

Produtos Naturais e Sintéticos com potencial terapêutico: 15 anos de estudos realizados no núcleo de investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR)/UNIVALI

Natural and Synthetic Products with therapeutic potential: 15 years of investigations conducted at NIQFAR/UNIVALI

Cechinel Filho, V.

Núcleo de Investigações
Químico-Farmacêuticas (NIQFAR),
Universidade do Vale do Itajaí, CP 360,
88302-202, Itajaí, SC, Brasil

*Correspondência:
E-mail: cechinel@univali.br

Unitermos: Plantas Medicinais,
Estudos Fitoquímicos,
Ensaio Biológicos,
Imidas Cíclicas

Key Words: Medicinal Plants;
Phytochemical Studies;
Biological Assays; Cyclic Imides

Resumo

Este artigo descreve os principais resultados químicos e biológicos obtidos a partir de produtos naturais e sintéticos em 15 anos de investigações conduzidas no Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR)/UNIVALI. Resultados promissores foram obtidos com várias plantas medicinais brasileiras, assim como uma importante classe de substâncias sintéticas, relacionadas com produtos naturais: imidas cíclicas. Alguns extratos, frações e substâncias puras exibiram potentes propriedades biológicas, onde se incluem as atividades antiespasmódica, analgésica, anti-inflamatória, anti-hiperglicêmica, antifúngica e antibacteriana. Algumas destes efeitos resultaram várias vezes mais potentes do que as drogas padrões de uso clínico, sugerindo suas possíveis aplicações na obtenção de novos agentes medicinais.

Abstract

This paper describes the main chemical and biological results obtained from natural and synthetic products, over 15 years of investigations conducted at the Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR)/UNIVALI. Promising results were found with several Brazilian medicinal plants and an important class of synthetic compounds related to the natural products: cyclic imides. Some extracts, fractions and pure compounds exhibited potent biological properties, including antispasmodic, analgesic, anti-inflammatory, antihyperglycemic, antifungal and antibacterial effects. Some were several times more active than standard, clinically used drugs, suggesting their possible use in the future to obtain new medicinal agents.

Introdução

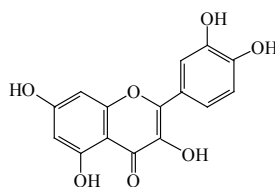
O Núcleo de investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR) completa, em 2010, 15 anos de atividades de pesquisa, com particular ênfase na área de produtos naturais e sintéticos bioativos. Durante este período, estabeleceu várias e importantes parcerias com instituições de pesquisa do país e do exterior, órgãos de fomento públicos e indústrias farmacêuticas nacionais. Tais parcerias permitiram a obtenção de resultados relevantes (BRESOLIN; CECHINEL FILHO, 2007), alguns dos quais serão descritos no decorrer deste artigo. Neste contexto, serão demonstrados dados biológicos obtidos particularmente com algumas plantas selecionadas da flora brasileira e utilizadas pela medicina tradicional com finalidades terapêuticas, complementando os dados publicados em 1998 (CECHINEL FILHO; YUNES, 1998), 2000 (CECHINEL FILHO, 2000), e 2007 (BRESOLIN; CECHINEL FILHO, 2007) abordando os resultados mais relevantes obtidos pelo NIQFAR/UNIVALI. Serão ainda incluídos os principais resultados evidenciados com uma importante classe de compostos sintéticos, a título de ilustração do uso de substâncias naturais como protótipos ou modelos para a obtenção de compostos com potencial terapêutico relevante. Trata-se das imidas cíclicas, cujos estudos iniciaram a partir da descoberta de um alcalóide de origem natural com potencial terapêutico.

Algumas Plantas Estudadas: Aspectos Químicos e Biológicos

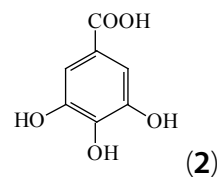
As plantas foram selecionadas considerando-se alguns fatores fundamentais, na procura de moléculas biologicamente ativas oriundas de fonte natural, incluindo as recomendações populares de plantas, assim como a abundância das mesmas. Foram selecionadas aquelas que vicejam no Estado de Santa Catarina, e os principais resultados químicos e biológicos obtidos serão demonstrados a seguir.

***Calophyllum brasiliense* Camb. (Clusiaceae):** No hemisfério ocidental, uma das espécies mais distribuídas é a *Calophyllum brasiliense* Camb., conhecida como guanandi ou guarandi, cuja árvore é encontrada nas florestas tropicais do sul do México até o Brasil. Esta planta

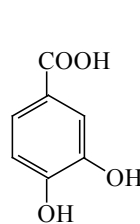
é freqüentemente usada na medicina popular para o tratamento de várias patologias, como aquelas associadas à inflamações e úlceras. Uma elevada gama de estudos experimentais em animais tem confirmado estes e outros efeitos biológicos para a espécie em questão e outras do gênero, relacionados principalmente com as xantonas, cumarinas e flavonóides (NOLDIN et al., 2006, CECHINEL FILHO et al., 2009). Em estudos anteriores conduzidos em nossos laboratórios, evidenciou-se um pronunciado efeito analgésico em distintos modelos experimentais de dor em camundongos para os extratos e frações oriundas das folhas desta planta, cujos efeitos estão relacionados com a presença de compostos fenólicos, incluindo a quercetina (**1**), ácido gálico (**2**), ácido protocatético (**3**), hiperina ou hiperosídeo (quercetin-3-O-galactoside) (**4**), e amentoflavona (**5**) (DA SILVA et al., 2001).



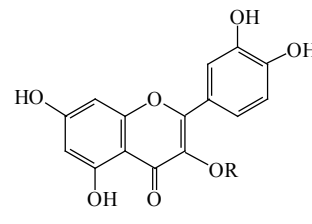
(1)



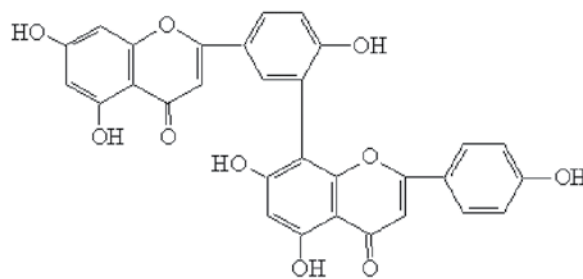
(2)



(3)



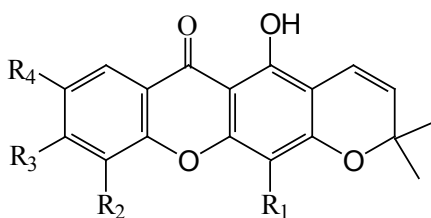
(4) R = Galactosil



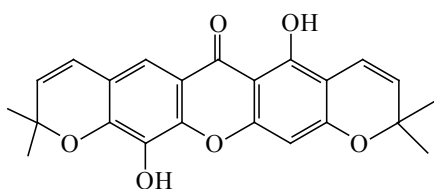
(5)

Como uma parte do projeto de intercâmbio envolvendo o NIQFAR e a Universidade de Meiji do Japão, várias substâncias inéditas (xantonas e cumarinas) bioativas foram detectadas nesta planta (ITO et al., 2002, 2003). Dos galhos foram isoladas e identificadas várias novas xantonas juntamente com outras já conhecidas da literatura. As xantonas inéditas foram identificadas como brasixantonas (**6-11**) e entre as conhecidas destacam-se: piranojacareubina (**12**), garcinona B (**13**) e latisxantona C (**14**) (ITO et al., 2002). Algumas destas foram potencialmente inibidoras da promoção de tumores, com atividade similar ou superior do β -caroteno, um precursor da vitamina A e utilizado em estudos de prevenção do câncer. Posteriormente, os mesmos autores encontraram várias cumarinas nesta planta, sendo três delas descritas pela primeira vez na literatura: brasimarina A (**15**), brasimarina BI (**16**) e brasimarina C (**17**) (ITO et al., 2003).

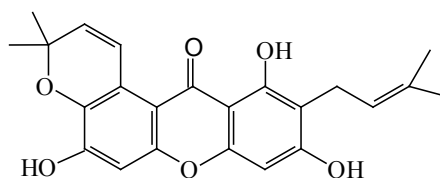
Em adição aos estudos anteriores sobre o potencial analgésico de *C. brasiliense*, nosso grupo investigou as diferentes partes da planta, verificando que os principais princípios ativos que agem em distintos modelos de dor em camundongos estão localizados nas raízes da planta. Tais compostos, identificados como friedelina (**18**) e 1,5-dihidroxixantona (**19**) foram mais potentes do que alguns fármacos utilizados clinicamente (ISAIAS et al., 2004). Quando analisados como possíveis antimicrobianos, os extratos e compostos obtidos de diferentes partes da planta apresentaram efeitos de interesse apenas contra bactérias Gram-positivas, cujos efeitos antibacterianos parecem estar relacionados com a presença de compostos fenólicos, particularmente os compostos (**3**) e (**19**) (PRETTO et al., 2004).



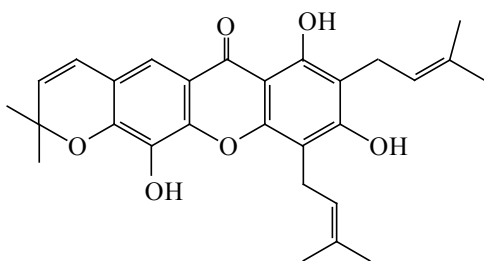
| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Estrutura |
|----------------|------------------|----------------|------------------|-----------|
| H | OCH ₃ | | OH | (6) |
| | H | H | OH | (7) |
| | H | H | OH | (8) |
| | H | OH | OCH ₃ | (9) |
| H | H | OH | OCH ₃ | (10) |
| | H | H | OH | (11) |



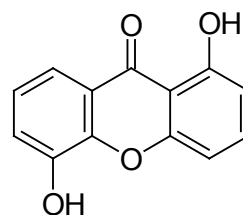
(12)



(13)



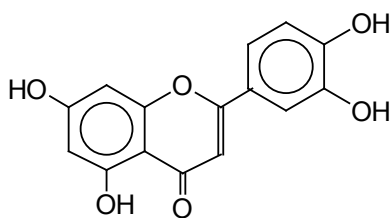
(14)



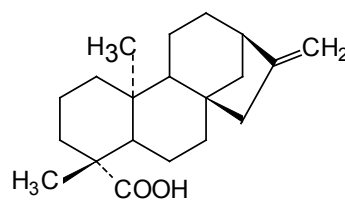
(19)

Wedelia paludosa D.C. (*Acmela brasiliensis*) (Asteraceae): A *W. paludosa* foi reclassificada como *A. brasiliensis* e mais recentemente como *Sphagneticola trilobata*. É conhecida pelos nomes de pseudo-arnica, margaridão, vedélia, pingo-de-ouro, etc. Embora seja considerada como planta ornamental, usada em jardins e em residências, é também utilizada como agente medicinal para curar várias moléstias, como problemas respiratórios, inflamações e dores. Os estudos desenvolvidos com esta planta em nossos laboratórios indicaram que ela produz várias substâncias de interesse medicinal. Os extratos brutos e algumas frações desta planta demonstraram ações antibacterianas, analgésicas, antifúngicas e hipoglicemiantes (SARTORI et al., 2003; BRESOLIN; CECHINEL FILHO, 2007). Os principais constituintes ativos foram identificados como sendo a luteolina (20), o ácido caurenóico (21) (BLOCK et al., 1998a,b) e uma nova lactona denominada paludolactona (22) (CECHINEL FILHO et al., 2004). Um estudo comparativo envolvendo as diferentes partes da planta (flores, caules, folhas e raízes) demonstrou que apenas o extrato das flores não foi efetivo no combate à dor produzida pelo áci-

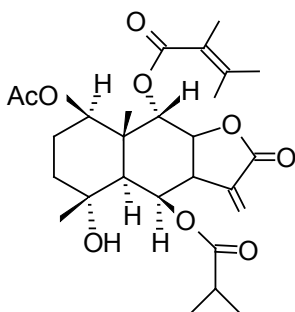
do acético em camundongos. A análise fitoquímica indicou que as raízes apresentam a maior concentração de terpenóides, enquanto as flores produzem diferentes flavonóides que não são encontrados nas outras partes da planta. Um destes foi identificado como a chalcona coreopsina (23). Dentro de um programa específico de pesquisa na busca por moléculas com potencial antidiabético, esta espécie foi selecionada, em particular a fração hexânica obtida da planta toda, como possível agente antihiperlipidêmico, devido aos promissores efeitos observados em modelos experimentais com ratos (NOVAES et al., 2001). Recentemente, confirmou-se que o ácido caurenóico (21) consiste no principal princípio antidiabético desta fração (BRESCIANI et al., 2004). Cabe ainda ressaltar que os estudos toxicológicos, agudo e subagudo, não evidenciaram propriedades tóxicas que pudessem comprometer os (os seus) efeitos benéficos (BURGER et al., 2005). Os novos estudos que realizamos com o composto 21 incorporado em cremes indicam promissores efeitos antiinflamatórios tópicos, sem aparente irritação cutânea (DE CARLI et al., 2009).



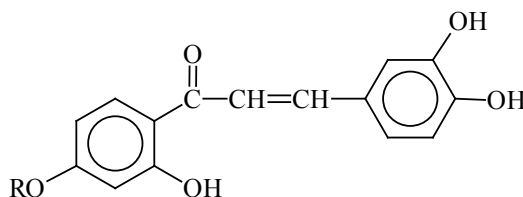
(20)



(21)



(22)



(23) R= glicose

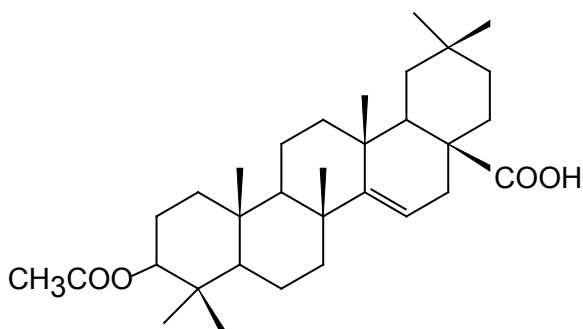
***Aleurites moluccana* L. Willd. (Euphorbiaceae):**

Árvore conhecida como “Nogueira-da-Índia” ou “Nogueira-de-Iguape”, sendo sua ocorrência muito comum no território catarinense. Suas folhas e cascas do caule são utilizadas na medicina popular para diminuição do colesterol e para o tratamento de várias doenças, incluindo tumores, úlceras, febres, diarreias, disenteria, asma e processos dolorosos. Embora estudos anteriores tenham indicado que os extratos da planta coletada no Havaí exercem ações antivirais, especialmente contra o vírus HIV, além de efeito antibacteriano contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, os estudos conduzidos em nossos laboratórios com a planta coletada em Santa Catarina demonstraram que os diferentes extratos obtidos de *A. moluccana* não foram eficazes contra bactérias, inclusive *S. aureus* ou fungos. Tais observações sugerem a influência de fatores ambientais na biossíntese dos fitoconstituintes, que podem mudar a composição química das plantas. Além disso, substâncias relatadas por diferentes pesquisadores, como a cumarina moluccanina e os triterpenos moretenona e moretenol, não foram detectados em nossos estudos. Por outro lado, permitiram evidenciar que os extratos brutos de diferentes partes da *A. moluccana*, principalmente a fração hexânica, apresentaram considerável

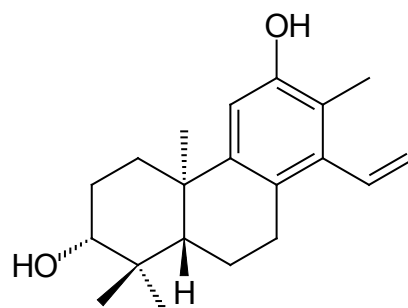
ação analgésica em diferentes modelos experimentais de dor em camundongos. Os estudos biodirecionados para o isolamento dos princípios ativos permitiram o isolamento de fitoesteróides e triterpenos, incluindo o ácido acetil aleuritólico (**24**), sendo que alguns deles inibiram significativamente as contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos (MEYRE-SILVA, 2003). O mecanismo de ação analgésica do extrato hidroalcoólico das folhas desta planta parece ser independente da ativação do sistema opióide ou da liberação de glicocorticóides endógenos. Demonstrou-se ainda, que a swertisina (**25**), um flavonóide C-glicosídeo isolado das folhas desta planta, não exerce ação analgésica no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos. No entanto, seu derivado 2"-O-ramnosil swertisina (**26**) foi cerca de 16 vezes mais potente do que a aspirina neste modelo, sugerindo que o grupo ramnosil é importante para a ação analgésica destes compostos (MEYRE SILVA et al., 1999). Cabe ressaltar que em relação à separação destes flavonóides, resultados bastante satisfatórios foram obtidos quando se utilizou quitina modificada com diferentes grupos como fase estacionária em cromatografia em coluna (MORSCH et al., 2002, 2004, 2006). Além dos efeitos biológicos supracitados, nossos estudos confir-

maram e justificaram o uso desta planta na medicina popular, cujas folhas são empregadas para combater o colesterol alto. Desta forma, o extrato metanólico, obtido das folhas, foi capaz de diminuir significativamente o colesterol total, o colesterol-LDL e o nível de triglicérides no sangue de ratos (PEDROSA et al., 2002). Outras substâncias recentemente obtidas desta planta foram a α -amirenona (**27**), β -amirenona (**28**), ácido atrárico (**29**)

e o espruceanol (**30**), porém não foram avaliados seus possíveis efeitos biológicos. Os promissores resultados obtidos ao longo dos anos possibilitou uma parceria de grande relevância com o laboratório Eurofarma, viabilizando a aprovação de vários projetos visando o desenvolvimento de um novo e eficiente fitoterápico analgésico e antiinflamatório de uso oral, culminando com o depósito de patente no país e no exterior.

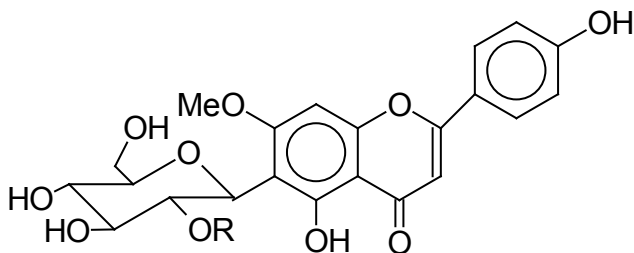


(24)



Espruceanol

(30)



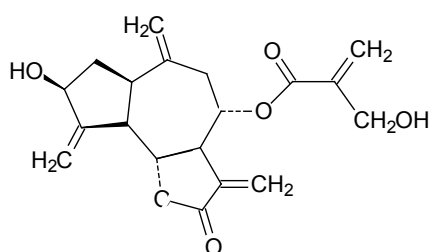
(25) R = H; (26) R = Ramnose

***Cynara scolymus* L. (Asteraceae/Compositae):** Muito usada na medicina, A alcachofra tradicional devido suas importantes propriedades medicinais. Os resultados de vários estudos pré-clínicos e clínicos mostram a eficácia e a segurança dos seus extratos no tratamento de disfunções hepato-biliares e digestivas, tais como plenitude gástrica, perda de apetite, dores abdominais e náuseas, devido ação colerética e colagoga (BOTSARIS; ALVES, 2007). Além disso, apresenta efeito hepatoprotetor e efeitos hipolipidêmicos, sendo que essas ações terapêuticas e o mecanismo de ação farmacológico tem sido possível avaliar através de ensaios in vitro e in vivo. As folhas da

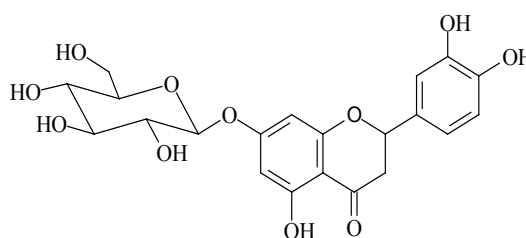
alcachofra são utilizadas e comercializadas comumente na forma de chás e preparações fitoterápicas. Estudos com extratos purificados e extratos totais desta espécie, quando administrados em animais, têm demonstrado efeitos hipolipidêmicos e hipocolesterolêmicos, sendo mais potente a ação do extrato total. Em estudos realizados no NIQFAR, analisou-se e comparou-se a constituição química das folhas de *C. scolymus* cultivada no Brasil, com os dados da literatura, além de ter sido realizado o controle de qualidade de alguns fitoterápicos à base desta planta disponíveis no comércio local (Itajaí-SC). Das folhas foram isolados: lupeol (31), cinaropicrina (32),

cinarosídeo (33) e escolimosídeo (34). Foram ainda detectadas, através de técnicas cromatográficas, a presença de cinarina (35), ácido clorogênico (36) e ácido cafeico (37), porém em baixas concentrações. Nas amostras comerciais, os resultados mais expressivos foram a detecção de cinarina em quantidade relativamente baixa, sendo este fitoconstituente descrito como o responsável pelos efeitos biológicos da planta, enquanto a cinaropicrina seria a responsável pelas propriedades neurotóxicas. Cabe ressaltar, portanto, que os constituintes majoritários na alcachofra brasileira são o cinarosídeo (33) e a cinaropicrina

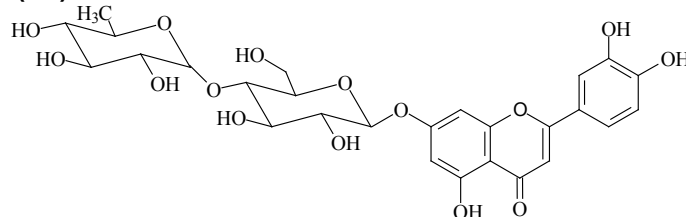
(32), contrastando com a planta européia onde a cinarina (35) é o constituinte majoritário (NOLDIN et al., 2003). Os estudos biológicos realizados em nossos laboratórios permitiram evidenciar um forte efeito diurético em ratos, particularmente relacionado com os compostos menos polares das folhas desta planta, além de promissora ação antiespasmódica em íleo isolado de cobaia contraído pela acetilcolina, relacionada com a presença da cinaropicrina (32), confirmando e justificando o uso medicinal da alcachofra para o tratamento de distúrbios gastrointestinais (EMENDORFER et al., 2005a,b).



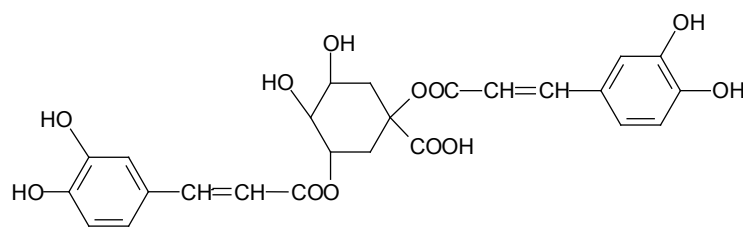
(32)



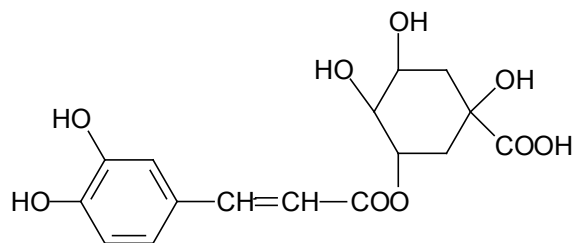
(33)



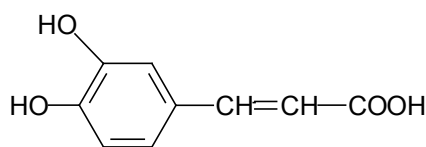
(34)



(35)



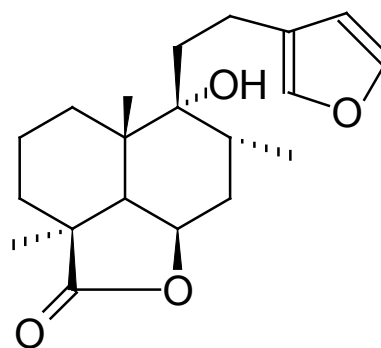
(36)



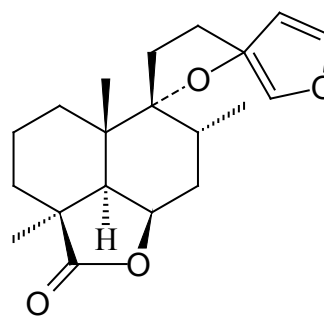
(37)

Marrubium vulgare L. (Labiatae): A *M. vulgare*, conhecida como maromba ou marroio, é uma planta de origem européia, adaptando-se muito bem no planalto serrano catarinense. Suas partes aéreas são usadas pelas comunidades rurais do Brasil e de outras partes do mundo para o tratamento de várias patologias, especialmente aquelas relacionadas a problemas gastroentéricos, doenças respiratórias e renais, febres, processos dolorosos e inflamatórios, entre outros. Os estudos realizados em nossos laboratórios permitiram evidenciar que o extrato hidroalcoólico obtido das raízes e partes aéreas de *M. vulgare* apresentou potente efeito antiespasmódico em preparações de músculos lisos, inibindo a ação de diferentes neurotransmissores, sendo, no entanto, mais seletivo para contrações colinérgicas (SCHLEMPER et al., 1996). Este extrato também demonstrou pronunciado efeito analgésico quando analisado em vários modelos de dor em camundongos. Sua potência foi maior do que alguns fármacos tradicionais analgésicos disponíveis no mercado farmacêutico (SOUZA et al., 1998). Seu mecanismo de ação aparentemente envolve a inibição de diferentes agentes pró-inflamatórios, contudo não os receptores opióides. Outra propriedade medicinal importante, evidenciada para esta planta, foi como antiinflamatória no modelo de extravasamento vascular em orelhas de camundongos. Neste modelo, o extrato hidroalcoólico e a marrubiina causaram inibição dose-dependente do extravasamento induzido pela histamina e pela carragenina, confirmando o perfil antiedematogênico da planta e seu principal constituinte (STULZER et al., 2006). Foi ainda demonstrado que o extrato bruto de *M. vulgare* atua contra a hiperglicemia induzida pela aloxana em ratos (NOVAES et al., 2001). Quanto à sua composição química, nossos estudos evidenciaram as presenças dos esteróides estigmasterol e β -sitosterol, alguns terpenos e flavonóides; contudo, a substância presente em maior concentração na planta foi identificada como a furanolactona marrubiina (**38**). No entanto, esta substância abundante é um artefato formado a partir do composto natural pré-marrubiina (**39**), salientando-se que a conversão ocorre facilmente durante o processo de separação e preparação dos extratos ou frações (MEYRE SILVA, 2003). O processo de obtenção do composto (**38**) foi otimizado em nossos laboratórios por cromatografia em coluna usando o polímero natural quitina como fase estacionária (RO-

DRIGUES et al., 1998). Seu potente efeito analgésico em camundongos (JESUS et al., 2000) foi muito mais pronunciado do que o da aspirina, indometacina ou diclofenaco. Este fato, aliado ao seu considerável rendimento (~1 %), estimulou a realização de estudos de modificações estruturais, o que gerou derivados com potencial analgésico. Neste aspecto, destaca-se o composto (**40**), conhecido como ácido marrubiínico, um dos mais ativos obtidos, tanto por via intraperitoneal como por via oral, representando uma promissora molécula-protótipo para a obtenção de novos analgésicos (MEYRE SILVA et al., 2005). Resumindo, os resultados indicaram que os distintos princípios ativos presentes na *M. vulgare* atuam contra diferentes patologias, confirmando assim, o seu uso na medicina tradicional.



(38)

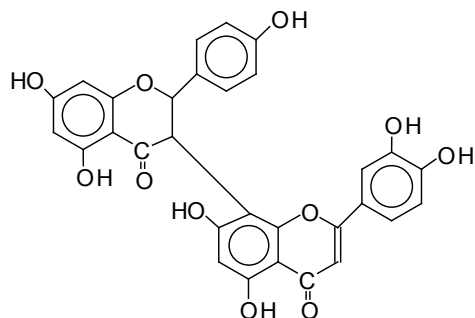


Pré-marrubiina

(39)

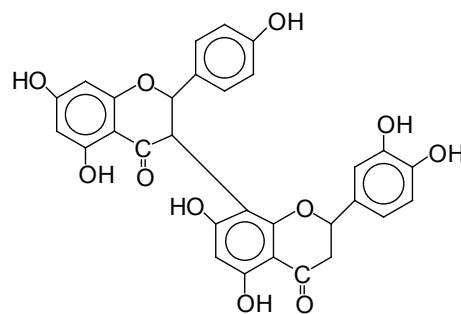
Rhedia gardneriana Pl. Tr. (Guttiferae): Esta espécie, reclassificada como *Garcinia gardneriana*, ocorre em todo o país, sendo conhecida como bacupari, mangostão amarelo, bacori, entre outros. É amplamente utilizada na

medicina tradicional para o tratamento de inflamações, infecções e processos dolorosos. Embora alguns estudos tenham mostrado a presença de algumas importantes classes de metabólitos secundários, como esteróides e terpenóides, biflavonóides e principalmente xantonas, não foram encontrados, anteriormente, estudos que comprovassem cientificamente as apregoadas propriedades medicinais desta planta. Neste contexto, propusemos determinar quais os seus possíveis efeitos farmacológicos. Inicialmente, as folhas foram selecionadas para estudo, uma vez que é a parte da planta mais usada na medicina popular, e sobre as quais inexistem investigações. O estudo fitoquímico orientado para o isolamento de substâncias com efeitos analgésicos, realizado em parceria com a FURB (Fundação Universitária Regional de Blumenau), possibilitou o isolamento de 4 biflavonóides, identificados como volkensiflavona (**41**), fukugetina ou morelloflavona (**42**), fukugesida (**43**) e GB-2a (**44**). Todas estas substâncias, em especial **42**, apresentaram considerável efeito analgésico quando testados no modelo de dor induzida pela formalina em camundongos, provando-se mais eficazes do que a indometacina (LUZZI et al., 1997). Além disso, verificou-se recentemente, em estudos conduzidos em colaboração com pesquisadores da UFPR, que o extrato bruto hidroalcoólico das folhas de *R. gardneriana* foi efetivo como antiinflamatório, inibindo o edema de pata de camundongos; um efeito que parece estar relacionado com a presença dos compostos **43** e **44**, presentes em maior rendimento nas folhas (CASTARDO et al., 2008). Foi ainda isolado um novo biflavonóide (CECHINEL FILHO et al., 2000) das folhas da *R. gardneriana*, que consiste no derivado metoxilado do GB-2a, para o qual postularam-se duas estruturas, (**45**) e (**46**), baseadas nos dados espectroscópicos e comparação com os dados da literatura de moléculas similares. A exata posição do grupo metoxila não foi localizada inicialmente, devido a um efeito espectroscópico conhecido como atropimerismo, que parece ser característico de biflavonóides. No entanto, a comparação com outros flavonóides descritos na literatura contendo o grupo metoxila em posições 3 e 4 do anel aromático permitiu apontar a estrutura **45** como a correta. Esta identificação foi confirmada pela sua uma hidrólise básica, que forneceu vários derivados, entre os quais o ácido isovanílico, com a metoxila localizada na posição 4 do anel aromático. Esta substância, conforme esperado, também apresentou efeito analgésico em camundongos.

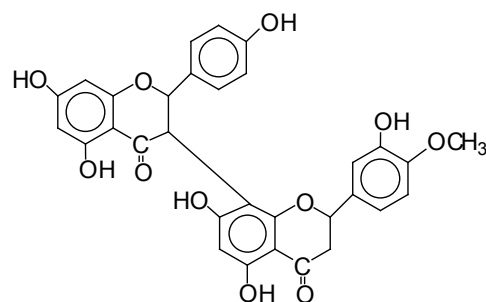


(**41**) $R_1 = R_2 = H$; (**42**) $R_1 = OH, R_2 = H$

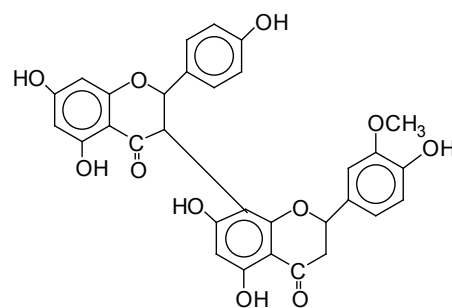
(**43**) $R_1 = OH, R_2 = b\text{-D-gluc}$



(**44**)

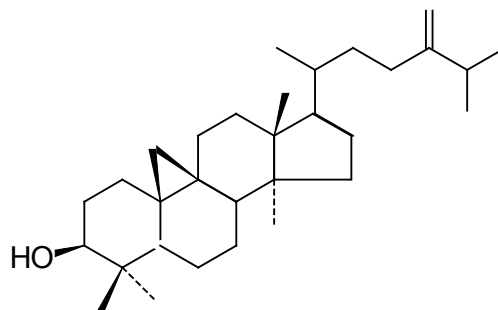


(**45**)

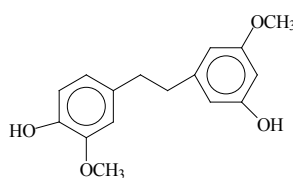


(**46**)

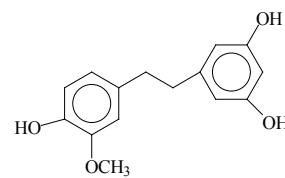
***Epidendrum mosenii* Rchb. f. (Orchidaceae):** Planta conhecida como “orquídea-da-praia”, a *E. mosenii* (reclassificada como *E. pungens*) ocorre freqüentemente no litoral catarinense, sendo utilizada como ornamental e também na medicina popular para o tratamento de patologias relacionadas aos processos dolorosos e infecciosos. Embora a família Orchidaceae apresente várias plantas com ação farmacológica, os estudos com o gênero *Epidendrum* são raros e a *E. mosenii* foi investigada pela primeira vez por nosso grupo de pesquisa. Os resultados demonstraram expressivos efeitos analgésicos para o extrato metanólico obtido dos caules desta planta, no modelo de dor induzida pelo ácido acético (FLORIANI et al., 1998). Foi ainda analisado em nossos laboratórios se esta planta possui efeitos tóxicos que pudessem comprometer seu uso terapêutico, mas os resultados preliminares não revelaram toxicidade em ratos ($DL_{50} > 5 \text{ g/kg}$). A planta em questão também apresentou atividade antifúngica, especialmente contra dermatófitos, através da determinação da concentração inibitória mínima (CIM), a qual parece estar relacionada com a presença de estilbenos (ROSA, 2005). A sua composição química evidenciou a presença dos esteróides campesterol, estigmasterol e beta-sitosterol, além dos triterpenos folidotina (**47**) e 24-metileno-cicloartanol (**48**); ambos tendo apresentado potentes efeitos analgésicos em distintos modelos de dor (FERREIRA et al., 2000). Considerando que na molécula da folidotina existe um grupo benzóila, e que as ligações desta natureza são quebradas com certa facilidade, suspeitou-se da possibilidade de **48** representar um artefato produzido pela hidrólise de **47**. No entanto, os resultados experimentais confirmaram que **48** ocorre naturalmente na planta. Além destes, foram ainda identificados duas substâncias fenólicas, identificadas como dihidroestilbenos 4,5'-dihidroxi-3,3'-dimetoxi-dihidroestilbeno (**49**) e 4,3',5'-trihidroxi-3-metoxi-dihidroestilbeno (**50**), os quais exerceram propriedades analgésicas relevantes em camundongos (ROSA, 2005). Numa avaliação da composição química em relação à variação sazonal, observou-se que **48** está presente em todas as partes da planta, e durante todas as estações do ano, porém a maior concentração foi evidenciada nos caules coletados na primavera e no verão (ROSA et al., 2007).



(48)



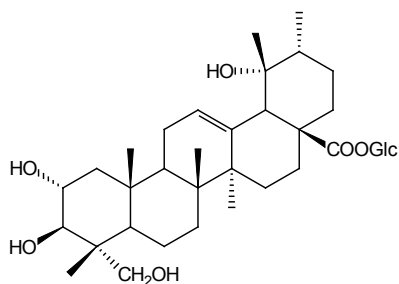
(49)



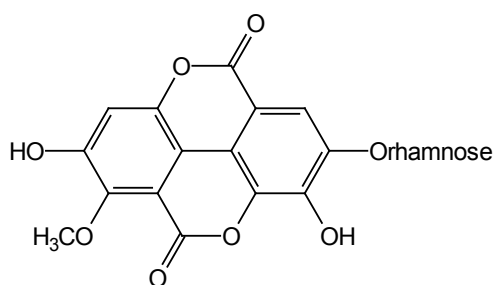
(50)

***Rubus imperialis* Chumb Schl. (Rosaceae):** A espécie *Rubus imperialis* é um arbusto conhecido comumente como amora-branca ou amora-do-mato e suas folhas são usadas na medicina popular para o tratamento de diversas patologias, como diabetes, processos inflamatórios e dolorosos. Estudos realizados em nossos laboratórios mostraram que extratos, frações e um composto denominado Niga-ichigosídeo F1 (**51**), isolado das partes aéreas, exerceram potentes efeitos analgésicos, quando analisados em diferentes modelos de dor em camundongos (NIERO et al., 1999, 2002). Além disso, algumas frações específicas das mesmas partes da planta foram bastante efetivas em diminuir os níveis de glicose em ratos hiperglicêmicos, induzidos pela aloxana (NOVAES et al., 2001). Recentemente, demonstramos também que frações e um derivado do ácido elágico, denominado 3-O-metilelágico-4'-O- α -ramnose (**52**), isolado das raízes, foram ativos frente a *Artemia salina* (KANEGUSUKU et al., 2002). Mais recentemente, estudos realizados com as frações butanólica e acetato de etila obtidas raízes apontaram efeitos antimicrobianos interessantes contra algumas bactérias Gram-positivas. Fracionamento cromatográfico e técnicas espectroscópicas levaram à separação e identificação dos triterpenos **51**, ácido tormêntico

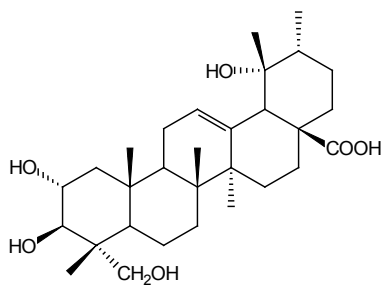
(53) e o ácido 23-hidroxitormêntico (54). No entanto, isoladamente, estas substâncias não apresentaram efeito satisfatório contra os microorganismos testados, sugerindo a presença de outros compostos bioativos na planta (BELLA CRUZ et al., 2006).



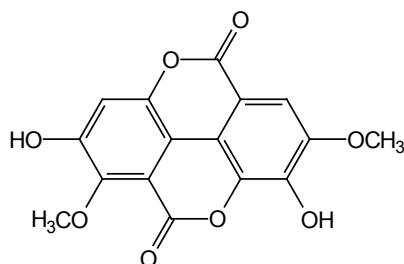
(51)



(52)



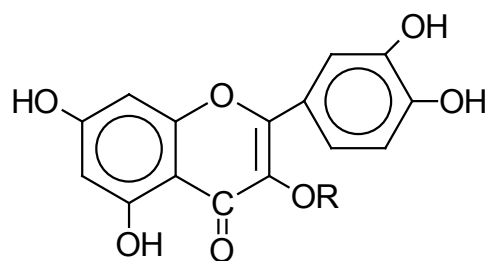
(53)



(54)

Plantas do Gênero *Bauhinia* (Leguminosae)

***Bauhinia splendens* HBK:** Planta brasileira nativa, conhecida como “cipó-unha-de-boi”, “escada-de-macaco” ou “escada-de-jabuti”, devido à peculiaridade de sua casca, muito similar a uma escada. Esta planta ocorre abundantemente na Mata Atlântica de diversas regiões do Brasil. Suas diferentes partes são usadas pelas comunidades rurais para combater diversas patologias, principalmente aquelas associadas aos processos infecciosos e dolorosos. Estudos realizados em nossos laboratórios revelaram que tanto as folhas como o caule possuem princípios ativos que atuam como analgésicos em modelos experimentais com camundongos. O mecanismo de ação analgésica do extrato hidroalcoólico dos caules não parece envolver os receptores opióides (WILLAIN FILHO et al., 1997). Também foi avaliado o perfil antibacteriano de alguns extratos e frações obtidas das folhas, com os resultados indicando a eficácia dos extratos mais polares contra bactérias patogênicas, como *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhimurium* (SAVI et al., 1997). A análise fitoquímica preliminar indicou a presença dos flavonóides comuns rutina (55) e quercetina (56), que apresentam importantes efeitos farmacológicos, além de uma mistura complexa de taninos.

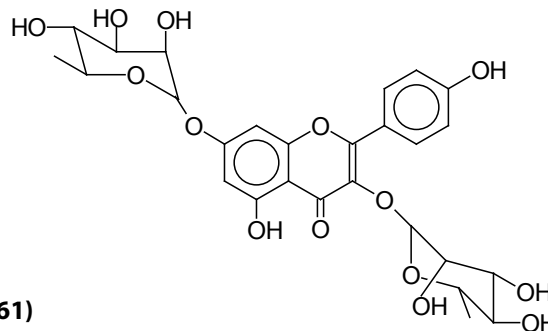


(55) R= Rutinósio; (56) R= H

***Bauhinia microstachya* (Raddi) Macbr.:** Planta medicinal brasileira, nativa da Mata Atlântica, ocorre amplamente no sul do país, sendo conhecida (como outras espécies de *Bauhinia*) pelos nomes populares de cipó-escada, escada-de-macaco ou escada-de-jabuti. Suas folhas e cascas são utilizadas pelas comunidades rurais para o tratamento de diversas patologias, como infecções, inflamações, diabetes, processos

dolorosos e afecções do trato urinário e respiratório (CECHINEL FILHO, 2009). No entanto, trata-se de uma planta muito pouco explorada tanto química quanto farmacologicamente. Os estudos realizados em nossos laboratórios evidenciaram seu potencial analgésico, particularmente da fração obtida das folhas em acetato de etila. Após fracionamento por coluna cromatográfica, esta fração revelou conter as seguintes substâncias fenólicas: galato de metila (57), kaempferol-3-O-ramnosil (58), quercitrina (59) e miricitrina (60). Quando analisado no modelo de dor induzida pelo ácido acético (via intraperitoneal), a substância 59 foi aproximadamente 25 vezes mais potente do que os fármacos de referência usados no ensaio (aspirina e paracetamol), enquanto 60 produziu apenas atividade moderada no mesmo modelo de dor em camundongos (MEYRE SILVA et al., 2001). A substância 59 foi avaliada em ensaios de dor pormenorizados sendo confirmado seu relevante perfil antinociceptivo (GADOTTI et al., 2005).

Bauhinia forficata Link: Entre as plantas do Gênero *Bauhinia*, esta espécie é, sem dúvida, a mais estudada sob os aspectos farmacológicos com ênfase no potencial antihiperlipidêmico, estando já disponível no mercado farmacêutico para esta finalidade. Conhecida principalmente como pata-de-vaca, seu principal uso na medicina popular é para o tratamento de diabetes. Os vários estudos experimentais realizados com esta planta e mencionados na literatura são conflitantes, porém os autores não levaram em consideração aspectos como fatores ambientais e sazonais (SILVA; CECHINEL FILHO, 2002; CECHINEL FILHO, 2009). Em nossos laboratórios, os estudos visando a determinação de parâmetros para um efetivo controle de qualidade desta espécie possibilitaram o isolamento e a identificação do flavonóide kaempferitrina (61), presente somente nas folhas desta planta e ausente em outras espécies, como a *B. variegata*, *B. splendens* e *B. microstachya* (SILVA et al., 2000). Mais recentemente, realizamos estudos de controle de qualidade de drogas vegetais à base de *B. forficata* disponíveis no mercado farmacêutico, evidenciando-se a ausência do marcador 61 em algumas amostras analisadas, sugerindo uma eventual adulteração do material vegetal utilizado (ENGEL et al., 2008).



(61)

Produtos Sintéticos: Imidas Cíclicas

Sabe-se que a síntese orgânica é a principal fonte de medicamentos, correspondendo a cerca de 75% do total de fármacos disponíveis no mercado farmacêutico. Porém, pode-se dizer que muitos destes fármacos são oriundos de protótipos advindos de produtos naturais, especialmente de plantas, que têm, ao longo dos anos, possibilitado a descoberta de inúmeras moléculas bioativas. De fato, entre os principais alvos escolhidos pelos químicos orgânicos sintéticos ao longo dos anos, encontram-se produtos cuja complexidade estrutural, potentes e diversificadas atividades biológicas/farmacológicas, despertaram enorme interesse científico e medicinal, como por exemplo, os esteróides, as prostaglandinas, os antibióticos β -lactâmicos, substâncias macrocíclicas com ação antibiótica e anticâncer, entre muitos outros exemplos. Muitas classes de compostos orgânicos em estudo têm demonstrado efeitos biológicos relevantes, sendo que a literatura científica relata um crescimento significativo de novas moléculas com potência similar ou superior àquela requerida para um fármaco. Muitos deles encontram-se atualmente em estudos pré-clínicos e clínicos avançados e pormenorizados. Entre estas substâncias, pode-se inserir uma classe de compostos amplamente estudada pelo NIQFAR em parceria com outras instituições de pesquisa: as imidas cíclicas.

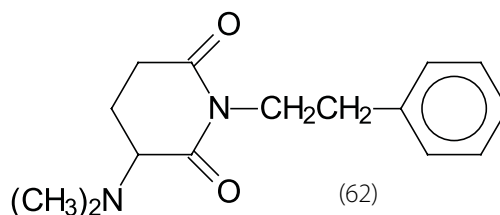
Face à necessidade de novos fármacos para o tratamento das mais variadas patologias, as imidas cíclicas aparecem como prováveis moléculas líderes para o desenvolvimento de novos e eficientes fármacos. No entanto, muito há de se progredir, principalmente em

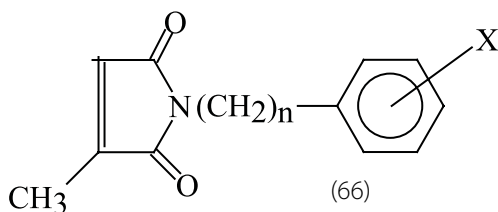
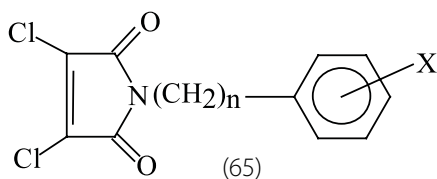
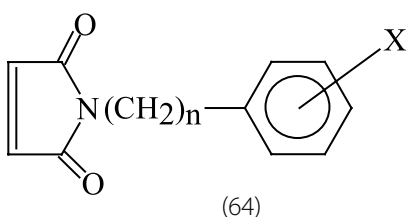
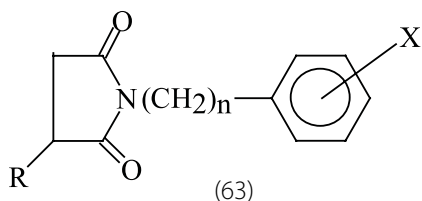
relação à eficácia destes compostos em estudos clínicos e a determinação inequívoca do perfil toxicológico, bem como a necessidade de elucidação dos mecanismos moleculares de ação envolvidos nas ações biológicas dos mesmos. Os estudos envolvendo a obtenção de novas imidas cíclicas com potencial biológico/farmacológico, através de reações orgânicas, têm sido um constante objetivo do NIQFAR/UNIVALI, em parceria com distintas instituições de pesquisa, incluindo os Departamentos de Química e de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina e pesquisadores da Universidade Nacional de Rosário (Argentina). Desde 1988, quando se isolou um novo alcalóide de *Phyllanthus sellowianus*, denominado filantimida (**62**) (TEMPESTA et al., 1988), muitas substâncias análogas foram sintetizadas e estudadas, respaldadas por aspectos biológicos. Distintas maleimidias, succinimidias, citraconimidias e estruturas relacionadas foram sintetizadas, e diversas entre elas demonstraram relevantes ações antiespasmódicas, analgésicas e antimicrobianas (CECHINEL FILHO et al., 2003; CAMPOS-BUZZI et al., 2003).

As imidas cíclicas são compostos orgânicos que contêm o grupo $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$, sendo R um hidrogênio, grupo alquil ou grupo aril. Elas compreendem várias subclasses, como as maleimidias, succinimidias, glutarimidias, naftalimidias, ftalimidias, entre outras. São bastante conhecidas por suas propriedades medicinais, incluindo ações sedativas, hipnóticas, anticonvulsivantes, hipotensivas, diuréticas, analgésicas, bactericidas, fungicidas, inseticidas, etc. Algumas destas substâncias já se encontram em uso na terapêutica, e outras emergem como possíveis candidatas a novos fármacos. Uma das fortes razões para o progresso e continuidade dos estudos químicos e biológicos das imidas cíclicas consiste na facilidade de obtenção, com bons rendimentos e rotas sintéticas exequíveis. Descrevemos, a seguir, a título de ilustração, alguns dos resultados mais relevantes obtidos com as imidas cíclicas. Algumas succinimidias (**63**) e maleimidias (**64**) foram efetivas contra diferentes bactérias patogênicas, freqüentemente encontradas em infecções do trato urinário ou intestinal humano, como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, e outras. Os resultados encontrados demonstram que, em geral, as maleimidias são cerca de 30 vezes mais ativas que as succinimidias, indicando que a

dupla ligação no anel imídico é um fator muito importante para a atividade biológica destes compostos. Outras substâncias estruturalmente relacionadas com tal molécula, denominadas citraconimidias (**65**), também foram capazes de inibir o crescimento destas bactérias. As maleimidias e succinimidias também foram eficazes contra fungos leveduriformes e miceliais, causadores de distintas micoses em humanos, como *Microsporium canis*, *Candida albicans*, *Penicillium*, etc.

Substâncias estruturalmente relacionadas às maleimidias e succinimidias, mas contendo o grupo sulfonil na posição 4 do anel aromático, foram descritas como potentes analgésicas no modelo de dor induzida por ácido acético em camundongos. Um estudo recente desenvolvido no NIQFAR determinou a efetividade de algumas N-aril-glutarimidias em atenuar processos dolorosos, verificados pelo modelo do ácido acético e da formalina, ambos em camundongos (CECHINEL FILHO et al., 2003). As dicloromaleimidias (**66**) apresentam consideráveis efeitos antibacterianos e analgésicos, servindo como protótipos para a introdução de novas unidades aromáticas na dupla ligação imídica, particularmente fenóis substituídos ou aminas distintas. Tais substâncias também apresentaram ação antibacteriana, antifúngica e antiespasmódica, mostrando-se muito mais potentes que alguns analgésicos e antimicrobianos disponíveis no mercado farmacêutico. Recentemente, um trabalho realizado em colaboração com a Universidade Nacional de Rosário através da Rede RIBIOFAR (Cytel/CNPq), permitiu evidenciar a estabilidade, o tempo necessário para se observar a atividade antifúngica, e a interação com ácidos precursores. As maleimidias agem como fungicidas e fungistáticas em baixas concentrações, podendo esta ação estar associada ao tempo necessário para a abertura do anel imídico, que ocorre mais lentamente do que o período necessário para matar ou inibir fungos do gênero *Candida* (SORTINO et al., 2008).





$n = 0-4$; $X = H, 4-CH_3, 4-Cl$, etc.

Assim, a contribuição de estudos de correlação entre estrutura e atividade biológica, seguindo a química medicinal clássica (via modificação estrutural ou síntese de análogos) e também programas computacionais como o Hyperchem, o Tsar, entre outros, podem inserir-se na determinação de quais são os principais fatores estruturais envolvidos na atividade das moléculas de interesse. Dessa forma, é de extrema importância a continuidade destes estudos, com uma classe de compostos tão promissora visando a descoberta de protótipos de fármacos. Este tipo de investigação também contribui decisivamente para a formação de pesquisadores numa área de extremamente deficiente em nosso país.

Conclusões e Perspectivas

Os resultados obtidos em estudos realizados no NIQFAR/UNIVALI e em parceria com outras instituições de pesquisa do país e do exterior permitiram evidenciar muitas moléculas, sejam de origem natural ou sintética, com propriedades biológicas importantes, algumas muito mais efetivas do que fármacos disponíveis no mercado farmacêutico. Foi possível ainda confirmar e justificar o uso medicinal de ampla maioria das plantas analisadas. No entanto, algumas delas carecem de estudos mais aprofundados, além da análise de seus possíveis efeitos tóxicos. Apesar dos avanços experimentais constatados em modelos animais, muito há para se executar em termos de ensaios pré-clínicos e clínicos, até se atingir a tão almejada meta: obtenção e desenvolvimento de novos fitoterápicos, fitofármacos ou fármacos. Embora nos últimos anos tem-se evidenciado, na prática, uma visível aproximação entre a academia e o setor produtivo (indústrias), torna-se cada vez mais necessário e urgente que se estabeleça no país uma política científica direcionada para a produção de medicamentos de origem essencialmente brasileira. A integração efetiva envolvendo o setor governamental, a indústria farmacêutica e as universidades ou centros de pesquisa, propiciarão o aproveitamento racional da rica biodiversidade brasileira e os resultados obtidos pelos inúmeros grupos de pesquisa na área de produtos naturais e sintéticos bioativos do país.

Agradecimentos

O autor agradece a todos que contribuíram para a obtenção dos resultados descritos no decorrer deste trabalho, em especial aos acadêmicos e professores pesquisadores vinculados ao NIQFAR/CCS/UNIVALI e ao Programa de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da UNIVALI. Agradece ainda aos Departamentos de Química, Bioquímica e Farmacologia da UFSC, a Facultad de Ciências Farmacêuticas da Universidade Nacional de Rosario, Argentina, entre outros, que participaram ativamente no desenvolvimento de muitos projetos de pesquisa que geraram parte dos resultados já publicados e aqui descritos. Agradece também aos órgãos de fomento do país (CNPq, CAPES, FINEP),

a Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica do Estado de Santa Catarina (FAPESC) e ao Programa Iberoamericano de Ciência y Tecnologia para o Desarrollo (CYTED), especialmente à Rede RIBIOFAR RT 0284, cujo apoio foi fundamental para os avanços alcançados.

Referências

- ARDENGI, J.V.; KANEGUSUKU, M.; NIERO, R.; CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R.A.; DELLE MONACHE, F.; SOUZA, M.M. Analysis of the mechanism of antinociceptive action of niga-ichigoside F1 obtained from *Rubus imperialis* (Rosaceae). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.58, p.1669-1675, 2006.
- BELLA CRUZ, A.; BELLA CRUZ, R.C.; KANEGUSUKU, M.; CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R.A.; DELLE MONACHE, F.; NIERO, R. Antimicrobial activity of *Rubus imperialis* (Rosaceae). *Latin American Journal of Pharmacy*, v.25, p.256-259, 2006.
- BLOCK, L.C.; SANTOS, A.R.S.; SOUZA, M.M.; SCHEIDT, C.; YUNES, R.A.; SANTOS, M.A.; DELLE MONACHE, F.; CECHINEL FILHO, V. Chemical and pharmacological examination of antinociceptive constituents of *Wedelia paludosa*. *Journal of Ethnopharmacology*, v.61, p.85-9, 1998a.
- BLOCK, L.C.; SCHEIDT, C.; QUINTÃO, N.L.M.; SANTOS, A.R.S.; CECHINEL FILHO, V. Phytochemical and pharmacological analysis of different parts of *Wedelia paludosa* DC. (Compositae). *Pharmazie*, v.53, p.716-8, 1998b.
- BOTSARIS, A.S.; ALVES, L.F. *Cynara scolymus* L. (Asteraceae). *Revista Fitos*, v.3, n.2, p.51-63, 2007.
- BRESCIANI, L.F.V.; YUNES, R.A.; BURGER, C.; OLIVEIRA, L.E.; BÓF, K.L.; CECHINEL FILHO, V. Seasonal variation of kaurenoic acid, a hypoglycemic diterpene present in *Wedelia paludosa* (*Acmela brasiliensis*) (Asteraceae). *Zeitschrift für Naturforschung. C*, v.59, p.229-232, 2004.
- BRESOLIN, T.B.B.; CECHINEL FILHO, V. Plantas medicinais e fitoterápicos: 12 anos de estudos realizados no NIQFAR/UNIVALI. *Revista do Elofar (Florianópolis-SC)*, v.2, p.13-16, 2007.
- BÜRGER, C.; FISCHER, D.R.; CORDENUNZZI, D.A.; BATSCHAUER, A.P.; CECHINEL FILHO, V.; SOARES, A.R. Acute and subacute toxicity of the hydroalcoholic extract from *Wedelia paludosa* (*Acmela brasiliensis*) (Asteraceae) in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v.8, p. 370-373, 2005.
- CAMPOS-BUZZI, F.; CORRÊA, R.; CECHINEL FILHO, V. Em Ciências Farmacêuticas: Contribuição ao Desenvolvimento de Novos Fármacos e Medicamentos; Bresolin, T.M.B.; Cechinel Filho, V. Eds.; Editora UNIVALI, Itajaí, SC, p.58-105, 2003.
- CASTARDO, J.C.; PRUDENTE, A.S.; FERREIRA, J.; GUIMARÃES, C.L.; MONACHE, F.D.; CECHINEL FILHO, V.; OTUKI, M.F.; CABRINI, D.A. Anti-inflammatory effects of hydroalcoholic extract and two biflavonoids from *Garcinia gardneriana* leaves in mouse paw oedema. *Journal of Ethnopharmacology*, v.118, p. 405-411, 2008.
- CECHINEL FILHO, V.; BREVIOLIERI, E.; WILLAIN FILHO, A.; SANTOS, A.R.S. Estudo fitoquímico e avaliação preliminar da atividade analgésica de *Bauhinia splendens*. *Revista Brasileira de Farmácia*, v.76, p. 115-117, 1995.
- CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R.A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. *Química Nova*, v.21, p.99-105, 1998.
- CECHINEL FILHO, V. Principais avanços e perspectivas na área de produtos naturais ativos: estudos desenvolvidos no NIQFAR/UNIVALI. *Química Nova*, v.23, p 680-685, 2000.
- CECHINEL FILHO, V.; DA SILVA, K.L.; SOUZA, M.M.; OLIVEIRA, A.E.; YUNES, R.A.; GUIMARÃES, C.L.; VERDI, L.G.; SIMIONATTO, E.L.; DELLE MONACHE, F. 13-naringenin-118-4'-Ome-eriodictyol: a new potential analgesic agent isolated from *Rheedia gardneriana* leaves. *Zeitschrift für Naturforschung. C*, v.55, p.820-823, 2000.
- CECHINEL FILHO, V.; DE CAMPOS, F.; CORRÊA, R.; YUNES, R.A.; NUNES R.J. Aspectos químicos e potencial terapêu-



tico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. Química Nova, v.26, p.230-241, 2003.

CECHINEL FILHO, V.; BLOCK, L.; YUNES, R.A.; DELLE MONACHE, F. Paludolactone: a new eudesmanolide lactone from *Wedelia paludosa* DC. (*Acmela brasiliensis*). Natural Product Research, v.18, p.447-51, 2004.

CECHINEL FILHO, V. Chemical composition and biological potential of plants from the genus *Bauhinia* (Review). Phytotherapy Research, v.23, p.1347-1354, 2009.

CECHINEL FILHO, V.; MEYRE-SILVA, C.; NIERO, R. Chemical and pharmacological aspects of the Genus *Calophyllum* (Review). Chemistry & Biodiversity v.6: p. 313-327, 2009.

DA SILVA, K.L.; BIAVATTI, M.W.; LEITE, S.N.; YUNES, R.A.; DELLE MONACHE, F.; CECHINEL FILHO, V. Phytochemical and pharmacognostic investigation of *Bauhinia forficata* Link. Zeitschrift für Naturforschung. C, v.55, p.478-480, 2000.

DA SILVA, K.L.; SANTOS, A.R.S.; MATTOS, P.E.O.; YUNES, R.A.; DELLE MONACHE, F.; CECHINEL FILHO, V. Chemical composition and analgesic activity of *Calophyllum brasiliense* leaves. Thérapie, v.56, p.431-414, 2001.

DA SILVA, K.L.; CECHINEL FILHO, V. Plantas do gênero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. Química Nova, v.25, p.449-454, 2002.

DE CARLI, R.B.G.; SIQUEIRA, P.R.A.; KAISER, M.L.; FREITAS, R.A.; DE SOUSA, M.M.; CECHINEL FILHO, V.; LUCINDA-SILVA, R.M. Topical anti-inflammatory effect of creams containing kaurenoic acid isolated from *Wedelia paludosa* in mice. Latin American Journal of Pharmacy, v.28, p.594-598, 2009.

EMENDORFER, F.; EMENDORFER, F.; BELLATO, F.; NOLDIN, V.F.; NIERO, R.; CECHINEL FILHO, V.; CARDOZO, A.M. Evaluation of the relaxant action of some Brazilian medicinal plants in isolated guinea-pig ileum and rat duodenum. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, v.8, p.63-68, 2005a.

EMENDORFER, F.; EMENDORFER, F.; NOLDIN, V.F.; CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R.A.; DELLE MONACHE, F.; CARDOZO, A.M. Antispasmodic activity of fractions and cynaropicrin from *Cynara scolymus* on guinea-pig ileum. Biological Pharmaceutical Bulletin, v.28, p.902-904, 2005b.

ENGEL, I.C.; FERREIRA, R.A.; CECHINEL FILHO, V.; MEYRE DA SILVA, C. Controle de qualidade de drogas vegetais a base de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae). Revista Brasileira de Farmacognosia, v.18, p.258-264, 2008.

FERREIRA, J.; FLORIANI, A.E.O.; DELLE MONACHE, F.; CECHINEL FILHO, V.; SANTOS, A.R.S. Antinociceptive properties of the methanolic extract and two triterpenes isolated from *Epidendrum mosenii* stems (Orchidaceae). Life Sciences, v.66, p.791-802, 2000.

FLORIANI, A.E.O.; FERREIRA, J.; SANTOS, A.R.S.; DELLE MONACHE, F.; YUNES, R.A.; CECHINEL FILHO, V. Analgesic compounds from *Epidendrum mosenii* stems. Pharmazie, v.53, 426-427, 1998.

GADOTTI, V.M.; SCHMELING, L.O.; MACHADO, C.; LIZ, F.H.; CECHINEL FILHO, V.; MEYRE-SILVA, C.; SANTOS, A.R. Antinociceptive action of the extract and the flavonoid quercitrin isolated from *Bauhinia microstachya* leaves. Journal of Pharmacy and Pharmacology, v.57, 1345-1351, 2005.

ISAIAS, D.E.B.; NIERO, R.; NOLDIN, V.F.; CAMPOS-BUZZI, F.; YUNES, R.A.; DELLE MONACHE, F.; CECHINEL FILHO, V. Pharmacological and phytochemical investigations of different parts of *Calophyllum brasiliense* (Clusiaceae). Pharmazie v.59, p.879-881, 2004.

ITO, C.; ITOIGAWA, M.; MISHINA, Y.; CECHINEL FILHO, V.; MUKAINAKA, T.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; FURUKAWA, H. Chemical constituents of *Calophyllum brasiliense*: structure elucidation of seven new xanthenes and their cancer chemopreventive activity. Journal of Natural Products, v.65, p.267-272, 2002.

ITO, C.; ITOIGAWA, M.; MISHINA, Y.; CECHINEL FILHO, V.; ENJO, F.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; FURUKAWA, H. Chemical constituents of *Calophyllum brasiliense* 2. Struc-



ture of three new coumarins and cancer chemopreventive activity of 4-substituted coumarins. *Journal of Natural Products*, v.66, 368-371, 2003.

JESUS, R.A.P.; CECHINEL FILHO, V.; OLIVEIRA, A.E.; SCHLEMPER, V. Analysis of the antinociceptive properties of marrubiin isolated from *Marrubium vulgare*. *Phytomedicine*, v.7, p.111-115, 2000.

KANEGUSUKU, M.; BENASSI, J.C.; PEDROSA, R.C.; YUNES, R.A.; CECHINEL FILHO, V.; MAIA, A.A.; SOUZA, M.M.; DELLE MONACHE, F.; NIERO, R. Cytotoxic, hypoglycemic activity and phytochemical analysis of *Rubus imperialis* (Rosaceae). *Zeitschrift für Naturforschung. C*, v.57, p.272-276, 2002.

LUZZI, R.; GUIMARÃES, C.L.; VERDI, L.G.; SIMIONATTO, E.L.; DELLE MONACHE, F.; YUNES, R.A.; FLORIANI, A.E.O.; CECHINEL FILHO, V. Isolation of biflavonoids with analgesic activity from *Rheedia gardneriana* leaves. *Phytomedicine*, v.4, p.141-144, 1997.

MEYRE SILVA, C.; YUNES, R.A.; SANTOS, A.R.S.; DAL MAGRO, J.; DELLE MONACHE, F.; CECHINEL FILHO, V. Isolation of a C-glycoside flavonoid with antinociceptive action from *Aleurites moluccana* leaves. *Planta Medica*, v.65, p.293-294, 1999.

MEYRE-SILVA, C. Análise fitoquímica e farmacológica de plantas medicinais selecionadas da Flora Catarinense: *Aleurites moluccana*, *Bauhinia microstachya* e *Marrubium vulgare*. Tese de Doutorado, UFSC, Florianópolis, SC, 2003.

MEYRE-SILVA, C.; YUNES, R.A.; DELLE MONACHE, F.; SANTOS, A.R.; SCHMELING, L.O.; GADOTTI, V.M.; LIZ, F.; CECHINEL FILHO, V. Phytochemical and pharmacological analysis of *Bauhinia microstachya* (Raddi) Macbr. (Leguminosae). *Zeitschrift für Naturforschung. C*, v.56, p.939-942, 2001.

MEYRE-SILVA, C.; YUNES, R.A.; SCHLEMPER, V.; CAMPOS-BUZZI, F.; CECHINEL FILHO, V. Analgesic potential of marrubiin derivatives, a bioactive diterpene present in *Marrubium vulgare* (Lamiaceae). *Il Farmaco*, v.60, p.321-326, 2005.

MORSCH, M.; GIRARDI, L.G.J.; CECHINEL FILHO, V.; MEYRE SILVA, C.; RODRIGUES, C.A. Separation of C-glycoside fla-

vonoids from *Aleurites moluccana* using chitin and full N-acetylated chitin. *Zeitschrift für Naturforschung. C*, v.57, p.957-959, 2002.

MORSCH, M.; GIRARDI, L.G.J.; CECHINEL FILHO, V.; MEYRE SILVA, C.; RODRIGUES, C.A. Separation of flavonoids from *Aleurites moluccana* leaves using chitosan modified with heptaldehyde. *Zeitschrift für Naturforschung. C*, v.59, p.649-652, 2004.

MORSCH, M.; GIRARDI, L.G.; CECHINEL FILHO, V.; MEYRE-SILVA, C.; RODRIGUES, C.A. The use of chitosan modified with glutaraldehyde and glyoxal as chromatographic support for the separation of flavonoids from *Aleurites moluccana* leaves. *Pharmazie*, v.61, p.670-672, 2006.

NIERO, R.; CECHINEL FILHO, V.; SOUZA, M.M.; MONTANARI, J.L.; YUNES, R.A.; DELLE MONACHE, F. Antinociceptive activity of niga-ichigoside F1 from *Rubus imperialis*. *Journal of Natural Products*, v.62, p.1145-1146, 1999.

NIERO, R.; KANEGUSUKU, M.; SOUZA, M.M.; YUNES, R.A.; CECHINEL FILHO, V. Antinociceptive action of extracts and fractions from *Rubus imperialis* (Rosaceae). *Thérapie*, v.57, p.242-245, 2002.

NOLDIN, V.F.; CECHINEL FILHO, V.; DELLE MONACHE, F.; BENASSI, J.C.; CHRISTIMANN, I.L.; PEDROSA, R.C.; YUNES, R.A. Composição química e atividades biológicas das folhas de *Cynara scolymus* L. (alcachofra) cultivada no Brasil. *Química Nova*, v.26, p.331-334, 2003.

NOLDIN, V.F.; ISAIAS, D.B.; CECHINEL FILHO, V. Gênero *Calophyllum*: importância química e farmacológica. *Química Nova*, v.29, p.549-554, 2006.

NOVAES, A.P.; ROSSI, C.; POFO, C.; PRETTI JÚNIOR, E.; OLIVEIRA, A.E.; SCHLEMPER, V.; NIERO, R.; CECHINEL FILHO, V.; BURGER, C. Preliminary evaluation of the hypoglycemic effect of some Brazilian medicinal plants. *Thérapie*, v.56, p.427-430, 2001.

PEDROSA, R.C.; MEYRE SILVA, C.; CECHINEL FILHO, V.; BENASSI, J.C.; OLIVIERA, L.F.S.; ZANCANARO, V.; DAL MAGRO, J.; YUNES, R.A. Hypolipidaemic activity of methanol



extract of *Aleurites moluccana*. *Phytotherapy Research*, v.16, p.765-768, 2002.

PRETTO, J.B.; CECHINEL FILHO, V.; NOLDIN, V.F.; SARTORI, M.R.K.; ISAIAS, D.E.B.; CRUZ, A.B. Antimicrobial activity of fractions and compounds from *Calophyllum brasiliense* (Clusiaceae/Guttiferae). *Zeitschrift für Naturforschung. C*, v.59, p.657-662, 2004.

RODRIGUES, C.; SAVI, A.O.; SCHLEMPER, V.; REYNAUD, F.; CECHINEL-FILHO, V. An improved extraction of marrubiin from *Marrubium vulgare*. *Chromatographia*, v.47, p.7-8, 1998.

SARTORI, M.R.K.; PRETTO, J.B.; CRUZ, A.B.; BRESCIANI, L.F.V.; YUNES, R.A.; ZACCHINO, S.A.; CECHINEL FILHO, V. Antifungal activity of fractions and two pure compounds of flowers from *Wedelia paludosa* (*Acmela brasiliensis*) (Asteraceae). *Pharmazie*, v.58, p.567-579, 2003.

SAVI, A.O.S.; BREVIGLIERI, E.; BELLA CRUZ, A.; YUNES, R.A.; CECHINEL FILHO, V. Antibacterial activity of *Bauhinia splendens* leaves (Leguminosae). *Revista de Biologia Tropical*, v. 44/45, p.601-603, 1996/1997.

SCHLEMPER, V.; RIBAS, A.; NICOLAU, M.; CECHINEL-FILHO, V. Antiespasmotic effects of hydroalcoholic extract of *Marrubium vulgare* on isolated tissues. *Phytomedicine*, v.7, p.103-107, 1996.

SORTINO M, CECHINEL FILHO V, CORRÊA R, ZACCHINO S. N-Phenyl and N-phenylalkyl-maleimides acting against *Candida* spp.: time-to-kill, stability, interaction

with maleamic acids. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, v.16, p.560-568, 2008.

SOUZA, M. M.; DE JESUS, R. A. P.; CECHINEL-FILHO, V.; SCHLEMPER, V. Analgesic profile of hydroalcoholic extract obtained from *Marrubium vulgare*. *Phytomedicine*, v.5, p.211-216, 1998.

STULZER, H.K.; TAGLIARI, M.P.; ZAMPIROLO, J.A.; CECHINEL FILHO, V.; SCHLEMPER, V. Antioedematogenic effect of marrubiin obtained from *Marrubium vulgare*. *Journal of Ethnopharmacology*, v.108, p.379-84, 2006.

ROSA, P.W. Perfil Fitoquímico, Variação sazonal e Atividade Biológica de *Epidendrum mosenii*. Dissertação de Mestrado, UNIVALI, Itajaí, SC, 2006.

ROSA PW, MACHADO MDA S, DE CAMPOS-BUZZI F, NIERO R, DELLE MONACHE F, CECHINEL FILHO V. Seasonal and biological variations of *Epidendrum mosenii*: quantification of 24-methylenecycloartanol using gas chromatography. *Natural Product Research*, v.21, p.975-981, 2007.

TEMPESTA, M.S.; CORLEY, D.G.; BEUTLER, J.A.; METRAL, C.J.; YUNES, R.A.; GIACOMOZZI, C.A.; CALIXTO J.B. Phyllanthimide, a new alkaloid from *Phyllanthus sello-wianus*. *Journal of Natural Products*, v.3, p.617-8, 1988.

WILLAIN FILHO, A.; BREVIGLIERI, E.; CECHINEL FILHO, V.; SANTOS, A.R. Antinociceptive effect of the hydroalcoholic extract of *Bauhinia splendens* stems in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.49, p.823-827, 1997.