

## Estudo de alcalóides de *Pilocarpus pennatifolius* Lemaire

E. M. R. de A. Lucio<sup>1</sup>; N. Sharapin<sup>2\*</sup>; H. S. França<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense

<sup>2</sup> Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, R. Mário Viana, 523, Bairro Santa Rosa, 24241-020, Niterói, RJ, Brasil

<sup>3</sup> Graduação (Curso de Farmácia)

elisabethmlucio@bol.com.br

sharapin@uol.com.br

### Resumo

O gênero *Pilocarpus* da Família das Rutáceas compreende 13 espécies neotropicais espalhadas na região situada entre os trópicos de câncer e capricórnio. No Brasil são encontradas 9 espécies, que recebem designação geral de jaborandi<sup>1</sup>, fonte industrial de pilocarpina, utilizada no tratamento de glaucoma. A pilocarpina é produzida no país, em escala industrial, a partir do *P. microphyllus* Stapf, nativa do Estado do Maranhão. Uma das espécies botanicamente próxima a *P. microphyllus* é a *P. pennatifolius* Lem. O método empregado de análise foi segundo a Farmacopéia Suíça IV Ed. (modificado), que avalia o teor de alcalóides totais, expressando o resultado em pilocarpina. A evidência dos alcalóides secundários se deu através de cromatografia de camada fina (CCF). A análise dos resultados obtidos indicam que dificilmente a espécie constituirá um substituto para matéria-prima de extração de pilocarpina, visto que o teor da mesma em *P. microphyllus* chega a ultrapassar 1,0 %. A presença de diversas manchas na CCF recomenda o isolamento e identificação dos alcalóides secundários para a complementação da informação bibliográfica.

O gênero *Pilocarpus*, da família das Rutáceas, abriga diversas espécies que recebem designação geral de jaborandi<sup>1</sup>. Embora várias espécies tivessem sido utilizadas outrora para fins terapêuticos (como sudorífero), hoje em dia a espécie *P. microphyllus* Stapf. é a única fonte industrial de pilocarpina, alcalóide utilizado no tratamento de glaucoma<sup>8,9,11</sup>. É utilizada, também, para relaxamento intestinal após laparotomia e em xerostomia pós-irradiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Toda a matéria-prima para a extração de pilocarpina provém de plantas nativas. O estado do Maranhão é o principal produtor de folhas de jaborandi no Brasil, produzindo aproximadamente 95% da produção nacional<sup>7</sup>. A descaracterização do habitat do jaborandi e a exploração predatória, aliada à coleta de folhas de plantas muito jovens,

particularmente na última década, resultaram na queda de produtividade e do teor médio de pilocarpina<sup>7</sup>.

A escassez das folhas de *P. microphyllus* e a queda do teor médio de pilocarpina tornam necessária a procura de espécies relacionadas, que possam substituir o *P. microphyllus* como matéria-prima na obtenção da pilocarpina.

Uma das espécies botanicamente próxima a *P. microphyllus* é a *P. pennatifolius* Lem. As suas folhas contêm pilocarpina e alcalóides secundários, entre os quais a isopilocarpina, esta inativa farmacologicamente<sup>2</sup>. Esta espécie nunca foi investigada quanto ao teor de pilocarpina e os seus alcalóides secundários (exceto a isopilocarpina) nunca foram identificados. A área de ocorrência de *P. pennatifolius* compreende os estados de Goiás, Mato Grosso, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul<sup>7</sup>. A determinação dos teores de pilocarpina e da natureza dos alcalóides secundários poderá converter esta espécie em substituto da espécie *P. microphyllus* na exploração industrial. Considerando a demanda reprimida de pilocarpina no mercado mundial, o aproveitamento de *P. pennatifolius* poderá resultar no incremento das importações da pilocarpina e consequente aumento da entrada de divisas no País.

Os resultados obtidos mostram um teor médio de alcalóides totais variando de 0,4 a 0,5 % calculados sobre o peso de folhas secas. O teor de pilocarpina varia entre 0,2 e 0,28 % (Tabela 1). Os cromatogramas mostram presença de diversos alcalóides secundários, com Rf inferior ao da pilocarpina. Não se pode estabelecer relação entre o teor de pilocarpina e alcalóides totais e os estágios de desenvolvimento da planta. Os resultados obtidos mostram que dificilmente a espécie *P. pennatifolius* constituirá um substituto do *P. microphyllus* como matéria-prima para a extração de pilocarpina, visto que o teor da mesma em *P. microphyllus* chega a ultrapassar 1,0 %. A presença de diversas manchas de alcalóides secundários recomenda continuação do trabalho de isolamento e determinação de estruturas para a complementação da informação bibliográfica.

### Material e métodos

**Material vegetal:** As folhas secas de *Pilocarpus pennatifolius* Lem. foram colhidas na região de San Jorge - Puerto Bossetti (Argentina). Foram utilizadas folhas colhidas dos pés em vários estágios de desenvolvimento.

**Determinação de alcalóides totais:** Cinco gramas (g) de folhas secas foram extraídas com diclorometano, com agitação por 5 min. Em seguida, adicionaram-se hidróxido de amônio 5% e agitou-se por 30 min. Filtrou-se a mistura numa solução de ácido sulfúrico a 5%. Após agitação, a fase orgânica foi transferida para uma solução de ácido sulfúrico 2,5%. As aquosas ácidas foram reunidas e extraídas com diclorometano. A fase ácida foi neutralizada com hidróxido de amônio (pH ~ 9,0). A fase orgânica foi evaporada em placa aquecedora. Ao final da evaporação foram retirados 2,0 µl da solução para a análise por CCF contra o padrão de cloridrato de pilocarpina. O

resíduo da evaporação foi resfriado, adicionado de ácido sulfúrico 0,05 N, indicador vermelho de metila e titulado com hidróxido de sódio 0,05 N.

A fórmula para calcular a porcentagem de alcalóides totais (AT) é dada como:

$$\% \text{ AT} = \frac{(\text{V}_{\text{ácido}} - \text{V}_{\text{base}}) \times 0,01043 \times 100}{\text{massa da amostra (g)}}$$

V<sub>ácido</sub> = volume de ácido sulfúrico

V<sub>base</sub> = volume gasto na titulação com NaOH

**Tabela 1.** Relação entre a altura, alcalóides totais o teor de pilocarpina/alcalóides secundários

Amostras	Altura (mts)	% AT	Rel. pilo/AS
1	3,70	0,50	10:90
2	4,75	0,43	30:70
3	3,65	0,50	30:70
4	4,25	0,41	30:70
5	1,50	0,42	30:70
6	7,50	0,50	30:70
7	4,20	0,49	40:60
8	4,33	0,53	30:70
9	1,10	0,47	30:70
10	0,60	0,48	10:90
11	4,00	0,51	10:90
12	0,85	0,53	30:70
13	5,80	0,50	30:70
14	2,10	0,53	30:70
15	4,60	0,43	30:70
16	1,20	0,50	30:70

AT= alcalóides totais; pilo= pilocarpina; AS= alcalóide secundário

## Referências

- Benigni, R., Capra, C., Cattorini, P.E. Jaborandi. Pianti Medicinali. *Chimica Farmacologia e Terapia*, v.2, Parte I, p.781-787, 1964
- Costa, A.F. Fármacos com alcalóides de núcleo glioxalina. In: *Farmacognosia*. Lisboa: Fund. Calouste Gulbenkian, 1967. v.2, p.636-643
- Guchelaar, H.J., Vermes, A., Meerwald, J.H Radiation-induced xerostomia; pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer*, v.5, n.4, p.281-288, July 1997
- Lucio, E.M.R.A. et al. Process for the extraction and purification of alkaloids. U.S.Pat. 5.684.155. 4 Nov. 1997
- Lucio, E.M.R.A. et al. Process for the extraction and purification of alkaloids. EP 0 707 589 B1. 7 Oct. 1998
- Lucio, E.M.R.A. Estudo químico e farmacológico de alcalóide secundário de *Pilocarpus microphyllus* Stapf. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, 1999. 136p
- Pinheiro, C.U.B. Jaborandi (*Pilocarpus* sp., Rutaceae): A wild species and its rapid transformation into a crop. *Economic Botany*, v.51, n.1, p.49-58, 1997

- Robin, A.L. Ocular hypotensive efficacy and safety of a combined formulation of betaloxol and pilocarpine. *Trans Am Ophthalmol Soc*, v.94, p.89-101, 1996
- Taniguchi, T., Kitazawa, Y. A risk-benefit assessment of drugs in the management of glaucoma. *Drug saf*, v.11, n.1, p.68-74, July 1994
- Tsurumi, K. et al. Cathartic activity of spasmogens in mice, rats and guinea-pigs. *Nippon Yakurigaku Ku Zasshi*, v.75, n.4, p.309-314, May 1979
- Zadok, D. et al. Combined timolol and pilocarpine vs pilocarpine alone and timolol alone in the treatment of glaucoma. *Am J Ophthalmol*, v.117, n.6, p.728-731, June 1994