bactérias patogênicas com o extrato etanólico bruto e fração hexânica das cascas de *Erythrina velutina*. A atividade foi encontrada somente em *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* a 312 mg/mL a concentração mais elevada ensaiada (Virtuoso et al., 2005b).

Holetz e colaboradores (2002) e Pessini e colaboradores (2003) realizaram um screening com 13 plantas medicinais avaliando o potencial antibacteriano e antifúngico e dentre elas, encontra-se a *Erythrina speciosa*. O extrato hidroalcólico do caule mostrou uma concentração mínima inibitória (MIC) de 500 µg/ml para a cepa de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e de 250 µg/ml para *Bacillus subtilis* (ATCC 6623). Neste screening o extrato etanólico e frações dele não tiveram atividade antifúngica.

Atividade antinociceptiva

Vasconcelos e colaboradores (2003) avaliaram o efeito antinociceptivo do extrato hidroalcoólico da casca do caule da *E. velutina* e *E. mulungu* em camundongos. Inibição das contorções abdominais provocadas por in-

jeção de ácido acético, foi observada nas doses de 200 mg (88,6%; 86,8%) i.p. e 400 mg/kg (95,5%; 83,5%) i.p. para ambas as espécies comparadas ao controle, assim demonstrando significativo efeito antinociceptivo em camundongos independente do sistema opióide.

Oliveira (2009) compila tabelas das espécies de *Erythrina* com uso medicinal popular apresentando atividades biológicas, partes da planta utilizada, país, forma e via de administração, classes e subclasses dos constituintes químicos presentes e bibliografia.

No exame dos extratos brutos do caule de *E. mulungu*, da casca do caule, da raiz e da casca da raiz e também com frações clorofórmica e de acetato de etila, nos ensaios de contorções por injeção de ácido acético, e da dor causada pela injeção na pata de formalina, pela placa quente e de inflamação do peritônio induzida por zimosana-A foram observadas efeitos antiinflamatório e analgésico periférico, mas nenhuma ação central.

Marchioro e colaboradores (2005), trabalhando com o extrato aquoso das folhas da *Erythrina velutina*, a doses de 300 e 600 mg/kg via oral em ratos, em ensaios semelhantes aos usados por Oliveira (2009), exceto que a inflamação foi induzida na pata com carragenina, mostraram que este extrato tem propriedades antinociceptivas, mas não anti-edematogênicas.

Atividade antiparasitária

Testes realizados *in vitro* com o extrato etanólico das folhas de *E. speciosa* evidenciaram efeitos significativos contra as formas epimastigotas do *Trypanosoma cruzi* (cepa Y) (Pinge-Filho et al., 2004).

Atividade inibitória de receptores nicotínicos

A atividade inibitória de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) (Williams e Robinson, 1984) por alcalóides do grupo de *Erythrina* foi relacionada por Iturriaga-Vasquez e colaboradores (2010) a interações moleculares entre determinadas funções destes alcalóides e os receptores. Os autores especulam sobre a possível aplicação dos alcalóides, não somente no vício associado à nicotina, mas também no tratamento de certas doenças neurológicas como as doenças de Parkinson, Alzheimer, depressão e déficit de atenção. Este estudo se relaciona com outros em que a atividade de *Erythrina* foi relacionada, em parte, a uma interação com receptores GABAA (ácido-gama-aminobutírico), receptores estes do mesmo sub-grupo que nAChRs (Carvalho et al, 2009).

Toxicologia

Craveiro e colaboradores (2008) avaliaram a toxicidade aguda do extrato aquoso de folhas de *Erythrina*





velutina, onde utilizaram um protocolo experimental de acordo com o Guia para Realização de Estudos de Toxicidade Pré-clínica de Fitoterápicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2004). Foram tratados ratos Wistar adultos por via oral com a dose limite de 5 g/kg do extrato e observados por 14 dias consecutivos. Nenhum animal veio a óbito e nenhum sinal de toxicidade foi detectado nas observações comportamentais ou nas autópsias, indicando uma razoável atoxicidade do extrato.

Os autores citam o estudo anterior de Bomfim (2001) que demonstrou o caráter razoavelmente atóxico do extrato aquoso de folhas de *Erythrina velutina* num estudo de toxicidade aguda pré-clínica em que todos os animais sobreviveram à administração de 5g/kg do extrato. Contudo, esse estudo somente visou o cálculo da DL-50, não atendendo a todas as recomendações da ANVISA.

Silva (2008) realizou um estudo toxicológico do extrato aquoso de folhas de *Erythrina velutina* em ratos confirmando a atoxicidade do extrato aquoso de *E. velutina*, não observando nenhuma mortalidade e nem sintomas adversos até a dose de 5 g/kg em ratos por via oral aguda.

Lollato e colaboradores (2010), trabalhando com os extratos com diclorometano ou acetato de etila das folhas de *E. speciosa* observaram nenhuma morte ou efeito adverso na dose de 2000 mg/kg em camundongos.

Bel-Kassaoui e colaboradores (2007) reportam que a hipaforina, um dos alcalóides encontrados nas sementes do gênero *Erythrina* não exibia toxicidade significativa até 1,5 g/kg via oral em cordeiros. Os autores comentam os efeitos curarizantes de outros alcalóides como eritramina, eritralina e β -eritroidina em sapos e a DL50 24 mg/kg i.p.de β -eritroidina em camundongos (Folkers e Koniuszy, 1940).

Atividade sobre o sistema reprodutor

O extrato aquoso de *E. falcata* administrado via oral durante 4 dias pós-coito em camundongos fêmeas interfere com o desenvolvimento do feto e da sua implantação. O resultado dá suporte ao folclore peruano que a planta tem atividade anticoncepcional (Orihuela e Ishiyama, 2006).

Toxicidade de associações com outras plantas

Em uma formulação fitoterápica comercial contendo *Passiflora alata* (maracujá), *Erythrina mulungu* (mulungu), *Leptolobium elegans* (perobinha do campo) e *Adonis vernalis* (adonis) como cápsulas ou em solução foi investigada quanto aos potenciais efeitos tóxicos em doses repetidas quando administrada por via oral (gavagem) a ratas Wistar (por 44 dias, cor-

respondendo à gestação e amamentação), e a ratos Wistar e coelhos Nova Zelândia, machos e fêmeas (por 30 dias). Nos estudos as dosagens diárias utilizadas foram de até 10 vezes as preconizadas para fins terapêuticos em seres humanos. Os resultados, interpretados em conjunto, mostraram que ambas as formas não causaram efeitos tóxicos (Mello, Langeloh e Mello, 2007).

Dosagem

As cascas da raiz de *E. velutina* e *E. mulungu* são empregadas em forma de pó (12 g/dia), infusão ou decoção (1-2 xícaras/dia) ou extrato fluído (1-4 mL/dia) (Marchioro et al., 2005; Lorenzi e Matos, 2002).

A tintura da entrecasca: 1 a 2g ao dia (Chernoviz, 1996).

Extrato fluído da entrecasca: 2 a 4 gramas ao dia (Chernoviz, 1996).

Para *Erythrina verna* o Formulário nacional especifica um decocto de casca (4-6 g) em água (150 mL) tomada uma xícara de chá (150 mL) 2 a 3 vezes ao dia, não excedendo 3 dias de uso (Brasil, 2010).

Formas Farmacêuticas

Formulações específicas para extratos de *Erythrina* spp. não foram encontradas, a literatura se limitando a descrição de preparações caseiras (Botsaris, 1997 e Panizza, 1998).

Precauções

Não devem ser usadas preparações de *Erythrina* spp. por pessoas com insuficiência cardíaca ou com arritmias no coração. As sementes, por serem tóxicas, devem ser evitadas (Botsaris, 1997).

Referências

Agra, M.F.; Silva, K.N.; Basilio, I.J.L.D.; Freitas, P.F. e Barbosa-Filho, J.M. 2008 - Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 3, p.472-508.

Almeida, E.E. 2010 - Caracterização farmacognóstica da espécie *Erythrina falcata* Benth., Fabaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.20, n. 1, p.100-105.

Brasil 2004. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução-RE Nº 90, de 16 de março de 2004. "Determina a publicação da "Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos". Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 18 de março de 2004.



Brasil 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Formulário Nacional, Consulta Pública nº 73, de 16 de julho de 2010. Diário Oficial da União, nº 46 Seção 1, p.55 de 20/07/2010.

Bel-Kassaoui, H.; Lamnaouer, D.; Abdennebi, E.H.; Charrouf, Z.; Bodo, B. e Jossang, A. 2007 - Toxicity of hypaphorine from *Astragalus lusitanicus*. *Biologie & Santé*, v.7, n. 1, p. 12-19.

Bomfim, K.B.R. 2001 - *Farmacologia de Plantas Medicinais Analgésicas de uso Popular da Caatinga*. Dissertação (Mestrado) - Núcleo de Pós Graduação em desenvolvimento e Meio Ambiente, Universidade Federal de Sergipe, Sergipe.

Bortoluzzi, R.L.C.; Carvalho-Okano, R.M.; Garcia, F.C.P. e Tozzi, A.M.G.A. 2004 - Leguminosae, Papilionoideae no Parque Estadual do Rio Doce, Minas Gerais, Brasil II: árvores e arbustos escandentes. *Acta Botanica Brasílica*, v.18, n. 1, p. 49-71.

Botsaris, A.S. 1997 - *As Fórmulas Mágicas das Plantas*. p. 477-479. Editora Nova Era, Rio de Janeiro.

Camargo, M.T.L.A. 1996 - *Contribuição ao estudo etnobotânico de plantas do gênero Erythrina usadas em rituais de religiões afro-brasileiras. Rojasiana* (Faculdade de Ciências Químicas, Universidad Nacional de Assuncion), v. 3, n.2, p. 186-196.

Carvalho, A.C.; Almeida, D.S.; Melo, M.G.; Cavalcanti, S.C. e Marçal, R.M. 2009 - Evidence of the mechanism of action of *Erythrina velutina* Willd (Fabaceae) leaves aqueous extract. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 122, n. 2, p.374-378.

Carvalho, P.E.R. 2003 - *Espécies Arbóreas Brasileiras – volume I*. p. 1039. Livraria Embrapa, Brasília.

Carvalho, P.E.R. 2008 - *Espécies Arbóreas Brasileiras – volume III*. Livraria Embrapa, Brasília.

Centenaro, C.; Corrêa, L.G.P.; Karas, M.J.; Virtuoso, S.; Dias, J.E.G.; Miguel, O.G. e Miguel, M.D. 2009 - Contribution to the allelopathic study of *Erythrina velutina* Willd.; Fabaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.19, n. 1b, p. 304-308.

Chernoviz, P.L.N. 1996 - *A Grande Farmacopéia Brasileira*. 19ª edição. Editora Itatiaia, Belo Horizonte.

Costa, G.M.; Nepomuceno, C.F. e Santana, J.R.F. 2010 - Propagação *in vitro* de *Erythrina velutina*. *Ciência Rural*, v. 40, n. 5, p. 1090 - 1096.

Craveiro, A.C.S.; Carvalho, D.M.M.; Nunes, R.S.; Fakhouri, R.; Rodrigues, S.A. e Teixeira-Silva, F. 2008 - Toxicidade aguda do extrato aquoso de folhas

de *Erythrina velutina* Willd. em animais experimentais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.18 supl., p.739-743.

Cruz, G. L. 1979 - *Dicionário de Plantas Úteis do Brasil*. Civilização Brasileira, Rio de Janeiro.

Cunha, E.V.L.; Dias, C.; Barbosa-Filho, J.M. e Gray, A.I. 1996 - Eryvelltunone, an isoflavanone from the stem bark of *Erythrina vellutina*. *Phytochemistry*, v. 43, p.1371-1373.

Dantas, M.C.; Oliveira, F.S.; Bandeira, S.M.; Batista, J.S.; Silva Jr., C.D.; Alves Jr, P.B.; Antonioli, A.R. e Marchioro, M. 2004 - Central nervous system effects of the crude extract of *Erythrina velutina* on rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 94, n.1, p.129-133.

Faria, T.J.; Cafêu, M.C.; Akiyoshi, G.; Ferreira, D.T.; Galão, O.F.; Andrei, C.C.; Pingue Filho, P.; Paiva, M.R.C.; Barbosa, A.M. e Braz-Filho, R. 2007 - Alcalóides de flores e folhas de *Erythrina speciosa* Andrews. *Química Nova*, v.30, n. 3, p. 525-527.

Ferreira, A.B. de H. 2009 - *Novo Dicionário Aurélio*. Editora Nova Fronteira, Rio de Janeiro.

Flausino Jr., O.A. 2006 - Análise fitoquímica e estudo biomonitorado da atividade ansiolítica de *Erythrina mulungu* (Leguminosae – Papilionaceae) em camundongos submetidos a diferentes modelos animais de ansiedade. Tese (Doutorado). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Flausino Jr., O.A.; Pereira, A.M.; Da Silva, V.B. e Nunes-de-Souza, R.L. 2007a - Effects of erythrinian alkaloids isolated from *Erythrina mulungu* (Papilionaceae) in mice submitted to animal models of anxiety. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, v. 30, n.2, p. 375-378,

Flausino Jr., O.A.; Santos, L.A.; Verli, H.; Pereira, A.M.; Bolzani, V.S. e Nunes-de-Souza, R.L. 2007b - Anxiolytic effects of erythrinian alkaloids from *Erythrina mulungu*. *Journal of Natural Products*, v. 70, n. 1, p. 48-53.

Folkers, K. e Koniuszy, F. 1940 - Erythrina alkaloids. IX. Isolation and Characterization of Erysodine, Erysopine, Erysocine and Erysovine. *Journal American Chemistry Society*, v. 62, n.7, p. 1677-1683.

Garin-Aguilar, M.E.; Luna, J.E.; Soto-Hernández, M.; Del Toro, G.V. e Vásquez, M.M. 2000 - Effect of crude extracts of *Erythrina americana* Mill. on aggressive behavior in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v.69, n. 2, p.189-196.

Hargreaves, R.T.; Johnson, R.D.; Millington, D.S.; Mondal, M.H.; Beavers, W.; Becker, L.; Young, C. e





- Rinehart, K.L.; 1974 - Alkaloids of American species of *Erythrina*. *Lloydia*, v. 37, p. 569-580.
- Hider, R.C.; Wilkinshaw, M.D.; Spenger, W. 1986 - *Erythrina* alkaloids nicotinic antagonist: structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 21, p.231-234.
- Hocking, M.G. 1997 - *A Dictionary of Natural Products*. Editora Plexus, Medford.
- Holetz, F.B.; Pessini, G.L.; Sanches, N.R.; Cortez, D.A.G.; Nakamura, C.V.; Dias Filho, B.P. 2002 - Screening of Some Plants Used in the Brazilian Folk Medicine for the Treatment of Infectious Diseases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 97, n. 7, p.1027-1031.
- Iturriaga-Vásquez, P.; Carbone, A.; García-Beltrán, O.; Livingstone, P.D.; Biggin, P.C.; Cassels, B.K.; Wonnacott, S.; Zapata-Torres, G. e Bermudez, I. 2010 - Molecular Determinants for Competitive Inhibition of $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Molecular Pharmacology*, v. 78, p. 366-375.
- Krukoff, B.A. e Barneby, R.C. 1974 - Conspectus of species of the genus *Erythrina*. *Lloydia*, v. 37, n. 3, p.332-459.
- Lima, H.C. 1995 - Leguminosas da *Flora fluminensis* – J.M. da C. Vellozo – lista atualizada das espécies arbóreas. *Acta Botanica Brasílica*, v. 9, n. 1, p. 123-146.
- Lollato, G.; Scarminio, I.S. e Moreira, E.G. 2010 - Behavioral effects of aqueous and dichromethane extracts of *Erythrina speciosa* Andrews, Fabaceae, leaves in mice. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 20, n. 6, p.939-944.
- Lorenzi, H. 1992 - *Árvores brasileiras: Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil*. p.203-208. Ed. Plantarum, Nova Odessa.
- Lorenzi, H. e Matos, F.J.A. 2002 - *Plantas Medicinais no Brasil, Nativas e Exóticas*. 2ª edição. Editora Instituto Plantarum, Nova Odessa.
- Lorenzi, H. e Matos, F.J.A. 2008 - *Plantas Medicinais no Brasil, Nativas e Exóticas*. 2ª edição. Editora Instituto Plantarum, Nova Odessa.
- Marchioro, M.; Blanck, M.F.A.; Mourão, R.H.V.; Antonioli, A.R. 2005 - Anti-nociceptive activity of the aqueous extract of *Erythrina velutina* leaves. *Fitoterapia*, v. 76, n.7-8, p. 637-642.
- Mello, F.B.; Langeloh, A.; Mello, J.R.B. 2007 - Toxicidade Pré-Clinica de Fitoterápico Contendo *Passiflora alata*, *Erythrina mulungu*, *Leptolobium elegans* e *Adonis vernalis*. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 26, n. 2, p.191-200.
- Melo, Y.; Córdula, E.; Machado, S.R. e Alves, M. 2010 - Morfologia de nectários em Leguminosae *senso lato* em áreas de caatinga no Brasil. *Acta Botanica Brasílica*, v. 24, n. 4, p.1034-1045.
- Neves, T.S.; Carpanezzi, A.A.; Zuffellato-Ribas, K.C. e Marengo, R.A. 2006 - Enraizamento de corticeira-da-serra em função do tipo de estaca e variações sazonais. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v. 41, n. 12, p.1699-1705.
- Oliveira, M.S.G. 2009 - Estudo fitoquímico e avaliação antinocepitiva e antiinflamatória de *Erythrina mulungu* (Fabaceae). Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia. Universidade Federal de Alagoas, Alagoas.
- Onusic, G.M.; Nogueira, R.L.; Pereira, M.S.; Viana, M.B. 2002 - Effects of acute treatment with water-alcohol extract of *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 35, p.473-477.
- Orihuela, P.A. e Ishiyama, V. 2006 - Postcoital ingestion of the aqueous extract of *Erythrina falcata* Benth prevents pregnancy in the mouse. *Contraception*, v. 73, n. 3, p. 307-310.
- Ozawa, M.; Honda, K.; Nakai, I. Kishida, A.; Ohsaki, A. 2008 - Hypaphorine, an indole alkaloid from *Erythrina velutina*, induced sleep on normal mice. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 18, n. 14, p. 3992-3994.
- Ozawa, M.; Etoh, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Kishida, A.; Ohsaki, A. 2009 - TRAIL – enhancing activity of Erythrinan alkaloids from *Erythrina velutina*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 19, n. 1, p.234-236.
- Paiva, E.A.S. 2009 - Ultrastructure and post-floral secretion of the pericarpial nectaries of *Erythrina speciosa* (Fabaceae). *Annals of Botany*, v.104, n. 5, p.937-944.
- Panizza, S. Plantas Que Curam (Cheiro de Mato), 3ª.ed., IBRASA, São Paulo, 280pp., 1998.
- Peçanha, A.K.F. 1997 - Anatomia dos nectários florais de *Erythrina velutina* Wild., *Caesalpinia echinata* Lam. e *Tecoma stans* (L.) H.B.K. (Resumo de Dissertações e Teses do Museu Nacional - UFRJ). *Acta Botanica Brasílica*, v.11, n. 2, p.287-288.
- Pereira, W.F. e Machado, M.Q.M. 2008 - Estudo comparativo do efeito ansiolítico da *Erythrina verna* (Mulungu) e clonazepam (Rivotril) em modelo animal de ansiedade. *Horizonte Científico*, v.2., n. 2, p.1-19.
- Pessini, G.L.; Holetz, F.B.; Sanches, N.R.; Cortez, D.A.G.; Dias Filho, B.P.; Nakamura, C.V. Avaliação da





atividade antibacteriana e antifúngica de extratos de plantas utilizados na medicina popular. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.13, supl.1, p.21-24, 2003.

Pinge-Filho, P.; Graça, V.K.; Menolli, R.A.; Marguti, I.; Malvezi, A.D.; Ogatta, S. F.; Furlaneto, L.; De Souza, F.; Faria, T.J.; 2004 - Anti-trypanosomal effect of ethanolic extract of *Erythrina speciosa* (Leguminosae). II São Paulo Research Conference Mechanisms of Infection and Vaccines, São Paulo. *apud* Faria, T.J.; Cafêu, M.C.; Akiyoshi, G.; Ferreira, D.T.; Galão, O.F.; Andrei, C.C.; Pinge Filho, P.; Paiva, M.R.C.; Barbosa, A.M. e Braz-Filho, R. 2007 - Alcalóides de flores e folhas de *Erythrina speciosa* Andrews. *Química Nova*, v.30, n. 3, p. 525-527.

Pitchaiah, G.; Viswanatha, G.L.; Srinath, R.; Nandakumar, K.; Dayabaran, D. e Florance, E.J. 2010 - Anxiolytic and Anticonvulsant Activity of Aqueous Extract of Stem Bark of *Erythrina variegata* in Rodents. *International Journal of PharmTech Research*, v. 2, n. 1, p. 40-48.

Plaza, C.V.; Silva, G.H.; Cafêu, M.C.; Araujo, A.R.; Lopes, M.N. e Bolzani, V.S. 2005 - Estudo fitoquímico dos galhos de *Erythrina speciosa* Andrews. 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, PN-154, Poços de Caldas.

Rabelo, L.A.; Agra, M.F.; Cunha, E.V.L.; Silva, M.S. e Barbosa-Filho, J.M. 2001 - Homohesperetin and phaseollidin from *Erythrina velutina*. *Biochemical Systematics Ecology*, v. 29, n.5, p.543-544.

Raupp, I.F.M. 2006 - *Efeito ansiolítico da administração prolongada do extrato de Erythrina velutina no labirinto em cruz elevado*. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal Paraná.

Raupp, I.F.M.; Sereniki, A.; Virtuoso, S.; Ghislandi, C.; Cavalcanti e Silva, E.L.; Trebien, H.A.; Miguel, O.G. e Andreatini, R. 2008 - Anxiolytic-like effect of chronic treatment with *Erythrina velutina* extract in the elevated plus-maze test. *Journal of Ethnopharmacology*, v.118, n. 2, p. 295-299.

Ribeiro, M.D.; Onusic, G.M.; Poltronieri, S.C. e Viana, M.B. 2006 - Effect of *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in rats submitted to animal models of anxiety and depression. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.39, n.2, p. 263-270.

Rodrigues, E.; Tabach, R.; Galduróz, J.C.F. e Negri, G. 2008 - Plants with possible anxiolytic and/or hypnotic effects indicated by three brazilian cultures – Indians, Afro-Brazilians, and river-dwellers. *Studies in Natural Products Chemistry*, v.35, p.549- 595.

Santos, M.R.V.; Alves, P.B.; Antonioli, A.R. e Marchioro, M. 2007 - Relaxant effect of the aqueous extract of *Erythrina velutina* leaves on rat vas deferens. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.17, n. 3, p.343-348.

Sarragiotto, M.H.; Leitão-Filho, H. e Marsaioli, A.J. 1981 - Erysotrine-N-oxide and erythratine-N-oxide, two novel alkaloids from *Erythrina mulungu*. *Canadian Journal of Chemistry*, v. 59, n.18, p. 2771-2775.

Silva, K.B.; Alves, E.U.; Bruno, R.L.A.; Gonçalves, E.P.; Braz, M.S.S. e Viana, J.S. 2007 - Quebra de dormência em sementes de *Erythrina velutina* Willd. *Revista Brasileira de Biociências*, v.5, supl.2, p.180-182. Silva, F.T. 2008 - Avaliação clínica da potencial atividade ansiolítica do extrato seco de *Erythrina velutina*. Relatório final de projeto de pesquisa apresentado a Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe – FAPITEC/SE, Laboratório de Fisiologia do Comportamento, Universidade Federal do Sergipe. Edital MS/CNPq/FAP-SE/SES/-SE nº 04/2004. São Cristóvão.

Soares, D.X.; Pitoli, A.C.L.; Scarminio, I.S. 2009 - Efeito do solvente extrator na obtenção de extratos da *Erythrina speciosa* por métodos quimiométricos. 49º Congresso Brasileiro de Química, Porto Alegre. Disponível em: <<http://www.abq.org.br/cbq/2009/trabalhos/4/4-47-1026.htm>> Acesso em: 20 jul 2011.

Supratman, U.; Herlina, T.; Julaehe, E.; Kumia, D.; Mayanti, T.; Harneti, D.; Nurlelasari; Maharani, R.; Fujita, T. e Hayashi H. 2010 - Biologically Active Natural Products from Indonesian Medicinal Plants. *Jurusan Kimia. Falcutas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Padjadjaran, Indonésia*. Disponível em: <http://chemistry.unpad.ac.id/index.php?option=com_content&task=view&id=47&Itemid=53>. Acesso em: 05 jul. 2010.

Vasconcelos, S.M.M.; Oliveira, G.R.; Carvalho, M.M.; Rodrigues, A.C.P.; Silveira, E.R.; Fonteles, M. M.F.; Sousa, F.C.F. e Viana, G.S.B. 2003 - Antinociceptive Activities of the Hydroalcoholic Extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in Mice. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, v. 26, n. 7, p. 946-949.

Vasconcelos, S.M.M.; Macedo, D.S.; Melo, C.T.V.; Monteiro, A.P.; Rodrigues, A.C.P.; Silveira, E.R.; Cunha, G.M.A.; Souza, F.C.S.; Viana, G.S.B. 2004 - Central activity of hidroalcoolic extracts from *Erythrina velutina* e *Erythrina mulungu* in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 56, n. 3, p. 389-393.

Vasconcelos, S.M.M.; Lima, N.M.; Sales, G.T.M.; Cunha, G.M.A.; Aguiar, L.M.V.; Silveira, E.R.; Rodrigues, A.C.P.; Macedo, D.S.; Fonteles, M.M.F.; Sousa, F.C.F. e Viana, G.S.B. 2007 -Anticonvulsant activity of hidroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and





Erythrina mulungu. *Journal of Ethnopharmacology*, v.110, n.2, p.271-274.

Vendruscolo, G.S.; Simões, C.M.O. e Mentz, L.A. 2005 - Etnobotânica no Rio Grande do Sul: análise comparativa entre o conhecimento original e atual sobre as plantas medicinais nativas. *Pesquisas Botânicas*, v.56, p.285-322.

Vendruscolo, G.S. e Mentz, L.A. 2006 - Estudo da concordância das citações de uso e importância das espécies e famílias utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, RS, Brasil. *Acta Botanica Brasilica*, v.20, n. 2, p. 367-382.

Virtuoso, S. 2005a - Estudo fitoquímico e biológico das cascas de *Erythrina velutina* Willd. – Fabaceae (Leguminosae - Papilionideae). Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Paraná, Paraná.

Virtuoso, S.; Davet, A.; Dias, J.F.G.; Cunico, M.M.; Miguel, M.D.; Oliveira, A.B. e Miguel, O.G. 2005b - Estudo preliminar da atividade antibacteriana das cascas de *Erythrina velutina* Willd., Fabaceae (Leguminosae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.15, n. 2, p.137-142.

Vitali-Veiga, M.J. e Machado, V.L.L. 2000 - Visitantes florais de *Erythrina speciosa* Andr. (Leguminosae). *Revista Brasileira de Zoologia*, v.17, n.2, p. 369-383.

Williams, M. e Robinson, J.L. 1984 - Binding of the nicotinic cholinergic antagonist, dihydro-beta-erythroidine, to rat brain tissue. *Journal of Neuroscience*, v.4, n.12, p. 2906-2911.

Recebido em janeiro de 2012. Aceito em março de 2012

As Plantas Medicinais Brasileiras são Eficazes no Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico?

The Brazilian Medicinal Plants Are Effective In The Treatment Of Systemic Lupus Erythematosus?

¹Douglas S. A. Chaves*

¹Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Laboratório de Química de Bioativos Naturais (LQ-BioN), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, BR 465, Km 7, 23890-000, Seropédica, RJ, Brasil.

*Correspondência: *e-mail: *chavesdsa@ufrj.br, chavesdsa@yahoo.com.br

Palavras chave:

Lúpus; Produtos Naturais; Plantas medicinais; Medicina popular; Auto-anticorpos.

Keywords:

lupus; Natural Products; Medicinal plants; Folk medicine; Autoantibody.

Resumo

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a utilização das plantas medicinais brasileiras no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, uma doença que atinge aproximadamente cinco milhões de pessoas em todo o Mundo. O estudo foi realizado utilizando dados obtidos a partir das bases de dados Pubmed, Web of Science ISI e Science Direct e de literatura botânica brasileira especializada. Foi possível observar que o tratamento com plantas medicinais vêm se intensificando e que foram totalizadas 10 espécies brasileiras pertencentes a 9 famílias botânicas as quais podem ser consideradas eficazes no tratamento do lúpus reduzindo os sintomas causados por esta doença. Considerando-se que no Brasil a grande maioria da população não tem acesso aos medicamentos, e estes apresentam um custo elevado e efeitos adversos indesejáveis, os resultados alcançados até o momento com plantas e seus metabólitos constituem um estímulo à pesquisa de novos medicamentos fitoterápicos na terapia do lúpus.

Abstract

The aim of this study was to conduct a systematic review of the literature on the use of Brazilian medicinal plants in the treatment of systemic lupus erythematosus, a disease that affects approximately 5 million people worldwide. The study was conducted using data obtained from the databases PubMed, ISI Web of Science and Science Direct, as well as, specialized Brazilian botanical literature. It was observed that treatment with medicinal plants have been intensifying and were verified a total of 10 species distributed in 9 botanical families which can be considered effective in the treatment of lupus reducing the symptoms caused by this disease. Considering that in Brazil the majority of the population do not have to medicines, and these have a high cost and several adverse effects, the results achieved so far with plants and their metabolites constitute a stimulus for research of new herbal medicines in therapy of lupus.





Considerações Iniciais

O sistema imune está envolvido principalmente e primariamente na proteção do indivíduo contra agentes infecciosos invasores. Um grupo de doenças causadas por ativação crônica das células do sistema imune, principalmente linfócitos T e/ou B, na ausência de infecção, ou de outra causa aparente, são conhecidos como doenças autoimunes. As doenças autoimunes podem ser geradas por falhas no programa de morte de células T que reagem com substâncias do próprio organismo, ou mesmo após uma reação de defesa a certos componentes externos muito semelhantes aos internos (Sun e Shi, 2001).

Dentre as diversas patologias relacionadas com falhas no sistema imunológico estão o lúpus, a psoríase, vitiligo e a dermatite tópica que geram alguns sintomas clínicos observados como manchas cutâneas (Browning, 2006). O lúpus eritematoso sistêmico (LES) está entre as doenças autoimunes mais comuns no mundo, sendo estimado que esta patologia afeta aproximadamente 1,5 milhões de pessoas nos Estados Unidos da América e cerca de 5 milhões de pessoas no mundo (Hahn e Schur, 2012; Lupus Foundation America, 2012). A prevalência do LES na população mundial é de 20 a 150 casos por 100.000 habitantes (Hahn e Schur, 2012). Nas mulheres, as taxas de prevalência variam de 164 (brancas) a 406 (afrodescendentes) por 100.000 habitantes (Hahn e Schur, 2012). As taxas de incidência estimadas são de 1 a 25 por 100.000 habitantes na América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia.

Apesar destes estudos, a dificuldade na definição e no diagnóstico do LES, e a deficiência de estudos epidemiológicos, tornam a estimativa bastante dificultada e de baixa confiança para os órgãos governamentais e associações de portadores do LES. (Davies e Wentworth 2009).

Patogênese do Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (Lúpus = lobo, eritematoso = vermelhidão e sistêmico = todo) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos auto-anticorpos (Ramsey-Goldman, 2010). Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. De etiologia não esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e aos fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos (Mohan e Pathak, 2011; Harley et al., 2009).

A patogênese do LES envolve a produção de fator antinuclear de alta afinidade que demonstrou depender dos linfócitos T auxiliares que são patogênicos e específicos para peptídeos derivados de proteínas

nucleossômicas. Presumivelmente, os linfócitos B específicos para DNA próprio se ligam aos complexos proteína-DNA nucleossômicos, processam as proteínas e apresentam epítomos peptídicos aos linfócitos T auxiliares, logo os linfócitos B ativados liberam auto-anticorpos imunoglobulinas G (IgG) para a circulação onde eles formam complexos imunes na presença de ligantes (antígenos LES) (Abbas et al., 2008; Kaplan, 2004). Não se sabe se o defeito patogênico primário (falha na tolerância central ou periférica) está nos linfócitos B, nos linfócitos T auxiliares ou em ambos. Sugere-se que os antígenos que desencadeiam a produção de auto-anticorpos são liberados de células apoptóticas, o que é uma razão para a exposição à luz ultravioleta, que promove apoptose, exacerbar a doença (Hess, 2002; Carroll, 2004).

Apesar dos mecanismos clássicos, como o sistema complemento, para a absorção e eliminação de complexos imunes, os mesmos acumulam-se nos pequenos vasos sanguíneos de órgãos, como o rim, onde eles se tornam patogênicos. Desta forma, os complexos imunes induzem a inflamação local a partir da ativação do sistema complemento e/ou ligação de receptores de superfície celular (Fc) que leva a desgranulação de mastócitos e da infiltração de neutrófilos e macrófagos (Carroll, 2004).

Estudos em humanos e camundongos indicam que vários loci genéticos estão envolvidos no LES. Deficiências nas proteínas do sistema complemento na via clássica, especialmente C2 ou C4, são vistas em cerca de 10% dos pacientes com LES (Carroll, 2004). O Lúpus varia enormemente de um paciente para outro, de casos simples que exigem intervenções médicas mínimas, a casos significativos com danos a órgãos vitais como pulmão, coração, rim e cérebro. A doença é caracterizada por períodos de atividade intercalados por períodos de remissão que podem durar semanas, meses ou anos, no entanto, em alguns pacientes nunca é desenvolvida complicações severas (Sato et al., 2006).

Papel dos linfócitos na patogénia do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Os linfócitos B são componentes do sistema imune adaptativo. Eles surgem a partir de células-tronco hematopoéticas ao longo da vida, expressam um repertório diversificado de imunoglobulinas contra uma ampla gama de patógenos e funcionam como células apresentadoras de antígenos (APCs) para os linfócitos T. (Mohan e Pathak, 2011; Abbas et al., 2008).

Via estes processos, imunocomplexos são formados e o antígeno é removido através de reconhecimento de imunocomplexos por células que possuem receptor Fc (macrófagos, neutrófilos e outras) levando a ativação do sistema complemento, que ocorre con-





mitantemente com o recrutamento de leucócitos efetores, resultando em um processo inflamatório (Mok, 2010; Mohan e Pathak, 2011).

Os linfócitos B produzem anticorpos no LES que sofreram expansão clonal extensiva, sugerindo que os anticorpos são produzidos em resposta à estimulação crônica dos linfócitos B por antígenos e co-estimulação autorreativa dos linfócitos T-CD4+, portanto, sugerindo um papel importante para a célula T autorreativa além dos linfócitos B. Outra função do linfócito B, que está relacionado com a probabilidade de ser importante na patogênese de LES, é a liberação de citocinas, particularmente pró-inflamatórias como interleucina-10, fator de necrose tumoral (TNF)- α e interleucina-6 (IL-6), que são produzidos em altos níveis no LES, além de estimulador linfocitário B (BLyS) e fator de ativação do linfócito B (BAFF), uma citocina da família TNF, que promove a maturação dos linfócitos B e a diferenciação das células plasmáticas (Bhate e Radhakrishnan, 2007).

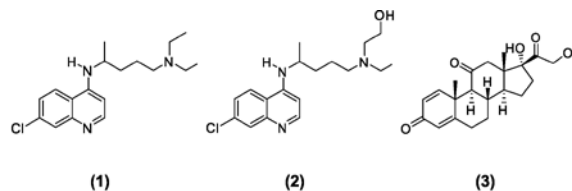
O papel dos linfócitos B como uma APC também é passível de ser essencial no desenvolvimento da autoimunidade. Em modelos experimentais de artrite autoimune, a função de APC dos linfócitos B foi essencial para o desenvolvimento da doença, enquanto que a função secretora de anticorpos não se mostra tão importante (Bhate e Radhakrishnan, 2007; Mok, 2010). As citocinas possuem papel crucial no desenvolvimento, diferenciação e regulação do sistema imune. Como resultado, uma desregulação na produção ou ação de uma citocina pode representar um fator importante no desenvolvimento de uma doença autoimune. Citocinas como IL-2, TNF- α e IFN- γ possuem papel fundamental na regulação da resposta autoimune. São tradicionalmente conhecidas como moléculas pró-inflamatórias, relacionadas ao agravamento da doença (Elkon e Rönnblom, 2010).

Terapia tradicional

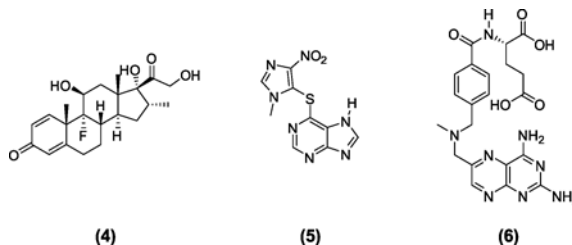
O tratamento medicamentoso deve ser individualizado para cada paciente e dependerá dos órgãos ou sistemas acometidos, assim como sua gravidade. O tratamento de pacientes com comprometimento de múltiplos sistemas deverá ser orientado para o tratamento do comprometimento mais grave. Quando houver manifestação que não responda a um determinado fármaco, pode ser necessário fazer uso concomitante de diversos medicamentos (Sato et al., 2006).

Independentemente do órgão ou sistema afetado, o uso contínuo de antimaláricos, como 4 mg/kg/dia de difosfato de cloroquina (1) ou 6 mg/kg/dia de sulfato de hidroxiquina (2), é indicado com a finalidade de reduzir atividade da doença e tentar poupar o uso de corticoides (Hahn e King, 2007; Kreuter et al., 2009).

Além dos antimaláricos, os glicocorticoides são utilizados no tratamento podendo variar de acordo com a gravidade do caso e dividida em dose baixa (0,125 mg/kg/dia), moderada (0,125 a 0,5 mg/kg/dia), alta (0,6 a 1 mg/kg/dia), muito alta (1 a 2 mg/kg/dia) e pulsoterapia (administração intravenosa de 1g de prednisolona (3) por três dias consecutivos) (Andreu-sánchez, Ginzler e Silva-Fernández, 2008).

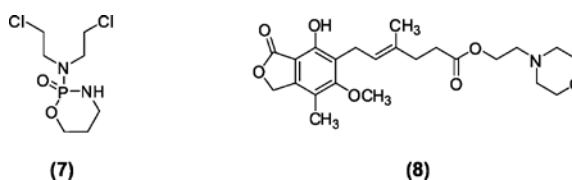


Devido aos múltiplos efeitos colaterais, os glicocorticoides devem ser utilizados na dose efetiva para o controle da atividade da doença, e, assim que possível, promover a redução gradual de sua dose. Embora haja grande variabilidade individual na sensibilidade aos glicocorticoides, está demonstrado que o uso de glicocorticoides de longa ação, como dexametasona (4), é o mais deletério, devendo ser evitado diariamente. Nos pacientes que não conseguem atingir uma dose de manutenção de glicocorticoides aceitável, menor que 15 mg/dia, estão indicada a associação de outros fármacos como azatioprina (5) e metotrexato (6) (Sato et al., 2006).



O tratamento do lúpus com ciclofosfamidas, como por exemplo, a oxazoforina (7) também tem mostrado bons resultados, no entanto, mais direcionado para o tratamento de pacientes com lúpus nefrites.

Omicofenolato de mofetila (MMF) (8) é um inibidor reversível da fosfoinosinadesidrogenase, uma enzima necessária para a síntese *de novo* de purinas ativadoras de linfócitos. Estudos recentes sugerem que o tratamento com MMF possa ser uma alternativa no tratamento do LES e a utilização de ciclofosfamidas (Hahn e King et al., 2007).

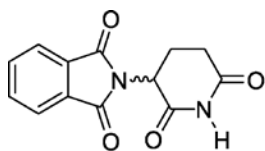




Comprometimento cutâneo

O tratamento vai depender do acometimento dermatológico e da gravidade das lesões. Considerando que a radiação ultravioleta B é a principal causadora de fotossensibilidade e desencadeante das lesões cutâneas é indicado à utilização de protetores solares (fator protetor de 2 a 50) pela manhã e reaplicados durante o dia. Nas lesões cutâneas localizadas, está indicada terapia tópica com corticoide não fluorado, os quais produzem menos efeitos colaterais, como atrofia, despigmentações, estrias, telangiectasias, acne e foliculites. Em lesões mais hipertróficas, indica-se corticoide fluorado, podendo ser aplicado sob a forma oclusiva ou de infiltração (Ribeiro et al., 2008).

A talidomida (**9**) mostrou-se eficaz em 75% dos casos, mas deve ser indicada somente para pacientes do sexo masculino, ou para mulheres sem qualquer risco de gravidez, na pós-menopausa ou com anticoncepção definitiva (Sato et al., 2006).



(9)

Comprometimento articular

As artrites agudas, quando não acompanhadas de comprometimento sistêmico, podem ser tratadas com anti-inflamatórios, desde que não sejam contraindicados. Caso não haja melhora, pode-se substituir ou associar prednisona (Sato et al., 2006).

Nas artrites crônicas, está indicado o uso de antimaláricos (**10** a **2**), para controle da dor articular, ou associações de metotrexato (**6**) (Ribeiro et al., 2008).

Terapia com agentes biológicos

O sistema autoimune apresenta um repertório que poderia estar relacionado com diversos alvos terapêuticos que levariam a alternativa para o tratamento de doença autoimune. Muitos ensaios clínicos utilizam alvos biológicos específicos para tratamento de pacientes com lúpus eritematoso. Atualmente são encontrados anticorpos monoclonais como o rituximab que tem como alvo uma proteína localizada na superfície dos linfócitos B (CD20), mostrando que pacientes com LES tiveram redução nos sintomas (Hahn e King et al., 2007; Colombo, Murdaca e Puppo, 2011; Mok, 2010). No entanto, o tratamento com rituximab promove a depleção dos linfócitos B que deixa de atuar como uma célula apresentadora de antígeno

e, consequentemente, deixa de estimular o sistema imune (Colombo, Murdaca e Puppo, 2011).

Epratuzumab (atualmente em fase III) atua como agonista CD22, um marcador de superfície dos linfócitos B induzindo uma depleção temporária dos linfócitos B, menos eficiente que o rituximab, e também é um tratamento promissor na terapia contra o lúpus (Colombo, Murdaca e Puppo, 2011; Mok, 2010).

Como estimulador antilinfócito B vem sendo utilizado o Belimumab (LymphoStat B™) que é um anticorpo monoclonal que tem como alvo a proteína estimuladora de linfócito B (BlyS) (Colombo, Murdaca e Puppo, 2011).

Na terapia antilinfócito T oinibição da interação linfócito T é encontrada como tratamento Abatacept (Orencia®), uma proteína de fusão receptora do antígeno citotóxico linfocitário 4 (CTLA4) e imunoglobulina (Ig), que previne a ligação de CD80/86 (B7) sobre a superfície de células apresentadoras de antígenos (APCs), com o receptor CD28 do linfócito T. Os linfócitos T necessitam de um sinal coestimulatório para induzir sua ativação. O bloqueio desta interação entre APCs e linfócito T reduz os linfócitos T ativados e a produção de citocinas, a qual reduz o curso de produção de linfócitos B e consecutivamente a diminuição da produção de auto-anticorpos (Colombo, Murdaca e Puppo, 2011).

Outro alvo bastante importante é a terapia antiCD40 ligante (CD40L). A interação entre CD40L e CD40 é também uma importante via coestimulatória necessária para interações e ativações das APCs, linfócito B e T. Anticorpos monoclonais têm sido desenvolvidos e testados em pacientes com LES, no entanto, a relação eficaz e segurança para esta terapia ainda não está bem elucidada (Boumpas et al., 2003).

Fitoterapia

Fitoterápicos são medicamentos obtidos por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, como princípio ativo, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (ANVISA, 2004).

Para a elaboração de um fitoterápico, é necessário conhecer os marcadores químicos presentes na espécie vegetal. Estes marcadores são componentes presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente o próprio princípio ativo, utilizados como referência





o controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos (Carvalho, 2004).

O conhecimento da composição química de uma espécie vegetal é fundamental para poder trabalhar com um extrato padrão, onde os constituintes químicos estejam padronizados (Fabricant e Farnsworth, 2001). Dependendo de fatores ambientais como solo, altitude e variações sazonais climáticas, os níveis dos componentes de um determinado lote de plantas podem variar consideravelmente (Simões, 2003, Muzitano et al., 2006). Portanto, é desejável possuir uma preparação padronizada, com uma composição de constituintes químicos conhecida, para a finalidade de consumo humano, para pesquisa e reprodutibilidade (Smith e Luo, 2004; Suk, 2005).

De acordo com Cragg e Newman (2012) os produtos naturais continuam a desempenhar um papel muito importante na descoberta de medicamentos e processos de desenvolvimento, provando que a natureza, de uma forma ou outra, continua a influenciar no desenvolvimento de pequenas moléculas para o tratamento de várias doenças. Nos últimos 30 anos, um aumento

no interesse de produtos naturais tem-se observado e atualmente aproximadamente 50% dos produtos naturais contribuem para o tratamento de diversas doenças em todo o mundo. Para a terapia antilúpica 19 novas pequenas moléculas (imunossupressoras e imunomoduladora) foram descobertas nos últimos 30 anos mostrando a importância do Reino Vegetal.

Materiais e Métodos

O estudo foi realizado utilizando dados obtidos a partir das bases de dados Pubmed, Web of Science ISI e Science Direct e de literatura botânica brasileira especializada (Corrêa, 1984; Matos e Lorenzi, 2002; Matos, 2004; Mors, Rizzini e Pereira, 2000).

Resultados e Discussão

Algumas plantas medicinais vêm sendo utilizadas no Brasil para o tratamento dos sintomas causados pelo Lúpus, no entanto, estas ainda são em pequeno número. Ao todo foram repertoriadas 10 espécies pertencentes a 9 famílias botânicas (**Tabela 1**).

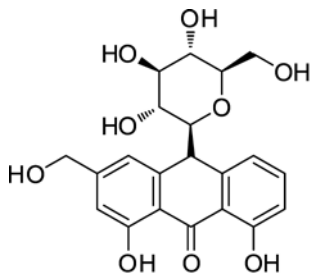
Tabela 1: Plantas medicinais brasileiras utilizadas pela população no tratamento do lúpus e doenças autoimunes.

Nome popular	Espécie	Família	Referência
Babosa	<i>Aloe vera</i> Burm. F.	Aloaceae	Matos e Lorenzi, 2002; Matos, 2004
Miloma	<i>Cissampelos sympodialis</i> Eichler.	Menispermaceae	Matos e Lorenzi, 2002
Mulungu	<i>Erythrina mulungu</i> Mart. ExBenth.	Fabaceae	Matos e Lorenzi, 2002; Lima et al., 2006
Alcaçuz	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Fabaceae	Matos, 2004
Trevo vermelho	<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Acanthaceae	Matos e Lorenzi, 2002; Matos, 2004
Alfavaca	<i>Ocimum gratissimum</i> L.	Labiatae	Matos e Lorenzi, 2002; Matos, 2004
Pau-d'arco	<i>Tabebuia avellanedae</i> Lor. ExGriseb.	Bigoniaceae	Matos e Lorenzi, 2002; Matos, 2004
Macela do reino	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip.	Compositae	Matos, 2004; Rosa et al., 2007
Unha de gato	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC.	Rubiaceae	Matos e Lorenzi, 2002; Machado e Rosa, 2007
Gengibre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingiberaceae	Matos e Lorenzi, 2002; Machado e Rosa, 2007



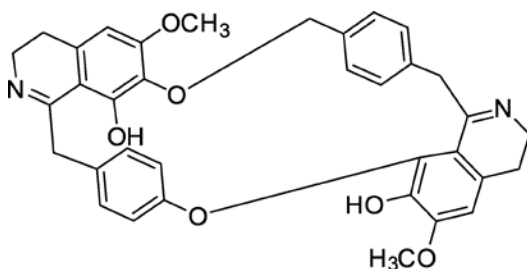


A babosa (*Aloe vera* Burm. F.) é uma espécie brasileira utilizada pela população para o tratamento da inflamação causada pelo lúpus. O extrato aquoso da babosa apresenta como componente ativo a aloína (**10**), um derivado antracênico, responsável pela atividade anti-inflamatória e antialérgica (Matos, 2004).



(10)

A espécie Miloma (*Cissampelos sympodialis* Eich) é encontrada principalmente no Nordeste e no Sul do Brasil, cujo chá é muito usado na medicina popular para o tratamento de doenças inflamatórias (bronquite e asma). Sabe-se que o componente majoritário desta espécie é o alcalóide warifteína (**11**). Estudos mostram que este alcalóide é capaz de inibir as funções das células B, modulando a resposta do sistema de defesa do organismo humano, e pode ser utilizada para o tratamento de doenças autoimunes como: lúpus, esclerose múltipla, diabetes do tipo 1, tireoidite e artrite, inibindo a proliferação dos linfócitos B e a secreção de anticorpos (Moreira et al., 2003).

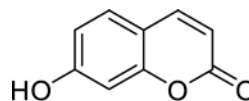


(12)

Mulungu (*Erythrina mulungu* Mart. ExBenth) é uma espécie nativa da parte central do Brasil. Na medicina tradicional brasileira a casca do mulungu tem sido usada pelas populações indígenas como sedativo. Na medicina herbária é largamente empregada contra asma, bronquite, hepatite, gengivite e inflamações hepáticas (Matos e Lorenzi, 2002). Esta planta contém vários alcalóides, os quais estariam relacionados com o controle destas patologias (Matos e Lorenzi, 2002; Lima et al., 2006).

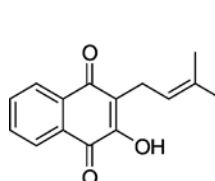
De nome popular trevo-vermelho (*Justicia pectoralis* Jacq.) esta espécie apresenta um importante papel et-

nofarmacológico por ser empregada no tratamento do reumatismo e inflamações pulmonares. Os principais componentes fitoquímicos encontrados são a cumarina umbeliferona (**13**) e alguns flavonóides (Matos e Lorenzi, 2002).

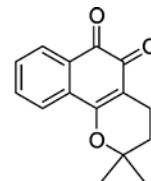


(13)

Uma espécie bastante conhecida no Brasil é o pau-d'arco (*Tabebuia avellanedae* Lor. ExGriseb.). A literatura etnobotânica cita o uso das cascas da planta na medicina popular sob a forma de chá, como anti-infeccioso, antifúngico, diurético, adstringente e no tratamento contra alguns tipos de câncer, de lúpus, doenças de Parkinson, psoríase e alergias (Lorenzi et al., 2002; Matos, 2004). A análise fitoquímica revelou a presença de naftoquinonas, principalmente o lapachol (**14**), a lapachona (**15**) e alguns de seus derivados nos extratos da planta (Matos e Lorenzi, 2002; Matos, 2004).



(14)



(15)

A literatura etnobotânica registra o uso medicinal de flores e folhas de macela (*Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip.) para diversos fins terapêuticos, por via oral e tópica, compreendendo o tratamento de enxaqueca, desconforto gástrico, diarreia, reumatismo e anti-inflamatório (Matos e Lorenzi, 2002). O tratamento de reumatismo e anti-inflamatório está relacionado diretamente com o lúpus que leva a estas manifestações clínicas, sendo assim, uma planta de interesse no estudo de doenças autoimunes (Matos e Lorenzi, 2002).

Unha de gato (*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC.) é encontrada principalmente na região Norte do Brasil e é uma das espécies mais utilizadas na medicina tradicional brasileira. Os indígenas da Amazônia empregam esta planta no tratamento de diversas patologias, tais como, artrite, reumatismo, infecções do trato urinário, úlceras gástricas, câncer e doenças autoimunes (Matos e Lorenzi, 2002; Matos, 2004).

O gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) é uma planta empregada na terapia popular como anti-inflamatória, antirreumática, antialérgica, além de outras formas patológicas. Os rizomas do gengibre apresentam uma





composição química bastante variada, com a presença de óleos essenciais, sesquiterpenos, além de óleo-resina rico em gingeróis – substâncias que são responsáveis pelo sabor forte e picante da raiz (Lorenziet al., 2002; Matos, 2004).

Além das espécies brasileiras citadas acima e encontradas nas bases de dados e fontes bibliográficas consultadas, algumas espécies exóticas foram relatadas como promissoras espécies geradoras de componentes químicos para o tratamento lúpico, como *Acalypha wilkesiana* Müll. (AJose, 2007), *Aesculus hippocastanum* L. (BedieShenefeld, 2002), *Alstonia boonei* De Wild. (AJose, 2007), *Caragana sinica* (Buc'hoz.) Rehder (Meng et al., 2009), *Cassia alata* L. (AJose, 2007), *Ficus asperifolia* Miq. (AJose, 2007), *Impatiens capensis* Meerb. (BedieShenefeld, 2002), *Jatropha gossypifolia* L. (AJose, 2007), *Larrea tridentata* DC. (Arteaga, Andrade-Cetto e René, 2005), *Potentilla sericea* L. (Latté e Tomczyk, 2009), *Ricinus communis* L. (AJose, 2007) e *Tripterygium wilfordii* Hook. F. (Brinker et al., 2007).

Poucas descrições de uso em etnomedicina são encontradas enfocando diretamente o lúpus, porém, outras doenças de pele podem ser utilizadas na busca de plantas com potencial uso no tratamento do lúpus. Por exemplo, a dermatose e o edema que estão intimamente relacionados com o lúpus e atinge a população de maneira geral. As dermatoses, assim como lúpus, são caracterizadas por um quadro inflamatório crônico e em alguns casos pode estar associada a quadros de morbidade, dependendo da severidade da doença (Green et al., 2005).

CONCLUSÕES

Nos últimos dez anos de pesquisas para o lúpus eritematoso sistêmico, têm-se observado que os esforços na pesquisa básica e clínica estão gerando resultados positivos de grande interesse para o tratamento desta patologia que acomete milhões de pessoas todos os anos, visando à melhora da qualidade de vida e até mesmo a cura, que pode estar próximo. Após uma década de resultados fracassados nas terapias biológicas do LES, sabe-se hoje que as vias do reconhecimento celular e a via das citocinas parecer ser o alvo principal das futuras moléculas no tratamento desta complexa patologia. Apesar das funções aceitas para os linfócitos autorreativos na imunidade adaptativa, os pesquisadores estão apenas começando a compreender os acontecimentos iniciais da ativação da imunidade inata, iniciando assim, um período promissor de progressos para o tratamento e controle do lúpus eritematosos sistêmico.

Considerando-se que no Brasil a grande maioria da população não tem acesso aos medicamentos e que estes apresentam um custo elevado e efeitos adver-

sos indesejáveis, os resultados alcançados até agora com as plantas e seus metabólitos constituem um estímulo adicional à pesquisa de novos medicamentos fitoterápicos - fitofármacos ou ainda produtos obtidos da síntese de moléculas estruturalmente similares às substâncias naturais ativas - úteis na prevenção e no combate às doenças autoimunes. Desta forma, as plantas medicinais não podem ser consideradas mitos e sim bem úteis no tratamento sintomático do lúpus eritematoso sistêmico, seja por mecanismos anti-inflamatórios e moduladores dos linfócitos.

REFERÊNCIAS

- Abbas, A.K.; Lichtman, A.H. Pillai, S.H.I.V. 2008. *Imunologia celular e molecular*. Editora Elsevier. Rio de Janeiro.
- AJose, F.O.A. 2007 - Some Nigerian plants of dermatologic importance. *International Journal of Dermatology*, v.46, p.48-55.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) 2004. Resolução – RDC nº 48, de 16 de março de 2004; Disponível em <www.anvisa.gov.br> Acesso 31 ago. 2012.
- Arteaga, S.; Andrade-Cetto, A.; René, A.C. 2005 –*Larrea tridentata* (Creosote bush), an abundant plant of Mexican and US-American deserts and its metabolite nordihydroguaiaretic acid. *Journal of Ethnopharmacology*, v.98, p.231-239.
- Bedi, M.K.; Shenefelt, P.D. 2002 - Herbal Therapy in Dermatology. *Archives of Dermatology*, v.138, p.232-242.
- Browning, J.L. 2006 -B cells move to center stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*, v.5, p.564-576.
- Bhat, P.; Radhakrishnan, J. 2007 - B lymphocytes and lupus nephritis: New insights into pathogenesis and targeted therapies. *Kidney International*, v.73, p.261-268.
- Brinker, A.M.; Ma, J.; Lipsky, P.E.; Raskin, I. 2007 - Medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae). *Phytochemistry*, v.68, p.732-766.
- Boumpas, D.T.; Furie, R.; Manzi, S.; Illei, G.G.; Wallace, D.J.; Balow, J.E.; Vaishnaw, A. 2003 - BG9588 Lupus Nephritis Trial Group. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis & Rheumatism*, v.48, p.719-727.
- Carroll, M.C. 2004 - A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Immunology*, v.4,p.825-831.





- Carvalho, J.C.T. 2004 - Considerações gerais sobre fitoterápicos. In: Carvalho, J.C.T., *Fitoterápicos anti-inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas*. Editora Tecmedd, Ribeirão Preto, SP.
- Corrêa, M.P. 1984. Dicionário de plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Editora Imprensa Nacional. Rio de Janeiro.
- Davies C.; Wentworth J. 2009. Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Drug Discovery*, v.8, p.103-104
- Fabricant, D.S.; Farnsworth, N.R. 2001 - The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. *Environmental Health Perspectives*, v.109, p.69-75.
- Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; Gosman, G.; Palazzo de Melo, J.; Mentz, L.A. e Petrovick, P.R. (org.) 2003. *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. Editora da UFRGS/Editora da UFSC. Porto Alegre/Florianópolis.
- Green, C.; Colquitt, J.L.; Kirby, J.; Davidson, P. 2005 - Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *British Journal of Dermatology*, v.152, p.130-141.
- Harley, I.T.W.; Kaufman, K.M.; Langefeld, C.D.; Harley, J.B.; Kell, J.A. 2009 - Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies. *Nature reviews Genetics*, v.10, 285-289.
- Hess, E.V. 2002 - Environmental chemicals and autoimmune disease: cause and effect." *Toxicology*, v.181-182, p.65-70.
- Kaplan, M.J. 2004 - Apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*, v.112, n.3, p.210-218.
- King, J.K.; Hahn, B.H. 2007 - Systemic lupus erythematosus: modern strategies for management - a moving target. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, v.21, p.971-987.
- Kreuter, A.; Gaifullina, R.; Tigges, C.; Kirschke, J.; Altmeier, P.; Gambichler, T. 2009 - Lupus Erythematosus Tumidus: Response to Antimalarial Treatment in 36 Patients With Emphasis on Smoking. *Archives of Dermatology*, v.145, p.244-248.
- Lima, M.F.D.X.; Azevedo, E.C.P.; Josiane, E.; Sant'ana, S.; Goulart, A.E. 2006 - The antibiotic activity of some Brazilian medicinal plants. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v.16, p.300-306.
- Lorenzi, H.; Matos, F.J.A. 2002 - *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas*. Editora Instituto Plantarum. São Paulo.
- Matos, F.J.A. 2004 - *Constituintes químicos ativos e propriedades biológicas de plantas medicinais brasileiras*. Editora UFC. Fortaleza.
- Meng, Q.; Niu, Y.; Niu, X.; Roubin, R.H.H.; Jane, R. 2009 - Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of the genus *Caragana* used in traditional Chinese medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, v.124, n.3, p.350-368.
- Mok, M.Y. 2010 - The immunological basis of B-cell therapy in systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*, v.13, p.3-11.
- Mors, W.B., Rizzini, C.T., Pereira, N. A. 2000. *Medicinal Plants of Brazil*. Editora De Filippis, R.A. United State of America.
- Moreira, M.S.A.; Piuvesan, M.R.; Peçanha, L.M.T. 2003 - Modulation of B lymphocyte function by an aqueous fraction of the ethanol extract of *Cissampelos sympodialis* Eichl (Menispermaceae). *Brazilian Journal of Medical and biological Research*, v.36, p.1511-1522.
- Murdaca, G.; Colombo, B.M.; Puppo, F. 2011 - Emerging biological drugs: A new therapeutic approach for Systemic Lupus Erythematosus. An update upon efficacy and adverse events. *Autoimmunity Reviews*, v.11, 56-60.
- Muzitano, M.F.; Cruz, E.A.; Almeida, A.P.; Da-Silva, A.G.S.; Kaiser, C.R.; Guette, C.; Rossi-Bergmann, B.; Costa, S.S. 2006 - Quercitrin: an anti-leishmanial flavonoid glycoside from *Kalanchoe pinnata*. *Planta Medica*, v.72, p.81-83.
- Newman, D.J.; Cragg, G.M. 2012 - Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products*, v.75, p.311-335.
- Pan, H.F.; Fang, X.H.; Li, W.X.; Ye, D.Q.; Wu, G.C.; Li, X.P. 2008 - Radix Astragali: A promising new treatment option for systemic lupus erythematosus. *Medical Hypotheses*, v.71, p.311-312.
- Pathak, S., Mohan, C. 2011 - Cellular and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus: lessons from animal models. *Arthritis Research & Therapy*, v.13, 241-250.
- Ramsey-Goldman, R. 2010 - Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*, v.2, p.384-392.





Ribeiro, L.H.; Nunes, M.J.; Lomonte, A.B.V.; Latorre, L.C. 2008 - Atualizações no Tratamento do Lúpus Cutâneo. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v.48, p. 283-290.

Rönnblom, L.; Elkon, K.B. 2010 - Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nature Reviews Rheumatology*, v.6, 339-347.

Rosa, C.; Machado, C.A. 2007 - Plantas medicinais utilizadas no tratamento de doenças reumáticas: revisão. *Revista Brasileira de Farmácia*, v.88, p.26-32.

Sato, E.I.; Bonfa, E.D.; Costalat, L.T.L.; Silva, N.A.; Brenol, J.C.T.; Santiago, M.B.; Szajubok, J.C.M.; Rachid-Filho, A.; Barros, R.T.; Vasconcelos, M. 2006 - Lúpus eritematoso sistêmico: Tratamento do acometimento cutâneo/articular. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.52, p.384-386.

Schur, P.H.; Hahn, B.H.M. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-systemic-lupus-erythematosus>> Acesso 31 ago. 2012.

Silva-Fernández, L.; Andreu-Sánchez, J.L.; Ginzler, E.M. 2008 - Current therapy of lupus nephritis. Which is the best option? *Revista Clínica Española*, v.208, p.138-141.

Smith, J.V.; Luo, Y. 2004 - Studies on molecular mechanisms of *Ginkgo biloba* extract. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v.64, p.465-472.

Suk, K. 2005 - Regulation of Neuroinflammation by herbal medicine and its implications for neurodegenerative diseases. *Neurosignals*, v.14, p.23-33.

Sun, E.W.; Shi, Y.F. 2001 - Apoptosis: the quiet death silences the immune system. *Pharmacology & Therapeutics*, v.92, p.135-145.

Tomczyk, M.; Latté, K.P. 2009 - Potentilla--A review of its phytochemical and pharmacological profile. *Journal of Ethnopharmacology*, v.122, p.184-204.

Wang, Z.; Li, H.; Xu, H.; Yue, X-L.; Cheng, X-Q.; Hou, W-J.; Zhang, Y-Y.; Chen, D-F. 2009 - Beneficial effect of Bupleurum polysaccharides on autoimmune disease induced by *Campylobacter jejuni* in BALB/c mice. *Journal of Ethnopharmacology*, v.124, p.481-487.

Lupus Foundation America (LFA). Statistics on Lupus 2012. Disponível em: <http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/new_newsroomreporters.aspx?articleid=247&zoneid=60> Acesso 31 ago. 2012.

Recebido em agosto de 2012. Aceito em outubro de 2012

