

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE ESPÉCIES DO GÊNERO *Podophyllum*

Bibliographic review on the species of the *Podophyllum* genus

PAULO IVO HOMEM DE BITTENCOURT JÚNIOR*

As espécies *Podophyllum peltatum* L. (ou *Podophyllum callicarpum* Rafin), nativa da América do Norte, *Podophyllum emodi* Wall. (ou *Podophyllum hexandrum* Royle), nativa de alguns pontos da Ásia e *Podophyllum emodi* Wall. var. *Chinensis* Sprague, do Extremo Oriente, da família das *Berberidaceae* têm sido exaustivamente estudadas por causa das múltiplas propriedades e ações farmacológicas importantes e intensas de raízes e rizomas das mesmas. Esses conhecimentos levaram ao uso antineoplásico, anti-reumático, imunossupressor e sobre disfunções do aparelho digestivo principalmente. A podofilina, resina extraída de tais drogas, vem sendo utilizada sob a forma de extratos fluidos, bálsamos, pomadas compostas com outros fármacos e soluções aquosas de alguns glicosídeos podofiloderivados. Os principais componentes ativos da podofilina detectados até então foram a podofilotoxina (encontrada em maiores proporções e responsável por grande parte dos efeitos das drogas do gênero), α - e β -peltatinas, podofilotoxona, isopieropodofilona, desoxipodofilotoxina, desidropodofilina, 4'-desmetilpodofilotoxina, 4'-desmetilpodofilotoxona, 4'-desmetildesoxipodofilotoxina, 4'-desmetilisopieropodofilona e os respectivos β -D-glicosídeos. Além disso, foi constatada a presença de aloalóides, compostos nitrogenados, flavonóides, Mg, Mo, Mn, Se e Zn.

O levantamento bibliográfico enfoca os estudos relacionando as pesquisas com novos possíveis usos terapêuticos.

* Graduando em Farmácia e Bioquímica, Modalidade Fármaco-Medicamento - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, SP.

1 - INTRODUÇÃO

Devido à grande diversidade de suas propriedades farmacológicas, a podofilina tem sido amplamente estudada e utilizada. Já em 1932, sua ação sobre o peristaltismo intestinal havia sido verificada. Em 1933, a podofilina começou a ser usada como catártica e, em 1939, foram observadas suas ações calagoga, colerética e de proteção contra úlceras gástricas. Suas propriedades antimitóticas foram inicialmente exploradas contra *Condyloma acuminata* em 1949 e ganharam extraordinário impulso em 1950, quando se iniciaram os estudos de combate ao câncer com a resina.

O uso contra diversos tipos de cânceres, sozinho, justificaria o trabalho. Porém, recentes estudos químico-ecológicos e novas técnicas de cultivo e aclimações merecem ser revistos, já que, a possibilidade de aumento da produção de resina e sua utilização em pró-fármacos, menos tóxicos e mais eficientes, parece evidente. Ademais, princípios ativos da podofilina têm sido extraídos de outras drogas como *Callitrus drumondii* (Parlat) F. Muell, *Juniperus virginiana* L. e *Euphorbia amygdaloides* L. além de seus componentes mostrarem nítidas relações de estrutura química e atividade biológica como os de *Colchicum autumnale* L. e outras *Liliaceae*. Isto reforça a importância de tais considerações a serem feitas.

Finalmente, é importante observarem-se os cuidados com o uso da resina, já que, por sua toxicidade e veiculação em bálsamos de aroma agradáveis, têm sido registrados acidentes muitas vezes fatais por sua ingestão.

A presente revisão visa agrupar os estudos segundo seus usos e implicações terapêuticas, no sentido de dar uma visão ampla, para pesquisas isoladas, que venham sendo realizadas atualmente. Essa, a razão da divisão dos itens como se apresentam.

2 - LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO*

2.1 - Drogas: Cultivo - Aclimações

KOHLMUENZER, S. et al. Compostos resinosos de *P. peltatum* L. cultivada na Polônia. *Herba Pol.*, 17(1-2):110-7, 1971.

* O levantamento bibliográfico está colocado em ordem alfabética, seguindo-se itens e suas subdivisões. As bibliografias aqui citadas, não seguem as normas padronizadas de referência.

MURAKAMI, T. & MATSUSHIMA, A. Podofilotoxina e derivados presentes em Berberidaceas japonesas. Yakugaku Zasshi, 81:1596-600, 1961.

SHIBATA, S. et al. Constituição de raízes e rizomas de *Podophyllum peltatum* Hance, *Podophyllaceae*, cultivada na China e no Japão. Yakugaku Zasshi, 82:777-9, 1962.

THE MERCK Index. 10.ed. 1983. p.830; 1088-9.

WAHID, M.A. & SAMIULLAH. Padronização de princípios ativos de drogas cultivadas no Oeste do Paquistão. Pakistan J. Sci. Ind. Res., 3:228-30, 1960.

YOUNGKEN, H.W. Pequena monografia sobre o gênero *Podophyllum* abordando também método de cultivo. In: Tratado de Farmacognosia. Cidade do México, Atlante, 1959. p.441-6. (Traduzido para o Espanhol - Original em Inglês).

ZOZULYA, R.N. et al. Estudos químicos e farmacológicos sobre preparações isoladas de *P. peltatum* L. cultivados na região de Leningrado. Tr. Leningr. Khim. Farmatsevt. Inst., 13:245-52, 1961.

2.2 - Drogas: Descrição macro e microscópica

BRITISH pharmacopoeia. London, Her Majesty's Stationery Office, 1980. v.2, p.353; 703. (Podofiloderivados e ácidos podofillicos; descrições das drogas).

CASSADY, J.M. & DOUROS, J.D. In: Anticancer drugs based on natural models. EUA, Academic Press, 1980. p.319-51. (Podofiloderivados; espectros, isolamento, identificação, sínteses, etc.)

CLAUS, E.P. In: Pharmacognosy. 4.ed. EUA, Lea & Febiger, 1961, p.255-7. (Pequena monografia sobre o gênero *Podophyllum*; descrições, fotos e ilustrações).

CLAUS, E.P. et al. In: Pharmacognosy. 6.ed. EUA, Lea & Febiger, 1970. p.202-4; 451. (Pequenas monografias sobre *P. peltatum* L., *P. emodi* Wall. e resinas).

FARMACOPEIA portuguesa. 4.ed. São Paulo, 1946. p.438. (Podofilo-descrição).

MARTINDALE, the extra pharmacopoeia. 28.ed. Londres, The Pharmaceutical Press, 1982. p.1366-7. (Podofilo-resinas, tinturas, identificação, doses terapêuticas).

PHARMACOPEIA of the United States of America. 19th ed.(rev.) Rockville, United States Pharmacopoeial Convention, 1983. p.388-90. (Resina de Podofilo;

descrição; usos terapêuticos; soluções tópicas; controle de qualidade).

PHARMACOPEIA of the United States of America. 21th ed.(rev.) Rockville, United States Pharmacopoeial Convention, 1985. p.846-7.

TREASE, G.E. & EVANS, W.C. In: Pharmacognosy. 11.ed. EUA, Bailliére-Tin-

descrição; usos terapêuticos; soluções tópicas; controle de qualidade).

PHARMACOPEIA of the United States of America. 21th ed.(rev.) Rockville, United States Pharmacopoeial Convention, 1985. p.846-7.

TREASE, G.E. & EVANS, W.C. In: Pharmacognosy. 11.ed. EUA, Bailliére-Tindall, 1983. p.152; 436; 630; 634; 643-6. (Podofilo-descrições gerais; podofilotoxina; resinas; ação antineoplásica).

TYLER, V.E. et al. In: Pharmacognosy. 8.ed. EUA, Lea & Febiger, 1981. p.145-8; 209; 456. (Podofilo-identificações; descrições; reações tóxicas; usos terapêuticos).

WAGNER, H. et al. In: Plant drug analysis, a thin layer chromatography atlas. EUA, Springer & Verlag, 1984. p.284. (Trad. para o Inglês; original de 1983 em alemão. - Identificação cromatográfica em camada delgada das resinas de Podofilo).

2.3 - Constituição Química

HARTWELL, J.L. Química de podofilina. J. Natl. Cancer Inst., 14:986-95, 1954. (Revisão com 377 referências).

JACKSON, D.E. & DEWICK, P.M. Ariltetralinas de *P. peltatum* L. e *P. emodi* Wall. Phytochemistry, 23(5):1147-52, 1984. (Ambas as espécies contêm as mesmas ariltetralinas, porém, em proporções diferentes).

2.4 - Princípios Ativos

2.4.1 - Histórico das descobertas

AUTERHOFF, H. & THEILACKER, G. Alguns componentes nitrogenados de podofilina. Arch. Pharm., 297(2):88-92, 1964.

CHAKRAVARTI, S.C. & CHAKRABORTY, D.P. Óleo de podofilina em *P. emodi* Wall. J. Am. Pharm. Assoc., 43:614-5, 1954.

DOTT, D.B. Solubilização das resinas de *P. emodi* Wall e *P. peltatum* L. Pharm. Journal., 111:661, 1923.

EWE, G.E. Estimativa da quantidade de alcalóides em drogas do gênero Podofilo. J. Am. Pharm. Assoc., 18:241-3, 1929.

GATHERCOAL, E.N. Permanência e deterioração de drogas vegetais, depois de vinte e cinco anos de preparo. J. Am. Pharm. Assoc., 8:711-6, 1919.

HARTWELL, J.L. Descoberta da α -peltatina na podofilina. J. Am. Chem. Soc., 69:2918, 1947.

HARTWELL, J.L. & DETTY, W.E. Descoberta da β -peltatina e sua ação em sarcomas - 37 camundongos. J. Am. Chem. Soc., 70:2833, 1948.

JØRGENSEN, C. & KOFOD, H. Cromatografia da podofilina. Acta Chem. Scand., 8:941-53, 1954. (Separação e identificação de todos os componentes, inclusive emodipodofilina).

KOFOD, H. & JØRGENSEN, C. Isolamento da desidropodofilina de *P. peltatum* L. Acta Chem. Scand., 8:1296-7, 1954.

KOFOD, H. & JØRGENSEN, C. Desoxipodofilotoxina isolada da podofilina. Acta Chem. Scand., 9:346-71, 1955.

KRAUS, L. Distinção entre resinas de *P. emodi* Wall. e *P. peltatum* L. Veskoslov. farm., 2:47-8, 1953.

LIU, F. et al. Constituintes das raízes de *P. emodi* Wall. var. *Chinensis* Spr. Yao Hsueh Hsueh Pao, 14(4):241-5, 1979.

MIYAKADO, M. et al. Podoblastina A, B e C: novos princípios antifúngicos obtidos a partir de *P. peltatum* L. Chem. Lett., 10:1539-42, 1982.

NADKARNI, M.V. et al. Isolamento da desmetilpodofilotoxina e 1-0-(β -D-glicopiranosil)picropodofilina de *P. emodi* Wall. J. Am. Chem. Soc., 74:280-1, 1952.

NEWCOM, E.L. et al. Padrões das cinzas de Podofilo. Am. J. Pharm., 93:429-32, 1921.

SCHILLING, E.E. & CALIE, P.J. Flavonóides de pétalas de plantas que florescem na primavera. Bull. Torrey Bot. Club, 109(1):7-12, 1982.

STOLL, A. et al. Isolamento de podofilotoxinaglicosídeo de *P. emodi* Wall. Helv. Chim. Acta, 37:1747-62, 1954.

STOLL, A. et al. Isolamento de 4'-desmetilpodofilotoxinaglicosídeo de rizomas de *P. emodi* Wall. J. Am. Chem. Soc., 76:5004-5, 1954.

STOLL, A. et al. Isolamento da α -peltatinaglicosídeo. J. Am. Chem. Soc., 77:1710-1, 1955.

TIAN, X. et al. Traços de Mg, Zn, Mo e Se em *P. emodi* Wall. var. *Chinensis* Spr. e de Mg, Mo e Se em *Lithospermum erythrorhizon* Sieb et Zucc. Lanzhou Daxue Xuebao, Ziran Kexueban, 20(3):130, 1984. (Talvez responsáveis pela ação antitumoral).

TUNMANN, O. & EWING, C.O. Morfologia e microquímica de *P. peltatum* L. Pharm. Zentr., 55:619-23, 1914.

UMNEY, J.C. Podofilina em rizomas de *P. peltatum* L. e *P. emodi* Wall. Pharm. J.,

87:156-7, 1911.

WARTBURG, A.v. et al. 4'-desmetildesoxipodofilotoxinaglicosídeo, um novo componente de *P. peltatum* L. e *P. emodi* Wall. Helv. Chim. Acta, 47(5):1203-10, 1964.

WARTBURG, A.v. & KUHN, M. Astragalina de *P. peltatum* L. e *P. emodi* Wall. Experientia, 21(2):67, 1965.

WESTMAN, L.E. & ROWAT, R.M. Presença de manganês em cinzas de raízes de Podofilo. J. Am. Chem. Soc., 40:558-62, 1918.

2.4.2 - Fórmulas

(q.v. THE MERCK index - item 2.1.)

2.4.3 - Identificação

Espectrometria

SCRECKER, A.W. et al. Componentes da podofilina; espectros de absorção e reações específicas. J. Am. Chem. Soc., 74:5669-71, 1952.

THE SADTLER Standard Spectra. Prism Infrared. 19 . v.1, p.1342-3.

THE SADTLER Standard Spectra. Grating Infrared, ref. 15130.

THE SADTLER Standard Spectra. Standard Ultraviolet. 19 . v.2, p.398.

THE SADTLER Standard Spectra. NMR, ref. 6942.

(q.v. também CASSADY, J.M. & DOUROS, J.D. - item 2.2.)

Cromatografia

(q.v. também WAGNER, H. et. al e JØRGENSEN, C. & KOFOD, H. - itens 2.2. e 2.4.1.)

AYRES, D.C. et al. Cromatografia de resinas vegetais em fase gasosa. Tetrahedron Lett., 25(17):4093-8, 1969.

FAY, D.A. & ZIEGLER, H.W. Cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) de resina de Podofilo. J. Liq. Chromatog., 8(8):1501-5, 1985.

MARY, N.Y. Drogas com água livre ou ligada; efeitos da extração e cromatografia gás-líquido. J. Pharm. Sci., 60(9):1417-9, 1971.

REUTTMANN, O. & FLUECK, H. Análises de resina de Podofilo por cromatografia de colunas. Pharm. Acta Helv., 39(6):417-26, 1964. (Revisão com 33 referências).

STAHL, E. & KALTENBACH, U. Rápida separação por cromatografia de camada delgada de *Digitalis* e *Podophyllum*. J. Chromatog., 5:458-60, 1961.

VANHALLEN, M. Identificação cromatográfica de algumas drogas vegetais com cromatografia em camada delgada em sílica-gel. J. Pharm. Belg., 25(3):175-212, 1970.

Análises elementares

(q.v. WAHID, M.A. & SAMIULLAH; YOUNGKEN, H.W. - item 2.1.; MARTINDALE - item 2.2.; UMNEY, J.C.; TUNMANN, O. & EWING, C.O.; WESTMAN, L.E. & ROWAT, R.M.; DOTT, D.B. e EWE, G.E. - item 2.4.1.)

DOBRECKY, J. Análises de glicósidos de *P. emodi* Wall. e sulfato de vinca leucoblastina. Rev. Asoc. Bioquím. Argent., Buenos Aires, 34:(182-3):91-4, 1969.

DOTT, D.B. Teste de solubilidade em amônia para Podofilo. Pharm. J., 77:431, 1909

GENSLER, W.J. & JOHNSON, F. Reações de identificação e ensaios com isopodofilotoxina e epispodofilotoxina. J. Am. Chem. Soc., 85:(22)3670-3, 1963.

RAVASZ, L. Porcentagem de cinzas em Podofilo. Ber. ungar. pharm. Ges., 17:482-505, 1941.

STEINEZGGER, E. & GEBISTORF, J. Detecção cromatográfica e determinação semiquantitativa de emodipodofilina em podofilina. Pharm. Acta Helv., 38(12):840-7, 1963.

VINCENT, D. & SEGONZAC, G. Determinação dos princípios ativos da podofilina com reação de hidroxilamina/ $FeCl_3$. Ann. Pharm. Franc., 23(1):53-6, 1965.

WALLIS, T.E. & GOLDBERG, S. Diferenças entre as resinas de Podofilo americana e indiana. Quart. J. Pharm. Pharmacol., 4:28-32, 1931.

2.4.4 - Extração

(q.v. THE MERCK Index; YOUNGKEN, H.W. - item 2.1.; MARTINDALE; PHARMACOPEIA of the United States of America; BRITISH pharmacopoeia; FARMACOPEIA portuguesa - item 2.2. e MARY, N.Y. - item 2.4.3.)

AUTERHOFF, H. & MAY, O. Otimização da extração da podofilina. Pharm. Ztg. ver. Apoth-Ztg., 102:282-4, 1957.

BRUN, R. Preparação de podofilina cristalina a partir de podofilinas comerciais. Helv. Chim. Acta, 34:2457-9, 1951.

De AMBROSI, L. Método rápido de extração de podofilina de *P. emodi* Wall. (I Farmaco, Pavia), 9:265-7, 1954.

EDER, R. & SCHNEITER, W. Avaliação e métodos de extração da podofilina. Pharm. Acta Helvetiae, 1:18-24, 1926.

UHL, A.H. Preparo da resina de *Podophyllum peltatum* L. J. Am. Pharm. Assoc., 27:595-6, 1938.

2.4.5 - Obtenção dos princípios ativos isolados

(q.v. THE MERCK Index - item 2.1.; EWE, G.E.; HARTWELL, J.L.; HARTWELL, J.L. & DETTY, W.E.; NADKARNI, M.V. et al.; KOFOD, H. & JØRGENSEN, C.; STOLL, A. et al.; WARTBURG, A.v. & KUHN, M.; SCHILLING, E.E. & CALIE, P.J.; MIYAKADO, M. et al. - item 2.4.1. e DOBRECKY, J. - item 2.4.3.)

COLLETT, S. Podofilina e as peltatinas. Mfg. Chemist., 22:392-4, 1951. (Revisão com 8 referências).

HARTWELL, J.L. & DETTY, W.E. Componentes da podofilina. Isolamento, estruturas e estudos sobre α - e β -peltatinas. J. Am. Chem. Soc., 72:246-53, 1950.

JARQUE, R.G. & NERPELL, A.I. Estudos dos componentes ativos da podofilina. Separação por cromatografia em Al_2O_3 e extração com solventes. Annales real soc. españ. fís. y quim., 47B:221-6, 1951.

KUSSMANE, W. et al. Soluções aquosas de glicósidos podofilínicos. Ger Pat. 1.061.962., Sandoz Ltda. 23 Jul. 1959.

NEIGER, M. Etil hidrazida do ácido podofílico (PRORESID) e emodipodofilinaglicosídeo em solução. Pract. Oto-Rhino-Laryngol., 26(4):268-72, 1964.

SANCHEZ-PARAREDA, J. et al. Isolamento e atividade antimetabólica de lactonas naturais de *P. emodi* Wall. Rev. Españ. Fisiol., 26(3):257-68, 1970.

VANTAVY, F. Isolamento da desoxipodofilotoxina de *P. peltatum* L. Chem. Indst., 51:2148-9, 1957.

2.4.6 - Síntese dos princípios ativos e análogos obtidos artificialmente

(q.v. CASSADY, J.M. & DOUROS, J.D. - item 2.2.)

CROOKE, S.T. & PRESTAYKO, A.W. Derivados da podofilotoxina. In: Cancer

and Chemotherapy. EUA, Academic Press, 1981. v.3, p.91-3.

DOLBIER, W.R. Jr. Sínteses de análogos da podofilina. Dissertation Abstr., **26(6)**:3051-2, 1965.

GATSONIS, C.D. Síntese da podofilotoxina. Diss. Abstr., **28(5)**:1852-3, 1967.

GENSLER, W.J. & GATSONIS, C.D. Síntese da podofilotoxina. J. Am. Chem. Soc., **84**:1748-9, 1962.

GENSLER, W.J. et al. Síntese e estado configuracional do 3-(0-metil)-neoepipicropodofilina. J. Org. Chem., **29(6)**:1594-7, 1964.

GENSLER, W.J. Síntese da podofilotoxina e derivados. J. Org. Chemistry, **31(12)**:4004-8, 1966. (Com referências).

MACDONALD, D.I. & DURST, T. Síntese de podofilotoxina através de uma Diels-Alder altamente estereoseletiva. J. Org. Chem., **51(24)**:4749-50, 1986.

PARÉ, P.J. Síntese da podofilotoxina. (Univ. Microfilms, Publ. n° 17816, 123p.) Dissertation Abstr., **16**:2311-2, 1956.

PORTOGHESE, P.S. Componentes da podofilina obtidos via-sintética. (Univ. Microfilms (Ann. Arbor. Mich.) ord. n° 61-3150). Dissertation Abstr., **22**:747, 1961.

PRATT, W.B. & RUDDON, R.W. Análogos da podofilotoxina. In: The Anticancer Drugs. EUA, Oxford University Press, 1979. p.233-5.

RENZ, J. et al. Síntese da neopodofilotoxina e ácido podofilínico. Ann. Chem., **681**:207-24, 1965.

SANDOZ LTDA. Síntese de derivados da podofilina. Fr. Pat. 1.439.022., 20 Mai. 1966. (Swiss. Appl. 12/19 dez. 1963. 11p.)

2.4.7 - Presença de princípios ativos de Podofilo em outras plantas

BORSCHÉ, W. & NIEMANN, J. Podofilina a partir de *Podophyllum indicum*. Ann., **494**:126-42, 1932.

HARTWELL, J.L. et al. Podofilina de *Juniperus* sp. J. Am. Chem. Soc., **75**:235-6, 1953.

JACKSON, D.E. & DEWICK, P.M. Ariltetralinas derivadas de *Podophyllum peltatum* Hance, *Podophyllaceae*, como agentes inibitórios de tumores. Phytochemistry, **24(10)**:2407-9, 1985.

KIER, L.B. et al. Isolamento de podofilotoxina de *Callitrus drummondii*

(Parlat) F. Muell. J. Pharm. Sci., **52**:502-3, 1963

KUPCHAN, S.M. et al. Podofilotoxina, o princípio ativo de *Juniperus virginiana* L. J. Pharm. Sci., **54(4)**:659-60, 1965.

SKOLOFF, B. Fatores oncostáticos e oncolíticos de certas plantas; podofilina de *Euphorbia amygdaloides* L. Oncology, **22(1)**:49-60, 1968.

2.4.8 - Biossíntese dos princípios ativos

AYRES, D.C. et al. Biogênese da podofilotoxina. J. Chem. Soc. Perkin Trans., **1(7)**:2134-6, 1981.

HUSSAIN, A. et al. Resina contida em várias partes de *P. emodi* Wall.; a não influência da época da colheita mas sim da florescência. J. Pharm. Pharmacol., **6**:62-5, 1954.

JACKSON, D.E. & DEWICK, P.M. Quatro resinas citostáticas biossintetizadas em *P. hexandrum* Royle. J. Pharm. Pharmacol., (Suppl.) **33**:18P, 1981.

JACKSON, D.E. & DEWICK, P.M. Precursores da podofilotoxina em *P. hexandrum* R. Phytochemistry, **23(5)**:1029-35, 1984.

JACKSON, D.E. & DEWICK, P.M. Interconversão de ariltetralinas em *P. hexandrum* Royle. Phytochemistry, **23(5)**:1037-42, 1984.

KADAKADE, P.G. Crescimento e produção de podofilotoxina com *P. peltatum* L. em cultura. Proc. Plant Growth Regul. Soc. Am., **8th**, p.155-22, 1981.

KADAKADE, P.G. Crescimento e produção de podofilotoxina com *P. peltatum* L. em cultura de tecidos calosos. Plant Sci. Lett., **25(1)**:107-15, 1981.

KADAKADE, P.G. Formação de podofilotoxinas a partir de culturas de tecidos de *P. peltatum* L. Naturwissenschaften, **68(9)**:481-2, 1981.

KAMIL, W.M. & DEWICK, P.M. Biossíntese de α - e β -peltatinas; estudo de seus precursores *in vivo* em *P. peltatum* L. e *P. hexandrum* R. Phytochemistry, **25(9)**:2089-92, 1986.

KAMIL, W.M. & DEWICK, P.M. Relação entre a biossíntese de ariltetralina-lactonas e dibenzilbutirolactona de *P. hexandrum* R. e *P. peltatum* L. Phytochemistry, **25(9)**:2093-102, 1986.

2.5 - Efeitos biológicos dos princípios ativos de Podofilo - Justificativa para suas atividades farmacológicas e usos terapêuticos

2.5.1 - Ação biológica com relação à estrutura química

(q.v. CASSADY, J.M. & DOUROS, J.D. (item 2.2.); para efeito de com

paração entre as estruturas da podofilotoxina, colchicina, colchiceína e demecolcina, q.v. THE MERCK index. 10.ed. 1983. ref. 2437, 2438, 2857 e 7415.)

HASÍNOVÁ, V.S. et al. Efeitos biológicos de alguns compostos da podofilina

paração entre as estruturas da podofilotoxina, colchicina, colchiceína e demecolcina, q.v. THE MERCK index. 10.ed. 1983. ref. 2437, 2438, 2857 e 7415.)

- MASÍNOVA, V.S. et al. Efeitos biológicos de alguns compostos da podofilina e sua dependência com a estrutura química. J. Natl. Cancer Inst., 18: 359-69, 1957.
- MATUROVA, M. et al. Efeitos biológicos da podofilina e a dependência com a estrutura química de seus componentes. J. Natl. Cancer Inst., 22:297-301, 1959.
- PETTIT, G.R. & ALKALAY, D.S. O sistema aromático da podofilotoxina como agente antineoplásico. J. Org. Chem., 25:1363-5, 1960.
- PETTIT, G.R. et al. O sistema aromático da podofilina. J. Med. Pharm. Chem., 5:800-8, 1962.
- POHL, J. & PAESCHKE, K.D. Mecanismo de ação dos podofiloderivados. Strahlentherapie, Sonder Baende, 63:130-2, 1966.
- SARMA, M. Efeitos citológicos pela presença de grupos Me, MeO e OH dos compostos da podofilina sobre os cromossomos. Indian J. Exp. Biol., 18(8): 787-90, 1980.
- SICHERT, R. Mistura de extratos medicinais de Berberidáceas, Umbelíferas, Liliáceas e Solanáceas no tratamento de obstruções do sistema linfático. Ger. Offen. Pat. 1.963.706, 24 Jun. 1971.
- VANTAVÝ, F. et al. Efeitos biológicos de alguns componentes da podofilina e sua dependência com a estrutura química. Acta Univ. Palackianae Olomucensis, 2(14):105-17, 1958.
- VICINO, N. Mecanismo de ação da podofilina. Fisiol. e Med., Roma, 18:263-9, 1954.

2.5.2 - Ação antimitótica

- ALTANER, C. & MADARIC, A. Relação entre a podofilina e a síntese protéica. Biochem. Pharmacol., 15(12):2073-7, 1966. (Inibida em função da dose e do tecido).
- BANERJEE, S. & MARGULIS, L. Regulação da inibição de cílios de *Stentor coeruleus* por antineoplásicos. Report. parte 1. Cancer Chemother., 55(5):531-7, 1971.
- BUSCH, H. et al. Inibição específica de síntese de proteínas nucleares pela podofilotoxina e não pela colchicina. Biochem. Pharmacol., 7:123-34,

1961.

- CERVIGNI, T. & MASSARELI, A. Podofilina: ação inibitória sobre a catalase *in vivo*. Boll. oncol., Roma, (Suppl.) 29:533-44, 1955.
- CLEMENT, M. et al. Uso de ratos sem pêlos para estudo de quimioterápicos citostáticos combinados. Clin. Exptl. Dermatol., 9(2):127-38, 1984. (Soluções de podofilina inibem síntese de DNA no epitélio capilar *in loco*)
- CORTINI, C. Ação citogenética de certos componentes da podofilina. Caryologia, Florença, 7:72-86, 1955.
- EMMENEGGER, A.C. & STAHELIN, H. Propriedades antimitóticas de substâncias derivadas da podofilotoxina. Actualités pharmacol., 12:103-28, 1959.
- FEO, C. et al. Comparação dos efeitos dos derivados da podofilina e da colchicina em mitoses com desaparecimento dos microtúbulos. Nouv. Rev. Fr. Hematol., 8(6):827-40, 1968.
- FREED, J.J. & OHLSSON-WILHELM, B.M. Cultura de tecidos heplóides resistentes à ação de antibióticos. Report. ERDA. Energy Res. Abstr., 1(4), abstr. nº 5713, 1976,
- FRUBERG, I. Efeitos da podofilina sobre metabolismo macromolecular. J. Invest. Dermatol., 45(6)539-46, 1965.
- GÁTI, E. et al. Variações nas células e no volume celular de carcinomas ascíticos pelo efeito da colchicina e podofilina. Acta Morphol. Acad. Sci. Hung., 7:335-41, 1957.
- GEORGATSOS, J.G. & KARAMFYLLIS, T. Efeitos da etil hidrazida do ácido podofílico na incorporação de precursores radioativos em ácidos nucleicos de tumores mamários e hepáticos em camundongos. Biochem. Pharmacol., 17(8):1489-92, 1968.
- GRANT, D. & GRASSO, P. Supressão do crescimento de células HeLa com aumento do tamanho do núcleo por agentes carcinogênicos. Mut. Res., 57(3): 369-80, 1978.
- GREILING, H. et al. Decréscimo na síntese de RNA e DNA em células sinoviais devido a imunossupressores. Z. Rheumaforsch., 29(5-6):146-52, 1970.
- HAKHEEM, H. & AMER, S. Efeitos da podofilina em meiose de *Viola faba* L. Naturwissenschaften, 51(17):416, 1964.
- HENLEY, C. & COSTELLO, D.P. Efeito citológico da podofilina e da podofilotoxina. Biol. Bull., 128(3):369-91, 1965.
- HORRUM, M.A. et al. Inibição por podofilotoxina de respiração de mitocô-

drias em hepatócitos tratados com digitonina. Mol. Cell. Biochem., 71(1):79-85, 1986.

- LEITER, J. et al. Enzimas que induziram a certas alterações em tecidos normais e malignos; efeitos desses compostos sobre a atividade da citocromo oxidase em tumores. J. Natl. Cancer Inst., 14:177-88, 1953.
- MAKRIDES, E.B. et al. Colcemid (demecolcina) e podofilotoxina a baixas temperaturas interferem na regeneração de cílios e fusos em mitoses de *Stentor coeruleus*. J. Protozool., 17(4):548-51, 1970.
- MATKÓ, L. et al. Efeito da colchicina, podofilina e mostarda de nitrogênio sobre células autossômicas. Acta Morphol. Acad. Sci. Hung., 6:299-312, 1956.
- MILLER, Z.B. et al. Efeito da podofilina, colchicina, uretano e mostarda de nitrogênio na respiração de tecidos linfáticos de ratos normais e suprarrenalectomizados. J. Exptl. Med., 92:113-9, 1950.
- MORGEN, J.F. & MCCRONE, A. Síntese de proteínas em culturas de tecidos. J. Natl. Cancer Inst., 19:393-407, 1957.
- NORBERG, B.O. Efeito da podofilina e seus derivados sobre microtúbulos citoplasmáticos e células de Rieder. Scandi. J. Haematol., 7(5): 349-56, 1970.
- RUTSCHMANN, J. & RENZ, J. Hidrazidas ácidas da série de compostos da podofilotoxina como inibidores mitóticos. Helv. Chim. Acta, 42:890-907, 1959.
- SVEC, F. & KOVARIK, J. Efeito de citostáticos podofilínicos na respiração de células HeLa *in vitro*. Neoplasma, 15(6):629-36, 1968.
- TAPER, H.S. Indução de deficiência da atividade de DNase em epiderme interfolicular de camundongos pelo óleo crotônico. Z. Krebsforsch. Klin. Onkol., 90(2):197-210, 1977. (Obs.: O óleo crotônico é proveniente da *Croton tiglium* L. Existe referência a respeito no THE MERCK index, 10.ed. 1983, ref. 2587.)
- TROWELL, O.A. Ação citocida de antimitóticos em linfócitos *in vitro*. Biochem. Pharmacol., 5(1-2):53-63, 1960.
- VERGA, L. & BELLONI, F. Comparação entre as atividades anticelulares da podofilina e da colchicina. Ed. Sci., Pávia, 14:795-800, 1959.
- WARAVDEKAR, V.S. et al. Efeitos dos componentes da podofilina sobre a atividade da citocromo oxidase em sarcomas - 37. J. Natl. Cancer Inst., 10: 1295, 1950. *Ibidem:* 13:393-407, 1952.
- WARAVDEKAR, V.S. et al. Variações enzimáticas induzidas em tecidos nor-

mais e malignos. Efeito do cloreto de acetilpodofilotoxina- ω -piridínio sobre o sistema da oxidase málica e isocítrica em sarcomas-37 de camundongos. J. Natl. Cancer Inst., 16:1443-52, 1956.

WARAVDEKAR, V.S. et al. Variações enzimáticas induzidas em células normais e malignas por substâncias químicas. J. Natl. Cancer Inst., 17:145-54, 1956.

ZAUNIK, R. Uma revisão sobre os efeitos celulares da podofilina. Pharmazie, 4:35-6, 1949.

2.5.3 - Atividade e comportamento dos princípios ativos com hormônios

CABELLERO, H.J.S. Ação sinérgica de hormônios esteroidais com podofilina. Medicina, Buenos Aires, 13:267-78, 1953.

GELZER, J. & LOUSTALOT, P. Estudos biológicos e quimioterapêuticos em tumores mamários primários em camundongos. Int. J. Cancer, 2(2):179-87, 1967.

HAVAS, L.J. & KARAN, J. Resposta de hormônios de crescimento de bicho-da-seda a alguns agentes poliploidogênicos. Nature, 161:570-1, 1948.

KAMINETZKY, H.A. & SWERDLOW, M. Esteróides sexuais e atípias invasivas experimentais em camundongos. Am. J. Obstet. Gynecol., 89(6):716-22, 1964.

KLINE, T.S. Efeitos de hormônios sobre atípias vaginais induzidas por podofilina. Arch. Pathol., 75:343-9, 1963.

LABORATORIUM HUGO ROSENBERG (Physiologische-Chemisches). Mercurocompostos da podofilina. Ger. Pat. 561.628, 21 Fev. 1931.

ROCHSTEIN, P. Regulação hormonal de glicólise subcelular em melanomas-591 em camundongos. Pigment Cell Biol. |Proc. Conf. Biol. Normal and Atypical Pigment Cell Growth| 4th, Houston, Texas, 1957. p.445-53.

THIERSCH, H. Retenção de colesterol em coelhos prevenida pela administração de mercuroderivados da podofilina. Beitr. path. Anat., 97:81-141, 1936.

2.5.4 - Ações em tecidos hematopoiéticos

BOLL, I. Efeitos da etil hidrazida do ácido podofilínico sobre a proliferação de células da medula óssea In vitro. Klin. Wochenschr., 47(10):510-3, 1969.

KABOTH, W. et al. Variações morfológicas e funcionais em tecidos hematopoiéticos e nas hemácias de cobaias quando do tratamento com agentes ci

tostáticos. Z. Gesamte Exp. Med., 148(4):306-36, 1968.

KUENKEL, H.A. & SCHMALTZ, A.A. Efeitos de eritropoietina e medula óssea aplicadas em eritropoiese inibida por drogas citostáticas. Strahlentherapie, 140(5):519-24, 1970. (Obs.: Detalhes sobre a eritropoietina podem ser encontrados com referências em THE MERCK index. 10.ed. 1983. ref. 3632.)

RONDANELLI, R. et al. Ação antimitótica da etilhidrazida do ácido podofilínico em células eritropoiéticas. Arch. Sci. Med., Itália, 125(4):115-21, 1968.

2.5.5 - Ações em microorganismos

KREBS, D. & BLOJS, H. Influência de vários citostáticos sobre o crescimento de microorganismos aeróbicos e anaeróbicos. Zentr. Bacteriol. Parasitenk. Abt. I. Org., 200(4):468-79, 1966.

RAWEN, H.M. & NORPOTH, K. Influência de citostáticos sobre o crescimento de microorganismos. Arzeimittel-Forsch., 16(8):1001-7, 1966. Ibidem: 16(12):1594-600, 1966.

2.5.6 - Sinergismo dos princípios ativos com radiações ionizantes e seus efeitos em organismos vivos

DONNER, D.O. et al. Sinergismo entre raios-X e PRORESID. C. R. Soc. Biol., 161(2):403-7, 1967. (Obs.: O Proresid é a 2-etilhidrazida do ácido podofilínico e tem potentes propriedades antineoplásicas; referências a respeito, q.v. THE MERCK index. 10.ed. 1983. ref. 7414.)

GALLICO, E. Comparação de certas substâncias com radiações ionizantes no crescimento de tumores. Inst. "Carlo Erba" ricerche terap., raccolta pubbl. chim. biol. e med., 1:271-322, 1953. (Revisão com 332 referências).

GOLDEMBERG, D.M. & AMERSDOERFER, E. Sinergismo dos efeitos antitumorais de podofiloderivados com raios-X. Arzeimittel-Forsch., 20(6):789-90, 1970.

KAERCHER, K.H. & MORITA, K. Combinação do efeito de antimitóticos e radiações ionizantes em carcinossarcomas de camundongos. Aerztl. Forsch., 21(12):456-63, 1967.

LOEHR, E. Metabolismo eletrolítico de células da medula óssea quando se usa radiação ou administra-se Proresid. Blut., 20(6):382-92, 1970.

LOEHR, E. et al. Experiência com irradiação de ratos com Co⁶⁰ sob atmos-

fera normal, com hiperpressão de O₂ e administração de Proresid. Strahlentherapie, 140(4):407-27, 1970.

RINGLEB, D. et al. Sinergismo entre citostáticos e aplicações radiológicas em animais. Strahlentherapie, 138(2):216-23, 1969.

2.5.7 - Sinergismo com outras substâncias

(q.v. CABALLERO, H.J.S. - item 2.5.3)

WILSON, L. Interações de alcalóides da vinca e podofilotoxina com colchicina ligada a proteínas de cérebro de embrião de pintos. Biochemistry, 9(25):4999-5007, 1970.

2.5.8 - Ações diversas

ATHLIN, L. Fagocitose de células de levedura por monócitos impedida em cerca de até 30% por podofilotoxina e picropodofilina. Curr. Ther. Res., 39(6):979-86, 1986.

CSUKA, O. et al. Influência da podofilina na cristalização de alcalóides e maneira de ação dos alcalóides da vinca. Adv. Tumour Prev., Detec. Charact. 3. In: Biol. Charact. Hum. Tumours. Proc. Int. Symp., 6th. 1975. Publ. 1976. p.350-6.

FREED, J.J. & OHLSSON-WILHELM, B.M. Cultura de células haplóides resistentes a antitubulinas. Microtubules Microtubule Inhibitors, Proc. Int. Symp., 1975. p.367-78.

GALTON, M. Trombose em hamster sã grávida. Trans. N. Y. Acad. Sci., 28(3):423-38, 1966.

JUNGCK, E. Estudos histoenzimológicos de antimetabólitos sobre testículos de ratos maduros. Acta Histochem., 28(1):134-67, 1967.

LETTRE, M. Comparação da ação de antimetabólitos em células normais e malignas em cultura de tecidos. Cancer Cells, Cult., Proc. Int. Conf. Tissue Cult. Cancer Res., 9th, 1966. Publ. 1968. p.105-10.

McKINNEY, G.R. Efeitos de certos compostos na síntese de uréia (inibição) e seus precursores in vitro. J. Pharmacol. Exptl. Therap., 101:345-52, 1951.

OKAMURA, S. et al. Atividade da colchicina inibida pela podofilotoxina. FEBS Lett., 168(2):278-80, 1984.

SPENDLOVE, R.S. et al. Efeito de agentes antimetabólitos sobre antígenos intracelulares de reovírus. Cancer Res., 24:1826-33, 1964.

STAEHELIN, H. Inibição da ação de podofilotoxina em cultura de células através de soros humanos e de outros animais. Experientia, 16(7):306-7, 1960.

STARLING, D. Efeitos de alguns inibidores mitóticos. J. Cell. Sci., 21(1):91-100, 1976.

TREPEL, F. et al. Alterações morfológicas e funcionais em células do sangue de cobaias; alterações imunológicas e inflamações inespecíficas com o uso de citotáticos. Z. Gesamte Exp. Med., 149(1):25-43, 1969.

VOJTSEK, O. et al. Variações citológicas e bioquímicas no fluido sinovial após tratamento intra-articular com imunossupressores. Z. Rheumaforsch., 29(5-6):138-46, 1970.

2.5.9 - Outros componentes ativos e análogos

(q.v. TIAN, X. et al. - item 2.4.1)

AMER, S.M. Efeitos antimetabólicos da podofilina e 8-hidróxi-quinolina e poliploidia em sementes de *Vicia faba* L. Biol. Plant., 10(1):15-9, 1968.

AYRES, D.C. & PAUWELS, P.J.S. Redução de lactonas do grupo da podofilotoxina com ALLH₄; produtos com ação anticancerígena. J. Chem. Soc., 5025-30, 1962.

EMMENEGGER, H. et al. Química e farmacologia de glicosídeos podofilínicos e derivados. Arz. Forsch., 11:327-33, 1961.

FEHNEL, E.A. Quinolíneas análogas à podofilotoxina. J. Org. Chem., 23:432-4, 1958.

FEHNEL, E.A. et al. Quinolíneas análogas à podofilotoxina. J. Org. Chem., 23:1996-2001, 1958, 1958.

GARRET, M. Relação da podofilina com a carcinogênese. Uma comparação das modificações histológicas e citológicas induzidas pela podofilina em colo de útero de camundongos com as induzidas pelo 2,4-benzopireno. Cancer, 19(7):947-58, 1966.

GOOD, R. et al. [Relação do Zn com o sistema Imune]. Clin. Bull., 9:3-12, 1979. apud Nutrition Reviews, 40(12):354, 1982.

KRYTHE, J.M. & WELLENSICK, S.J. Cinco anos de pesquisas sobre a colchicina. Bibliogr. Genet., 14:1-132, 1942.

KRYTHE, J.M. & WELLENSICK, S.J. Cinco anos de pesquisas sobre a colchicina. Rev. Applied Med., 26:238, 1947.

VAN EYS, J. Nutrição e neoplasia. Nutrition Reviews, 40(12):354, 1982. (Obs.: Atividade do Zn e Se como protetores nas neoplasias; bem de encontro com o sugerido em TIAN, X. et al. - item 2.4.1).

2.6 - Atividades Farmacológicas

2.6.1 - Atividades em tecidos epiteliais

BONDER, R.H. & van SCOTT, E.J. Screenings dos efeitos de drogas antimetabólicas em epitélios vaginais e retais de camundongos. Cancer Res., 31(6):851-3, 1971.

KAMINETZKY, H.A. Efeito displásico da podofilina e efeito carcinogênico do metilcolantreno no epitélio de colo de útero de ratas e macacos castrados aumentados pela administração de benzoato de estradiol e progesterona. Akush. Ginekol., Moscou, 2:45-8, 1974.

KLINE, T.S. Modificações na mucosa vaginal produzidas pela podofilina e colchicina num estudo comparativo entre ratas virgens, ovariectomizadas e grávidas. Am. J. Pathol., 41:477-84, 1962.

STANDISH, S.M. & SHAFER, W.G. Efeitos da podofilina em tecidos epiteliais. Arch. Pathol., 72:166-74, 1961.

von KROUGH, G. & MAIBACH, H.I. Testes de podofilina em pele de coelhos e em *Condyloma acuminata*. Dermatologica, 167(2):70-7, 1983.

WALBACH, G. Terapêutica de úlceras gástricas através da podofilina com regeneração das paredes gástricas. Rev. belge sci. méd., 11:470-7, 1939.

WYSS-CHODAT, F. Novos estudos dermatológicos sobre a podofilina. Bull. Galenica, 15:182-6, 1952. (Uma revisão com 11 referências).

2.6.2 - Atividades antineoplásicas gerais

BATZ, K. et al. Estudo da timidina através de células de mastocitomas in vitro sob a ação de compostos podofilínicos. Experientia, 20(9):524-5, 1964.

BELKIN, M. Efeito da podofilina em tumores transplantados de camundongos. Involução. J. Pharmacol. Exptl. Therap., 93:18-25, 1948.

GREENSPAN, E.M. et al. Efeito da α - e β - peltatinas e da podofilotoxina em linfomas e outros tumores transplantados. J. Natl. Cancer Inst., 10:1295-333, 1950.

HARTWELL, J.L. & SHEAR, M.J. Quimioterapia com podofilina. Am. Assoc.

Cancer Res., 38th. Ann. Meetg., 16/17 mai. 1947. Cancer Res., 7:716-7, 1947.

HAVAS, L.J. Ação oncolítica de podofilina, ... em fitocarcinomas. Arch. Biol. Hung., 18:132-44, 1948.

HILSCHER, W. et al. Sarcomas metilcolantrenoinduzidos curados por doses intravenosas de Proresid. Strahlentherapie, 140(4):460-2, 1970.

HOLSCHEER, H.A. Demonstração da atividade de desidrogenases em células tumorais. Z. Krebsforsch., 56:587-95, 1950.

LARIONOV, L.F. (Podofilina). In: Cancer Chemotherapy. EUA, Pergamon Press, 1965. p.266-7. (Original em Russo - Trad. da edição soviética de 1962).

LEIGHTON, J. et al. Efeito do cloreto de acetilpodofilotoxina-w-piridíno em sistema de cultura de tecidos nos quais células cancerosas humanas invadem tecidos normais. Cancer Research, 17:336-44, 1957.

LEITER, J. et al. Danos induzidos em sarcomas - 37 pela podofilina, podofilotoxina, α - e β -peltatinas e quercetina. J. Natl. Cancer Inst., 10:1273-93, 1950.

LINBURG, H. & KRAHE, M. Testes de tecidos de carcinomas humanos para a sensibilidade a novos agentes anticâncer. Int. Congr. Chemotherapy, Proc. 3rd. Stuttgart, 2:1195-202, 1963.

MAKINO, S. et al. Efeito inibitório do crescimento de tumores ascíticos em ratos pela podofilina. Z. Krebsforsch., 65(5):455-64, 1963.

MUÑOZ, J.M. et al. Ação da podofilina em sarcomas experimentais. Medicina, Buenos Aires, 10:269-79, 1950.

MURCIA, C.R. & NOMBELA, J.A. Efeitos da etilidrazida do ácido podofilínico e da vincalécoblastina em células de carcinomas ascíticos de Ehrlich. An. Real Acad. Farm., Espanha, 32(3):343-51, 1966.

NAGAZAWA, S. et al. Testes in vivo e in vitro da podofilotoxina e outras drogas que apresentaram resultados positivos contra determinados tumores e em alguns com cura total. Nippon Kagaku Ryohogakukai Zasshi, 15(1):1-3, 1967.

NESKOVIC, B.A. et al. Inibição da síntese de DNA e RNA em células tratadas com a etilidrazida do ácido podofilínico. Neoplasma, 14(6):585-94, 1967.

NEUKOMM, S. & de TREY, M. Ação da podofilina e seus derivados no crescimento de tumores transplantados. Oncologia, 14:219-23, 1961.

ORSHBEE, R.A. & CORNMAN, I. Efeito da podofilina em tumores *in vitro*. Am. Assoc. Cancer Research, 38th Ann. Meeting, 16/17 mai. 1947. Cancer Research, 7:717, 1947.

ORSHBEE, R.A. et al. Efeito da podofilina em células tumorais em cultura de tecido. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 66:586-90, 1947. (Obs.; é a primeira citação a respeito de que se tem notícia na literatura).

PECORA, P.F. & BALIS, M.E. Efeitos de antimitóticos em células ascíticas de Ehrlich. Biochem. Pharmacol., 13(7):1071-81, 1964.

SARMA, M. Efeitos citológicos de cinco compostos antineoplásicos naturais em plantas. Sci. Cult., 42(5):285-6, 1976.

SCHMITZ, H. Demonstração da atividade de desidrogenases em tumores ascíticos de camundongos. Z. Krebsforsch., 56:596-600, 1950.

SHIRASAKI, K. Efeitos de alguns medicamentos sobre sarcoma de Yoshida. Igakuto Seibutsugaku (Med. e Biol.), 21:230-1, 1951.

SHROOT, B. et al. Derivados 10-aril-1,8-dihidroxi-antraquinônicos como antineoplásicos e antiartrites. Ger. Offen. Pat. 3.521.074, 19 Dez. 1985. FR Appl. 84/9203, 13 Jun. 1984. 46p.

SOLDATI, M. & FIORTTI, A. Investigação da ação da podofilina em culturas de tecidos normais e neoplásicos *in vitro*. Tumori, Itália, 50(2):101-16, 1964.

STAMM, O. & STAEHELIN, H. Interrupção de mitoses em carcinomas genitais por podofiloderivados. Cancer, 18(9):1096-100, 1965.

TANAKA, T. et al. Efeitos citológicos de certas substâncias químicas em sarcomas ascíticos III. Danos produzidos pela podofilotoxina, pelas peltatinas e pela quercetina. Gann., 46:15-26, 1955.

URBANCZYK, J. Efeito inibitório da etilidrazida do ácido podofílico no crescimento de linfócitos. Pol. Med. Sci. Hist. Bull., 11(1):14-6, 1968.

2.6.3 - Efeitos em tecidos e órgãos animais isolados

GUIDETTI, E. Ação de certos purgantes glucorresinosos. Estímulo de útero isolado. Arch. farmacol. sper., 55:69-84, 1933.

KAMINETZKY, H.A. & MCGREN, E.A. Podofilina e colo de útero de camundongos. Arch. Pathol., 73:481-5, 1962.

MEIER-RUGE, W. & GRAUWILER, J. Influência da etilidrazida do ácido podofílico em tecido de cão com constante renovação das taxas das doses.

Med. Exptl., Basel, 9:127-33, 1963.

VALETTE, G. et al. Podofilotoxina estimula peristaltismo em segmentos isolados de intestinos de cobaias. Ann. pharm. franç., 16:169-79, 1958.

2.6.4 - Efeitos sobre tecidos vegetais

(q.v. HAVAS, L.J. - item 2.6.2)

AMER, S. & HAKEEM, H. Efeitos da podofilina em raízes de *Allium oepa* L. Beitr. Biol. Pflanz., 40(2):283-92, 1964.

HAKIM, H. Efeito da podofilina em espermátocitos (pólen) de *L. cylindrica* Hill. e *V. faba* L. J. Bot. United Arab Rep., Egito, 11:1-5, 1968.

2.6.5 - Atividades sobre o aparelho digestivo

Atividade catártica

(q.v. VALETTE, G. et al. - item 2.6.3)

ALLMAN, J.D. Análises de *P. peltatum* L. e *P. emodi* Wall. adotadas pela Farmacopéia Britânica e a ação das drogas em constipação intestinal. Pharm. J., 129:194, 1932.

GRUBER, C.M. et al. Ação da podofilina sobre o peristaltismo intestinal de cães. J. Pharmacol., 45:77-84, 1932.

PHILLIPS, R.A. et al. Catárticos e a bomba de sódio. Ação da podofilina. Nature, 296(4991):1367-8, 1965.

VIEHOEVER, A. & MACK, H. Bioquímica das raízes de May-Apple e suas propriedades tóxicas e laxativas. J. Am. Pharm. Assoc., 27:632-43, 1938. (Obs.: May-Apple é como *P. peltatum* L. é conhecida na América do Norte, vulgarmente).

Atividade sobre as secreções biliares

PETROVSKIV, Y.A. & PAVLENKO, D.S. Efeito de certas drogas sobre as secreções biliares. Bull. biol. méd. exptl., URSS, 7:49-51, 1939.

TWISS, J.R. et al. Efeitos colagogo e colerético de certos laxantes quando introduzidos pelo tubo digestivo. Am. J. Digest. Diseases, 20:194-200, 1953.

Atividade em úlceras gástricas

(q.v. WALBACH, G. - item 2.6.1)-

2.6.6 - Ação antiinflamatória

LENFELD, J. et al. Inflamações experimentais em ratos e os efeitos da podofilotoxina. Arch. inter. pharmacodynamie, 125:137-52, 1960.

2.6.7 - Atividade imunossupressora

(q.v. TROWELL, O.A. - item 2.5.2)

GREILING, H. Estudos bioquímicos de imunossupressores. In: Ankylosierende Spondylitis, Rheumadokumentation, Neue Rheumaheilmittel; Vortr. Kongr. Ges. Rheumatol., 1968. p.370-7, (publ.1969).

LAZARY, S. & STAEHELIN, H. Atividade imunossupressora de compostos podofilínicos. Int. Congr. Chemother. Proc., 5th, 3:317-22, 1967.

PADAWER, J. Efeito da podofilina na morfologia de mastócitos em fluido peritoneal de ratos. Am. J. Physiol., 200:1340-4, 1961.

2.7 - Toxicidade

(q.v. TYLER, V.E. et al - item 2.2. e VIEHOEVER, A. & MACK, H. - item 2.6.5)

ROBERT, J. et al. Hepatotxicidade de drogas citostáticas avaliada por teste de função hepática e icterícia. Digestion, 1(3):229-32, 1968.

SAMPI, K. Etopósido derivado da podofilotoxina e sua atividade antineoplásica, ciclo celular e toxicidade. Saishin Igaku, 41(3):490-6, 1986. - (Uma revisão com 54 referências).

SULLIVAN, M. et al. Toxicologia da podofilina. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 77:269-72, 1951.

2.8 - Absorção e Metabolização

(q.v. SAMPI, K. - item 2.7.)

GEORGATSOS, J.G. et al. Distribuição da etilidrazida do ácido podofílico em frações subcelulares de tumores mamários de camundongos. Biochem. Pharmacol., 17(8):1485-8, 1968.

KOCSIS, J.J. et al. Disposição da podofilotoxina marcada com carbono-14 em animais portadores de tumores. Arch. inter. pharmacodynamie, 111:134-44, 1957.

MEIER-RUGE, W. et al. Distribuição da etilidrazida do ácido podofílico,

antimitoticamente ativa, em animais e tumores no homem. Klin. Wochschr., 42(20):1024-8, 1964.

2.9 - Usos Terapêuticos e Vias de Administração

SULLIVAN, M. Avaliação farmacológica dos componentes da resina de Podofilo. Arch. Dermatol. and Syphilol., 60:1-13, 1949.

TOURAINÉ, A. Usos terapêuticos da podofilina. Thérapie, 5:178-91, 1951. (Uma revisão com 80 referências).

2.9.1 - Uso anticâncer

(q.v. referências anteriores)

2.9.2 - Condilomas, verrugas e dermatoses em geral

(q.v. von KROUGH, G. & MAIBACH, H.I. - item 2.6.1.)

KING, L.S. & SULLIVAN, M. Similaridade entre o efeito da podofilina e da colchicina no tratamento de *Condyloma acuminata*. Science, 104:244-5, 1946.

KING, L.S. & SULLIVAN, M. Efeito da podofilina e colchicina em peles normais, *Verruca vulgaris* e *Condyloma acuminata*. Arch. Path., 43:374-86, 1947.

SHROOT, B. et al. Derivados antraquinônicos como agentes citostáticos e antiinflamatórios em tumores, verrugas, calos, condilomas, etc. Ger. Offen. DE: Pat. 3.524.801, 12 Jul. 1984. Fr. Appl. 84/11075, 16 Jan. 1986. 19p.

2.9.3 - Catártico, colagogo, colerético e em úlceras gástricas

(q.v. item 2.6.5.)

2.9.4 - Antiinflamatório

(q.v. item 2.6.6.)

2.9.5 - Antiartrite e anti-reumático

(q.v. SHROOT, B. et al - item 2.6.2.)

SZANTO, L. et al. Prevenção de artrite experimental através da citostaticidade da etilidrazida do ácido podofílico. Arzeimittel-Forsch., 18(7):

886-9, 1968.

2.9.6 - Imunossupressor

Os derivados da podofilina são imunossupressores e têm sido usados como tais. Algumas especialidades farmacêuticas foram preparadas; q.v. item 2.16.

2.9.7 - Uso fungicida

(q.v. MIYAKADO, M. et al. - item 2.4.1)

2.9.8 - Uso inseticida

INAMORI, Y. et al. Mecanismo de ação inseticida da desoxipodofilotoxina. Chem. Pharm. Bull., 34(5):2247-50, 1986.

KONECKY, M. & MITLIN, N. Substâncias nocivas ao desenvolvimento de pupas e larvas de moscas domésticas. J. Econ. Entomol., 48:219-20, 1955.

WILSON, L. & FRIEDKIN, M. Estudos da colchicina in vitro e in vivo com cigarras. Biochemistry, 6(10):3126-35, 1967.

2.10 - Doses Terapêuticas

(q.v. MARTINDALE - item 2.2.)

MATHIAS, M. et al. Estudos comparativos de doses clinicamente equivalentes de citostáticos in vivo em culturas de tecido de carcinomas ascíticos de Ehrlich em camundongos e carcinossarcomas-256 de Walker em ratos. Arch. Geschwulstforsch., 36(3):240-6, 1970.

STAEHELIN, H. Método quantitativo simples de teste para agentes citostáticos usando-se células não aderentes in vitro. Med. Exptl., 7:92-102, 1962.

2.10.1 - Doses quanto à idade

LEMMEI, E.M. et al. Testes de podofilina em ratos. Arzeimittel-Forsch, 17 (Ratos mais novos são mais sensíveis à resina que ratos adultos).

2.10.2 - Doses quanto ao tempo

KAPP-SCHWOERER, H. Os efeitos dos componentes ativos da podofilina como função da concentração e do tempo. Arzeim. Forsch, 16(9):1143-6, 1966.

WATROUS, R.M. Prejuízos à saúde na indústria farmacêutica. Brit. J. Ind.

Med., 4:111-25, 1947.

2.11 - Efeitos Colaterais

(q.v. KAMINETZKY, H.A. - item 2.6.1.)

AMERICAN Medical Association. Agentes antineoplásicos. In: Drug Evaluations. 5.ed., 1983, cap.68, p.1481-561.

CHAKRAVORTY, R.C. Quimioterapia e efeitos colaterais com podofilina. Brit. J. Cancer, 21(1):33-9, 1967.

KAMINETZKY, H.A. et al. Displasia epitelial experimental com podofilina em colo de útero de camundongos. Obstet. Gynecol. Survey, 14:1-10, 1959.

SCHMAEHL, D. Drogas anticâncer cancerígenas e sua ação. In: Progr. Antimicrob. Anticancer Chemother. Proc. Int. Cong. Chemother., 6th, 1969., 2, 165-6, 1970.

SCHWARTZ, M.K. [Zinco como agente potencialmente carcinogênico]. Cancer Research, 35:3481-7, 1975. Apud Nutrition Reviews, 40(12):354, 1982. — (Note-se que o Zn está presente em raízes e rizomas de Podofilo e também é considerado como provável adjuvante contra o câncer).

2.12 - Estudos Clínicos

KOIKE, T. Estudos clínicos e experimentais sobre a etilidrazida do ácido podofílico como agente antitumoral. Nippon Kagaku Ryohogakukai Zasshi, 18(2):189-205, 1970.

LETTRE, H. & WITTE, S. Experimentelle und klinische erfahrungen mit podophyllinderivaten in der tumortherapie. Stuttgart, 1967. p.208. (Experimentos e estudos clínicos com podofiloderivados na terapia de tumores - Edited by LETTRE & WITTE).

SAKAMOTO, T. Experimentos clínicos com o carcinolítico etilidrazida do ácido podofílico em tecidos e fluidos. Nichidai Igaku Zasshi, 26(7):705-49, 1967.

2.13 - Contra-indicações

(q.v. AMER, S.M. - item 2.5.9 e AMA - item 2.11)

JONEJA, M.G. & Le LIEVER, W.C. Efeitos da podofilina e da vimblastina em células fetais de camundongo em divisão. Cancer J. Genet. Cytol., 15 (3):491-5, 1973.

JONEJA, M.G. & Le LIEVER, W.C. Efeitos da podofilina e da vimblastina em fetos de camundongos. Toxicol. Appl. Pharmacol., 27(2):408-14, 1974.

THIERSCH, J.B. A alta toxicidade da podofilotoxina. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 113(1):124-7, 1963. (Foi testada através da administração intraperitoneal da mesma em fetos de ratos e foi comprovada).

THIERSCH, J.B. Quimioterapia e danos ao feto. Intern. Congr. Chemotherapy. Proc. 3rd. Stuttgart, 1963., 2:1741-4, 1964.

WIESNER, B.P. et al. Efeitos antimitóticos em gravidez de camundongos. Proc. Soc. Study Fertility, 9:129-36, 1957.

2.14 - Ingestão acidental

BALUCONI, M. & ZELLERS, D.D. Envenenamento por Podofilo. J. Am. Med. Assoc., 189:639-40, 1964. Apud Clin. Toxicol., 18(8):973-7, 1981.

CHAMBERLAIN, M.J. et al. Morte intra-uterina por envenenamento com Podofilo. Brit. Med. J., 3:391-2, 1972. Apud Clin. Toxicol., 18(8):973-7, 1981.

CLARK, A.N.G. & PARSONAGE, M.J. Quadro de envenenamento por Podofilo. Brit. Med. J., 2:1155-7, 1957. Apud Clin. Toxicol., 18(8):973-7, 1981.

DUDLEY, W.H. Envenenamento por Podofilo. Med. Rec., 37:409, 1980. Apud Clin. Toxicol., 18(8):973-7, 1981.

McFARLAND, M.F., III McFARLAND, J. Ingestão acidental de Podofilo. Clin. Toxicol., 18(8):973-7, 1981.

MONTALDI, D.H. et al. Envenenamento por Podofilo. Am. J. Obstet. Gynecol., 119:1130-1, 1974. Apud Clin. Toxicol., 18(8):973-7, 1981.

SLATER, G.E. et al. Envenenamento sistêmico por aplicação cutânea de Podofilo. Obstet. Gynecol., 52:94-6, 1978. Apud Clin. Toxicol., 18(8):973-7, 1981.

WARD, J.W. et al. Envenenamento por Podofilo. South. Med. J., 47:1204-6, 1954. Apud Clin. Toxicol., 18(8):973-7, 1981.

2.15 - Obtenção de alguns fitoterápicos

(q.v. THE MERCK Index - item 2.1.; CLAUS, E.P.; MARTINDALE; PHARM. of the U.S.A. e BP - item 2.2.)

SCHLEGEL, H. Uma breve nota sobre preparação de podofilina. Z. Haut-u. Geschlechtskrankh. Grenzgebiete, 6:544-5, 1949.

SCHLEGEL, H. Uma breve nota sobre preparação de podofilina. Chem. Zentr., 1950, I, p.2001.

THE UNITED States Dispensatory. 25.ed. 1960. p.1077-9.

THE UNITED States Dispensatory. 27.ed. 1973. p.384; 930.

2.16 - Especialidades Farmacêuticas

(q.v. AMA - Item 2.11.)

AMERICAN Medical Association. Drug Evaluations. 5.ed. 1983. p.1365; 1367; 1368. (PODOBEN, PODOFILINA, PODOFILOTOXINA, CANTHARONE PLUS de Seres e CANTHARIDIN).

BOFORS, A. Composição antiverrugas. Neth. Appl. Pat. 6.607.248, Nov. 1966.

DI GIAMBERARDINO, T. Princípios ativos da podofilina, uso purgativo e ação citotóxica. Corriere Farm., 21(17):422-3, 1966.

EGON, S. / Sandoz Ltda. Droga combinada para tratamento intra-arterial de tumores malignos. Ger. Offen. Pat. 1.803.492, 26 Jun. 1969. (Swiss Appl. 20 aut. 1967, 28 Fev. 1968, 17 p.)

JACOBSEN, M.K. & MALMSTEDT, M. Preparados de podofilina contra verrugas genitais. Eur. Appl. EP Pat. 119.852, 26 Set. 1984; (USA Appl. 467.411, 17 Fev. 1983, 21p.)

MUSTAKALLIO, K.K. et al. Pomada de parafina e microcera anti-oxidante para veículo de princípios ativos de tratamento de pele. PCT Int. WO Pat. 8.300.084, 20 Jan. 1984. (FI Appl. 81/2177, 10 Jul. 1981, 14 p.)

PUBLICAÇÕES MEDICAS. Dicionário de especialidades farmacêuticas. 1980/1. IMUNOBIL drágeas, de Harvard.

RENZ, J. et al. / Sandoz Ltda. Preparação de citostáticos a partir de rizomas de *Podophyllum*. Belg. Pat. 632.688, 22 Nov. 1963. (Swiss Appl. 24 Mai. 1962, 9p.)

RENZ, J. et al. / Sandoz Ltda. Composição de extrato citostático de Podofilo. US Pat. 3.502.770, 24 Mar. 1970. (Appl. 23 Mai. 1963, 21 Mar. 1966, 2p.)

ROSENSTEIN, E. Dicionário de especialidades farmacêuticas. 26.ed. Cida de do México, PLM, 1980. p.230. (CONDIL, da Produtos Terapêuticos Mexicanos, para terapia de condilomas); 753 (PODOFILIA Nº2, da Bustillos para tratamento de condilomas).

RUTSCHMANN, J. & SCHREIER, E. / Sandoz Ltda. Derivados da podofilotoxina.

Fr. Pat. 1.396.618, 23 Abr. 1965. (Swiss Appl. 11 Abr. 1963, 39p.)

WILSON, C.O. & JONES, T.E. American drug index. Philadelphia, J.B.Lippincott, 1977. p.512. (BILSTAN, da Standex e OXACHOL, da Phillips Roxane, à base de *Podophyllum*; PODOBEM, de Maurry, à base de resina de Podofilo).

2.17 - Referências Adicionais

As referências seguintes foram selecionadas, entre muitas outras, no intuito de auxiliar em sínteses e outros trabalhos experimentais.

(Obs.: CA = Chemical Abstracts, Columbus; publicação da American Chemical Society).

AUTERHOFF, H. & MAY, O. Existência de dois ácidos podofílicos. Arch. Pharm., 291:161-2, 1958. Apud CA, 52:16309e.

AYRES, D.C. Incorporação de L-β-fenilalanina-C¹⁴ à podofilotoxina. Tetrahedron Lett., 11:883-6, 1969. Apud CA, 71:834f.

BARTEK, J. & VANTAVY, F. Constituição da α- e β-peltatinas. Chem. Listy, 48:917-9, 1954. Apud CA, 49:9589f.

BARTEK, J. et al. Alguns componentes isolados da podofilina. Chem. Listy, 49:1550-60, 1955. Apud CA, 50:4913a.

BORSCHÉ, W. & NIEMANN, J. Constituição da podofilotoxina e micropodofilina. Ber., 65B:1633-4, 1932. Apud CA, 27:88³.

BRAMBILLA, G. Atividade quimioterápica antineoplásica contra células HeLa e KB em cultura. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 42(22):1679-82, 1966. Apud CA, 67:10023g.

BUCHARDT, O. - Pharma-Medica A/S. Isolamento e purificação de podofilotoxina. Eur. Appl. EP Pat. 197.219, 15 Out. 1986; (GB Appl. 84/24269, 26 Set. 1984, 14p.) Apud CA, 106:38473b.

CHATERJEE, R. História, cultura e botânica de *P. emodi* Wall. Econ. Botany, 6:342-54, 1952. Apud CA, 47:705a.

CHATERJEE, R. & CHAKRAVARTI, S. Resina de *P. sikkimensis*. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 41:415-9, 1952. Apud CA, 47:5920a.

CHEN, Y. et al. Efeitos estereoquímicos na espectrometria de massa de epímeros da podofilotoxina e seus derivados. Huaxue Xuebao, 43(10):960-4, 1985. Apud CA, 105:133214f.

CHOPRA, R.N. & GHOSH, N.N. Descrição de algumas drogas himalaicas. Indian J. Med. Research, 13:533-7, 1926. Apud CA, 20:1302⁵.

CONSTITUIÇÃO química da podofilina. Suedd. Apoth. Ztg., 53:401-2, 1913. Apud CA, 7:2994³.

CORNMAN, I. & CORNMAN, M.E. Ação da podofilina e suas frações em ovos marinhos. Ann. N. Y. Acad. Sci., 51:1443-87, 1951. Apud CA, 45:5831f.

DOTT, D.B. Recomendação para uso de resina de *P. emodi* Wall. e reconhecimento através do teste de solubilidade em amônia. Pharm. J., 101:318-9, 1981. Apud CA, 13:992¹.

ESTUDOS sobre drogas e venenos vegetais. Bull. Imp. Inst., 13:28-65, 1915. Apud CA, 9:1659³.

FITZGERALD, D.B. et al. Distribuição dos danos em tumores por aplicações de resinas de coníferas. J. Natl. Cancer Inst., 13:895, 1953; Ibid. 18:83-99, 1957. Apud CA, 51:5923a.

GASPARI, A.A. & RIETSCHÉL, R.L. Esteróis oxidados inibindo a formação de metáfase em epitélio vaginal de camundongos. Arch. Dermatol. Res., 277(6):478-83, 1985. Apud CA, 103:189302j.

GATI, E. Sulfato de vimblastina e tumores ascíticos. Magy. Onkol., 10(1):34-7, 1966. Apud CA, 67:72198b.

GENSLER, W.J. & WANG, S.Y. Triidrato de ácido podofilínico. J. Org. Chem., 21:261, 1956. Apud CA, 50:15531f.

GENSLER, W.J. et al. Reações com compostos derivados da podofilina. J. Am. Chem. Soc., 82:6074-81, 1960. Apud CA, 55:6449e.

HARTWELL, J.L. & SCHRECKER, A.W. Componentes da podofilina; constituição da podofilotoxina. J. Am. Chem. Soc., 72:3320-1, 1950. Apud CA, 45:1570a.

HARTWELL, J.L. & SCHRECKER, A.W. Ibidem 73:2909-16, 1951. Apud CA, 46:3991f.

HARTWELL, J.L. et al. Relações entre as proporções das peltatinas na podofilina. J. Am. Chem. Soc., 74:6285-7, 1952. Apud CA, 49:1675i.

HAVAS, L.J. & KAHÁN, J. Efeito da podofilina, colchicina e acenafteno sobre o bicho-da-seda. Arch. Biol. Hung., 18:117-31, 1948. Apud CA, 45:1255b.

JARQUE, R.G. & NERPELL, A.I. Princípios ativos de *P. emodi* Wall. Annales real soc. españ. fís. y quim., Madrid, 50B:779-84, 1954. Apud CA, 49:9106c.

JENKINS, W.M. Análises da resina de *Podophyllum*. J. Ind. Eng. Chem., 6:671-2, 1914. Apud CA, 8:3218⁹.

KARBA, D. (Revisão com 23 referências sobre *May-Apple*). Econ. Bot., 28 (1):168-72, 1974. Apud CA, 81:54350e.

KLOSOWSKI, S. Enxertos quantitativos de podofilotoxina. Diss. Pharm. Pharmacol., 20(3):335-41, 1968. Apud CA, 69:99453j.

KUESTER, H.L. Um estudo químico de raízes e rizomas de *P. peltatum* L. J. Am. Pharm. Assoc., 15:259-63, 1926. Apud CA, 20:3538^o.

KUZNETSOVA, G.A. & BOGDANOVA, V.P. Dinâmica do acúmulo e variações na composição qualitativa da podofilina de *P. peltatum* L. de Leningrado. Rast. Resur., 6(2):240-3, 1970. Apud CA, 74:1085w.

LEISZ, L.G. Determinação da resina de *Podophyllum*. Merck's Report, 18:114, 1909. Apud CA, 3:1902^o.

LETTRE, H. Química e biologia de venenos mitóticos. Angew. Chem., 63:421-30, 1941. Apud CA, 46:1121e.

LEWIS, S.N. & POPPER, T.L. Lactonas derivadas de compostos podofilínicos. Tetrahedron, 23(11):4197-208, 1967. Apud CA, 67:108574n.

MACCARDLE, R.C. Efeitos de inibidores mitóticos em células tumorais. Ann. N. Y. Acad. Sci., 51:1489-96, 1951. Apud CA, 45:5684c.

MELLANOFF, I.S. & SCHEFFER, H.J. Análises das resinas de *P. peltatum* L. Am. J. Pharm., 99:323-30, 1927. Apud CA, 21:2531^o.

MUKHINA, V.A. & SELIVANOVA-GORODKOVA, E.A. Enzimas oxidantes e capacidade de armazenamento de água por folhas de *P. peltatum* e *P. hexandrum* R. Bot. Zh., Leningrado, 68(1):62-9, 1983. Apud CA, 98:212820r.

NADKARNI, M.V. et al. Novos componentes da podofilina. J. Am. Chem. Soc., 75:1308-12, 1953. Apud CA, 48:3326d.

PANKAJAMANI, K.S. & SESHADRI, T.R. Estudo de antoxantinas. Proc. Indian Acad. Sci., 36A:157-69, 1952. Apud CA, 48:2702g.

PERUM, T.J. Reações intramoleculares de alquilação de componentes da podofilina. Dissertation Abstr., 24(5):1836, 1963. Apud CA, 60:10614e.

PRESS, J. & BRUN, R. Reinvestigação das estruturas da podofilotoxina e de seus derivados. Helv. Chim. Acta, 37:190-202, 1954. Ibidem 1543-4. Apud CA, 49:3134d.

REIMERS, F. Determinação de alcalóides em Solanáceas. Quart. J. Pharm. Pharmacol., 21:470-5, 1948. Apud CA, 43:1908c.

ROBERTSON, A. & WATERS, R.B. Desidatração da picropodofilina. J. Chem. Soc., 83-6, 1933. Apud CA, 27:1627^o.

SAVEL, H. Relações entre plantas alcalóidicas e a quimioterapia do câncer. Progr. Exptl. Tumor Res., 8:189-224, 1966. Apud CA, 64:20415a.

SCHRECKER, A.W. & HARTWELL, J.L. Intermediários em síntese de desidroanidropicropodofilina. Apud CA, 48:12727c.

SCHRECKER, A.W. & HARTWELL, J.L. Configuração espacial da podofilotoxina e seus derivados. J. Am. Chem. Soc., 75:5916-24, 1953. Apud CA, 49:3129i.

SCHRECKER, A.W. & HARTWELL, J.L. Estrutura da podofilotoxina. Helv. Chim. Acta, 37:1541-3, 1954. Apud CA, 49:3136d.

SCHRECKER, A.W. et al. Derivados iônicos da podofilotoxina e das peltatinas. J. Am. Chem. Soc., 77:6565-8, 1955. Apud CA, 50:10044h.

SCHRECKER, A.W. et al. Modificações polimórficas da podofilotoxina. J. Org. Chem., 21:288-91, 1956; — Id. Isomorfismo na podofilotoxina. Ibidem 292-4; Id. Isomorfismo e configuração da podofilotoxina e lignanas afins. Ibidem 381-2. Apud CA, 51:368i.

SCOVILLE, W.L. Resina de *Podophyllum*. Diferenças entre *P. peltatum* L. e *P. emodi* Wall. quanto à solubilização. Am. J. Pharm., 81:434-6, 1909. Apud CA, 3:2852^o.

SENTIEN, P. Podofilotoxina como inibidor de clivagem e polarização de fuso em ovos de triton. Compt. Rend. soc. biol., 145:667-8, 1951. Apud CA, 46:2193b.

SESHADRI, T.R. & SUBRAMANIAN, S.S. Componentes de *Podophlo* indiana. J. Sci. Ind. Res., 9B(6):137-41, 1950. Apud CA, 44:9633c.

SHIRASAKI, K. Adição de podofilina e colchicina a cultura de tecidos. Igaku to Seibutsugaku, 16:267-9, 1950. Apud CA, 45:1249f.

SPATH, E. et al. Constituição da podofilotoxina e picropodofilina. Ber., 65B:1536-49, 1932. Apud CA, 27:87^o.

Ibidem 1773-7. Apud CA, 27:717^o.

Id. Ber., 66B:125-30, 1933. Apud CA, 27:1628^o.

SPRANKLE, C.N. & JORDAN, C.B. Método de extração da resina de *Podophlo* sem contaminação com citrato de potássio. J. Am. Pharm. Assoc., 22:188-94, 1933. Apud CA, 27:4026^o.

SUGAR, J. & GATI, E. Alteração na capacidade de tumores ascíticos de Ehrlich de incorporar laranja de acridina e eosina sob a influência de fármacos. Z. Krebsforsch., 61:381-9, 1956. Apud CA, 52:4835h.

SUGIURA, K. Sucessos em tumores ascíticos com quimioterapia. Ann. N. Y.

- Acad. Sci., 63:962-73, 1956. Apud CA, 50:13284d.
- TAKANO, S. et al. Compostos intermediários da síntese de podofilotoxina. JP. Taisho Pharmaceutical Co., Ltda. Pat. 6.193.187, 12 Mar, 1986; Appl. 84/21331Z, 12 Out. 1984, 11p. Apud CA, 106:5225u.
- TANZEN, H. Análise de doze amostras de Podofilo americana. Arch. Pharm., 254:44-9, 1915. Apud CA, 11:12537.
- TAYLOR, S. Solubilidade da resina de Podofilo em álcool 90%. Pharm. J., 81:346, 1909. Apud CA, 3:2257.
- TSAREV, M.V. Características químicas de *P. peltatum* L. e *P. emodi* Wall. Farmatsiya, 6(4):16-22, 1943. Apud CA, 39:12505.
- VÁNTAVÝ, F. Isolamento da desoxipodofilina da resina de *P. peltatum* L. Collect. Czechoslov. Chem. Commun., 24:314, 1959. Apud CA, 53:7090h.
- WALKER, G.N. Estudos com podofilotoxina em síntese de tetraolactonas. J. Am. Chem. Soc., 75:3393-7, 1953. Apud CA, 48:10698c.
- WARREN, L.E. Comparação entre vários métodos de análise de Podofilo. J. Assoc. Official Agr. Chem., 10:272-80, 1927. Apud CA, 21:23576.
- Id. Ensaio com Iponema, que tem propriedades farmacológicas semelhantes às do Podofilo. Ibidem 13:377-83, 1930. Apud CA, 23:54312.
- Id. Melhoramento do método de Warren (In: CA, 27:5148¹) para extração de resinas e oleorresinas de Podofilo. Ibidem 18:555-7, 1935. Apud CA, 30:2456.
- WEBER, I. & SCHILDT, H. Química dos novos citostáticos SP-G e SP-I. Med. Monatsschr., 19(1):10-3, 1965. Apud CA, 62:13703f. (Revisão com 20 referências).
- YAAKOB, M.S. Efeitos do processamento a seco de *P. peltatum* L. sobre seus componentes lipídicos e resinosos. Dissertation Abstr., 25(11):6550-1, 1966. Apud CA, 63:7362g.
- YAMAMOTO, M. Observação de efeitos da podofilina sobre ovos do bivalvo *Caccella chinensis*. Sci. Rept. Tohoku Univ., Forth Ser., 31(1):63-6, 1965. Apud CA, 64:18088d.
- YOUNG, C.J. Podofilotoxina no tratamento de infecções capilares com *Microsporium audouinii*. Arch. Dermatol. and Syphilol., 64:607-10; Id. Abstr. World Med., 11:180-1; (1952 passim). Apud CA, 47:12524d.

SUMMARY

The *Berberidaceae Podophyllum peltatum* L. (or *Podophyllum calloar-pum* Rafin), native of North America, *Podophyllum emodi* Wall. (or *Podophyllum hexandrum* Royle), native of some parts of Asia and *Podophyllum emodi* Wall. var. *Chinensis* Sprague, of the Far East, species have been studied exhaustively because the multiple properties and pharmacological actions of its roots and rhizomes. These characteristics are important and besides they are intensively shown in such plants. These acknowledgements led mainly to anti-neoplastic, antirheumatic, immunosuppressor uses and also to certain dysfunctions of the digestive system.

Podophyllin, an extracted resin from such plants, is being used under fluid extracts and balsamic forms. Combined with other pharmaceutical ointments and aqueous solutions of some derived podophyllum glycosides were used.

The main active components detected in podophyllum, till today, were podophyllotoxin (with is found in major amounts and it is responsible for the majority of the effects of this plants genus), α - and β -peltatin, podophyllotoxone, isopiaropodophyllone, desoxypodophyllotoxin, dehydropodophyllin, 4'-demethylpodophyllotoxin, 4'-demethylpodophyllotoxone; 4'-demethylisopiaropodophyllotoxin, 4'-demethylisopiaropodophyllone, and its respective β -D-glycosides. Furthermore, were found alkaloids, nitrogenated compounds, flavonoids, Mg, Mo, Mn, Se and Zn.

The bibliographic survey pin point the studies through the relationships between researches and new possible therapeutic uses.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Otto Richard Gottlieb, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP), pela gentileza no preparo de algumas das referências sobre a biossíntese de podofiloderivados, ao Prof. Dr. Fernando de Oliveira, do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pelas discussões no sentido do preparo deste e de trabalhos futuros, à Prof.^a Elfried Marianne Bacchi e ao Prof. Paulo Chanel D. de Freitas do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pelas opiniões concedidas e, muito particularmente, ao colega Sílvio Fernandes Lapashinske, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, por todo o inestimável apoio e incentivo durante a preparação deste trabalho.