



REVISÃO DAS PROPRIEDADES DA *CHELIDONIUM MAJUS* L. (*Papaveraceae*) PLANTA EXISTENTE NAS ILHAS DOS AÇORES

por

MARIA LEONOR PAVÃO SEQUEIRA DE MEDEIROS *

SUMÁRIO

Estrutura química dos alcalóides do látex da *Chelidonium majus* L., planta medicinal existente nas Ilhas dos Açores. Propriedades farmacológicas. Efeitos fungistático, antivírico, bacteriostático, de inibição e de deformação de protozoários, anti-tumoral, anti-inflamatório e de inibição enzimática.

ABSTRACT

The chemical structures of the latex alkaloids of *Chelidonium majus* L., a medical plant growing in Açores, are shown. Survey on their pharmacological properties, antiphage, protozoa inhibitory, anti-tumoral, antiinflammatory and enzyme inhibitory activities.

* Laboratório de Ecologia Aplicada, Departamento de Biologia, Universidade dos Açores, 9500 Ponta Delgada, Portugal.

Chelidonium majus, L. (vulgarmente conhecida nos Açores por Celidónia ou Erva das verrugas e que melhor se chamaria Quelidónia) é uma Papaverácea que grassa espontaneamente nas Ilhas dos Açores, aparecendo em muros, terrenos pedregosos e incultos. Os efeitos antisséptico, cicatrizante e de remoção de verrugas do seu látex são, de há muito, conhecidos e utilizados pelo povo das nossas Ilhas.

Com o objectivo de verificar os efeitos antissépticos, experimentámos *in vitro* a acção do referido látex sobre culturas de *Staphylococcus*, desenvolvidas a partir de um inóculo de pus de uma pequena lesão cutânea, e sobre culturas puras de *Bacillus subtilis*, havendo indícios de um efeito bacteriostático superior ao da tetraciclina e do cloranfenicol contidos em «sensitivity disks», Difco.

Estes resultados animaram-nos a efectuar uma investigação bibliográfica sobre a *Chelidonium majus* que, no essencial, apresentamos nesta revisão sobre as suas propriedades.

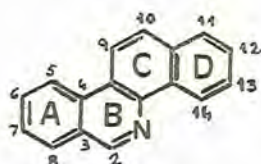
A utilização da *Chelidonium* como planta medicinal, faz-se desde tempos imemoriais em toda a Europa, certas regiões da Ásia e América do Norte. As suas propriedades médicas são actualmente atribuídas às propriedades químicas e farmacológicas dos alcalóides do seu látex, os quais são já conhecidos. Estes, em número bastante elevado (27, até ao momento actual), têm sido isolados a partir da raiz, caule, folhas e frutos. Diferem, na sua identidade e, sobretudo, na proporção relativa, com o clima, época do ano, estado vegetativo e órgão da Quelidónia [1, 2].

Sob o ponto de vista químico, podem considerar-se, fundamentalmente, 3 grupos de alcalóides:

GRUPO I — Alcalóides derivados da fenantridina

Derivam do sistema tetracíclico da benzo[C]fenantridina (Est. I), no qual os núcleos terminais A e D são completamente aromáticos, possuindo cada um, pelo menos, dois grupos

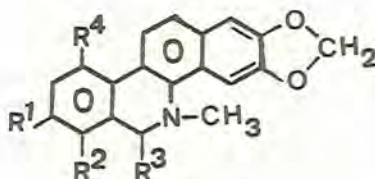
alcóxi; os núcleos centrais B e C podem ser aromáticos ou reduzidos, possuindo, no último caso, um grupo hidroxilo no anel C; o azoto apresenta, com uma única exceção (16) um grupo metilo.



Estrutura I

Constituem este grupo :

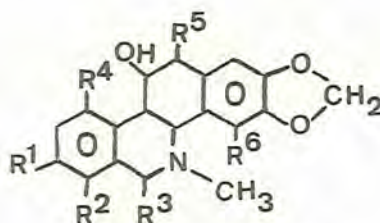
- os sais quaternários (Est. I_A) sanguinarina (1) [3], quelitrina (2) [3], quelirrubina (1) [3] e quelilutina (4) [3].



Estrutura I_A

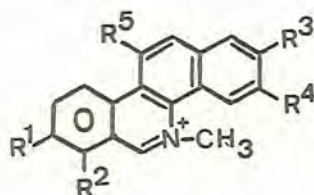
- 1 — $R^1 + R^2 = R^3 + R^4 = OCH_2O, L^5 = H$
- 2 — $R^1 = R^2 = OCH_3, R^3 + R^4 = OCH_2O, R^5 = H$
- 3 — $R^1 + R^2 = R^3 + R^4 = OCH_2O, R^5 = OCH_3$
- 4 — $R^1 = R^2 = R^5 = OCH_3, R^3 + R^4 = OCH_2O$

- as bases terciárias com o anel C reduzido (Est. tipo I_B) quelidonina (5) [4], α — homoquelidonina (6) [5, 6], metoxiquelidonina (7) [6], oxiquelidonina (8) [6], quelamina (9) [7] e quelamidina (10) [7],

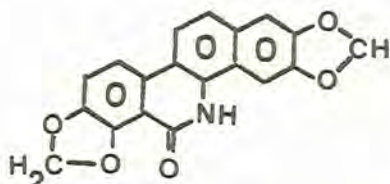
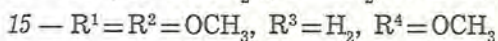
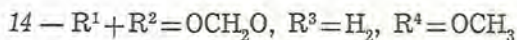
Estrutura I_B

- 5 — $R^1 + R^2 = OCH_2$, $R^3 = R^5 = H_2$, $R^4 = R^6 = H$
 6 — $R^1 = R^2 = OCH_3$, $R^3 = R^5 = H_2$, $R^4 = R^6 = H$
 7 — $R^1 + R^2 = OCH_2O$, $R^3 = R^5 = H_2$, $R^4 = H$, $R^6 = OCH_3$
 8 — $R^1 + R^2 = OCH_2O$, $R^3 = O$, $R^4 = R^5 = R^6 = H$
 9 — $R^1 + R^2 = OCH_2O$, $R^3 = H_2$, $R^4 = R^6 = H$, $R^5 = OH$
 10 — $R^1 + R^2 = OCH_3$, $R^3 = H_2$, $R^4 = R^6 = H$, $R^5 = OH$

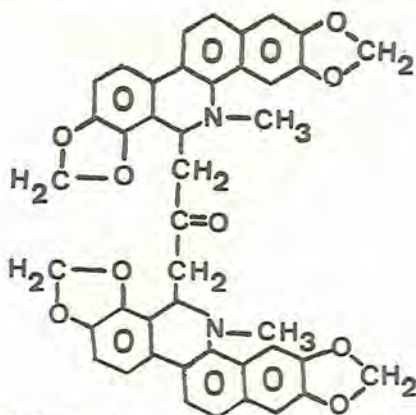
— as bases terciárias com anel C aromático (Est. tipo I_C)
 oxissanguinarina (11) [6], dihidrosanguinarina (12) [7],
 dihidroqueleritrina (13) [7], dihidroquelirrubina (14) [7],
 dihidroquelilutina (15) [7], N-demetil-9, 10-dihidrooxisan-
 guinarina (16) [7] e quelidemerina (ou *meso* — 1, 3 — bis
 (1-hidrosanguinaril) acetona) (17) [8].

Estrutura I_C

- 11 — $R^1 + R^2 = OCH_2O$, $R^3 = O$, $R^4 = H$
 12 — $R^1 + R^2 = OCH_2O$, $R^3 = H_2$, $R^4 = H$
 13 — $R^1 = R^2 = OCH_3$, $R^3 = H_2$, $R^4 = H$



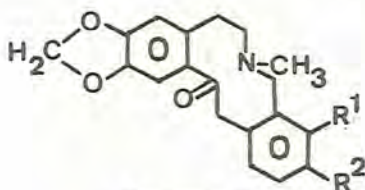
16 — N-demetil-9, 10-dihidrooxisanguinarina



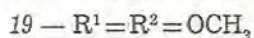
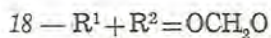
17 — Quelidemerina

GRUPO II — Alcalóides com núcleo de protopina (Est. do tipo II)

Fazem parte deste grupo a protopina (18) [9] e a alocriptopina (19) [9], anteriormente designada por β -homoquelidonina.

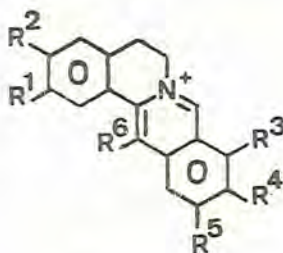


Estrutura II

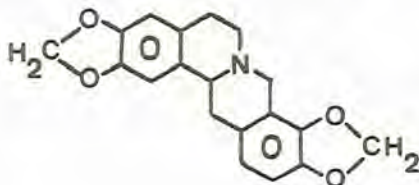
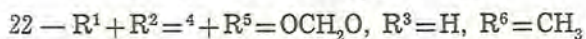
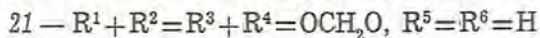
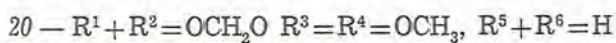


GRUPO III — *Alcalóides derivados da protoberberina* (Est. do tipo III)

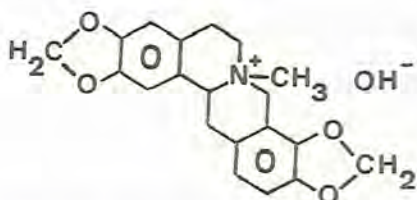
Constituem este grupo os alcalóides berberina (20) [10], coptisina (21) [1, 11], corisamina (22) [12], (—) — estilopina drocoptisina, respectivamente), (—) — α -estilopina metohidróxido e (—) — β -estilopina metohidróxido (24) [7].



Estrutura III



23 — Estilopina



24 — Estilopina-metohidróxido

Estruturalmente diferente dos alcalóides anteriores, faz ainda parte do látex da Quelidónia, a esparteína (25) [12].



25 — Esparteína

Os mais importantes, pela sua quantidade, são : quelidonina, alcalóide principal em todos os órgãos, mas que não existe nas sementes; a sanguinarina e a queleritrina, mais abundantes nos órgãos subterrâneos; a berberina, não habitual nas folhas e sementes, e a coptisina, presente em todos os órgãos [1].

Além dos alcalóides, foram isolados e identificados no seu látex o ácido quelidónico, o quelidoniol, flavonóides (rutina e quercitrina), colina e algumas aminas (metilamina, histamina e tiamina) [1].

Como referimos, atribuem-se a alguns alcalóides da *Chelidonium majus* propriedades fisiológicas e terapêuticas, havendo vários estudos publicados sobre as suas propriedades farmacodinâmicas. Estão neste caso, os seus efeitos antiespasmódicos [14] e hipnóticos [15]. Kelentey [16] descobriu o efeito adrenolítico e simpatolítico de uma combinação de quelidonina

e sanguinarina aplicadas sucessivamente por via intravenenosa em alguns animais. Wrocinsky [17], por seu turno, efectuou ensaios com a quelidonina, observando a sua ligeira mas persistente acção depressiva sobre a pressão sanguínea em gatos (sem qualquer efeito sobre a respiração), as suas propriedades analgésicas e o seu efeito em reacções alérgicas, evitando ou retardando o aparecimento de choques anafiláticos e histamínicos em cobaios.

Em 1971, Baumann [18] publicou os resultados dos seus ensaios clínicos sobre o efeito colagogo de uma suspensão do látex da *Chelidonium*, atribuindo-lhe, ao mesmo tempo, o aumento de secreção da amilase do suco pancreático.

Noutra linha de investigação, foram demonstrados os efeitos fungistáticos da queleritrina e sanguinarina sobre o *Phymatrichum omnivorum* [19, 20], exercendo o primeiro alcalóide um efeito especialmente acentuado sobre os fungos patogénicos *Epidermophyton Kajmann-Wolf-Priestley* e *Epidermophyton inquinale* [21].

Por outro lado, Bodalsky et al. [22] refere que os cloretos de sanguinarina e queleritrina inactivam directamente o efeito lítico dos fagos do tipo I_{017} e T_2 da E.Coli, bem como o seu efeito bacteriostático sobre a própria bactéria referida.

Bodalsky e Rzadkowska [23] referem igualmente o efeito de alguns alcalóides da *Chelidonium* nomeadamente da quelidonina, queleritrina e sobretudo da sanguinarina, sob a forma dos seus cloretos, sobre o desenvolvimento e deformação de certos protozoários, como os ciliados *Vorticella*, *Acineta*, *Euplotes*, *Amoeba limax* e *Trichomonas vaginalis*.

Gheorghiu et al. [24, 25] constataram a actividade antibacteriana da *Chelidonium* sobre germes patogénicos pertencentes aos géneros *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherischia*, *Klebsiella* e *Bordetella*.

Ainda sobre a mesma planta, há uma série de trabalhos, com uma certa controvérsia, sobre a eventual utilização da *Chelidonium* na terapêutica de tumores, quer benignos quer malignos. Na realidade, e apesar de já no fim do século passado

vários cientistas, sobretudo russos [26, 27, 28], terem relatado casos de aplicação da *Chelidonium* no tratamento de alguns câncros, o assunto só veio novamente à lume por volta dos anos 60, quando Aminev e Stoliarenko [29] publicaram os resultados da aplicação de uma infusão da planta, sob a forma de enema, no tratamento da polipose do cólon e Demchenko [30] utilizou um extracto alcoólico a 75 % para o tratamento local de verrugas, papilomas, condilomas e nódulos de mões em aleitamento. Assim, desencadeou-se uma série de estudos sobre as eventuais propriedades anti-tumorais e respectivos efeitos de toxicidade de alguns alcalóides do látex da *Chelidonium*. Sokoloff [31], nos seus ensaios com os tumores transplantados sarcoma 180 e sarcoma Erlich do rato, observou que as suspensões de quelidonina e protopina, administradas intraperitonealmente, tinham uma actividade oncostática pouco pronunciada, associada a uma toxicidade elevada na dose administrada. Kim et al. [1], por outro lado, concluíram que os alcalóides extraídos dos rizomas e raízes da *Chelidonium* e administrados por via intramuscular, não apresentavam actividade contra a leucémia L-1210 e o carcinosarcoma Walker 256 em ratos, enquanto que o mesmo extracto provocava citotoxicidade contra o carcinoma de Eagle 9KB da nasofaringe em culturas de tecidos. Ainda na mesma linha, Gheorghiu [32] concluiu da inactividade da queleritrina e berberina no sarcoma de Jensen, em ratos. Na realidade, embora alguns alcalóides da *Chelidonium* tenham uma actividade citostática apreciável (sobretudo, segundo Krahulková [33], as bases de protoberberina), pelos seus efeitos mitodepressivos acompanhados por anomalias nas várias fases da mitose [33, 34], a sua aplicação em terapêutica humana não parece viável, visto que apresentam um grau bastante elevado de toxicidade nas doses eficazes.

Foi também testada a actividade antiinflamatória [35] da fracção de alcalóides quaternários de benzofenantridina contendo sanguinarina e queleritrina, extraída das raízes da Quelidónia, por administração oral e subcutânea em ratos. Desses

estudos, bem como de outros feitos paralelamente sobre a actividade antimicrobiana e toxicidade da referida fracção de alcalóides, concluiu-se que esta poderá ser utilizada no tratamento de certos processos inflamatórios, com particular interesse em estomatologia.

Finalmente, trabalhos publicados recentemente, demonstram que alguns alcalóides da *Chelidonium majus* apresentam um efeito de inibição sobre a actividade de várias enzimas. Assim, a sanguinarina inibe *in vitro* a Na/K-ATPase cardíaca em cobaios [36, 37].

A mesma base e a queleritrina apresentam o mesmo efeito sobre as L-alanina e a L-aspartatoaminotransferases do rato [37]. Por outro lado, Ulrichová et al. [39, 40] observaram *in vitro* a inibição da colinesterase do cérebro do rato e da butirilcolinesterase do soro humano por algumas bases alcalóides de benzoferinantridina e protoberberina.

Em resumo, e como conclusão da investigação bibliográfica efectuada, podemos afirmar que os estudos sobre o látex da *Chelidonium majus* L. incidiram sobretudo, na química dos seus constituintes alcalóides e no eventual interesse médico, a vários níveis, das propriedades dos mesmos.

Contudo, parece-nos que a investigação extensa sobre a actividade enzimática e sobre o efeito em aspectos vários do metabolismo, nomeadamente numa variação possível do estado estacionário nos tecidos animais, é ainda uma área pouco explorada, que apresenta muito interesse, e que poderia ajudar a compreender melhor a acção do látex desta planta existente nas nossas Ilhas.

REFERÊNCIAS

- 1 — KIM, H. K. et al. (1969): *J. Pharm. Sci.*, 58 (3), 372-4.
- 2 — KUSTRAK, D., PETRICIC, J., KALODERA, Z. (1982): *Acta Pharm. Jugosl.*, 32, 225-230.
- 3 — SLAVIK, J., et al. (1968): *Collect Czech. Commun.*, 33 (5) 1619-23.
- 4 — CHEN, C. Y., MACLEAN, D. B. (1967): *Can J. Chem.*, 45 (23), 3001-4
- 5 — ŠANTAVY, F., et al. (1960): *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 25, 1344-50.
- 6 — MANSKE, R. H. F., α Naphthaprenan-thridine Alkaloids in: MANSKE, R. H. F., *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*, vol. 4, Academic Press, E. York (1954), 253-263.
- 7 — SLAVIK, J., SLAVÍKOVÁ, L. (1977): *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 42 (9), 2686-2693.
- 8 — TIN-WA, M., et al. (1972): *Llordia*, 35 (1), 87-9.
- 9 — SEDANE, E. (1965): *Anales Real Soc. Esapn. Fis. Quim., Ser. B*, 61 (5), 747-754.
- 10 — BATTERSBY, A. R., et al. (1975): *J. Chem. S. P.*, 12, 1140-1147.
- 11 — ULRICHOVÁ, J., et al. (193): *Planta Medica*, 48, 111-115.
- 12 — RAFFAUT, R. F.: *A Handbook of Alkaloids and Alkaloid-containing Plants*, John Wiley and Sons, N. York (1970).
- 13 — BATTERSBY, A. R. et al. (1979): *J. Chem. S. P.*, 1, 45-52.
- 14 — SEEL, H. (1939): *Hippocrates*, 10, 1281, apud AVENIR, R., PARIS, R. (1965): *Ann. Pharm. Franc.*, 23, 307-312.
- 15 — KREITMAIR, H. E. (1936): *Merck's Jahresber.*, 50, 102, apud LAVE NIR R., PARIS, R., *op. cit.*, *ibid.*

- 16 — KELENTEY, B. (1960): *Arzneimittel-Forsch.*, 10, 135-137.
- 17 — WROCINSKY, T. (1963): *Biul. Inst. Roslin Lecznichych*, 9 (3), 136-41.
- 18 — BAUMANN, J. C., HEINTZE, K., MUTH, H. W. (1971): *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)*, 21, 98-101.
- 19 — GREATHOUSE, RIGLER (1940): *Phytopathology*, 30, 475, *apud* TERNBAH, M. (1958): *Pharm. Weekblad*, 93, 155-159.
- 20 — MERCK'S JAHRESBER (1955/6) *apud* TERNBAH, M., *op. cit.*, *ibid.*
- 21 — FRENCEL, I., KOSCINSKI, R. (1960): *Dissertationes Pharm.*, 12, 7-10.
- 22 — BODALSKI, KANTOCH, M., RZADKOWSKA, H. (1957): *Dissertationes Pharm.*, 9, 273-86.
- 23 — BODALSKI, T., RZDKOWSKA, H. (1957): *Dissertationes Pharm.*, 9, 266-71.
- 24 — GHEORGHIU, A., IONESCO-MATIU, E., BOTEANU, S. (1969): *Comunicarile botanica*, 2, 62, *apud* GHEORGHIU, A., et al. (1970): *Farmacia (Bucharest)*, 18 (11), 671-81.
- 25 — GHEORGHIU, A., IONESCO-MATIU, E., BOTEANU, S. (1969): *Comunicarile botanica*, 12, 87, *apud* GEHORGHIU, A., et al., *op. cit.*, *ibid.*
- 26 — BOTKIN, E. S. (1896): *Bol. Gaz. Botkina*, 7, 1190, *apud* KIM, H. K., et al., *op. cit.*, *ibid.*
- 27 — IVANOFF, M. N. (1898): *Med. Obozr.*, 1, 317, *apud* KIM, H. K., et al., *op. cit.*, *ibid.*
- 28 — BEREZKINA, F. I. (1896): *Vrachebnoe Zap.*, 3, 195, *apud* KIM, H. K., et al, *op. cit.*, *ibid.*
- 29 — AMINEV, A. M., STOLIARENKO, A. I. (1960): *Vop. Onkol.*, 6 (8), 1-2, *apud* SOKOLOFF, B. (1968): *Oncology*, 22 (1), 49-60.
REVISÃO SOBRE AS PROPRIEDADES DA *CHELIDONIUM MAJUS*, L.
- 30 — DEMCHENKO, P. F. (1957): *Vrackebn. Delo*, 12, 1335-1338, *apud* SOKOLOFF, B., *op. cit.*, *ibid.*

- 31 — SOKOLOFF, B., *op. cit.*, *ibid.*
- 32 — GHEORGIOU, A., et al. *op. cit.*, *ibid.*
- 33 — KRAHULKOVÁ, A. (1979): *Biol. Plant.*, 21 (1), 15-21.
- 34 — BENTURA, M. L., ARROYO, J. J., MURCIA, C. R. (1970): *Genet. Iber.*, 22, 145-159.
- 35 — LENFELD, J, et al. (1981): *Planta Med.*, 43 (2), 161-165.
- 36 — COHEN, H. G., et al. (1978): *Biochem. Pharmac.*, 27, 2555, *apud* LENFELD, J., et al., *op cit.*, *ibid*
- 37 — SEIFEN, S., ADAMS, R. J., RIEMER, R. K. (1979) 60, 373, *apud* LENFELD, J., et al., *op. cit.*, *ibid.*
- 38 — WAOTEROVÁ, D., et al. (1981): *J. Med. Chem.*, 24 (9), 1100-1103.
- 39 — ULRICHOVÁ, J., et al. (1983): *Planta Med.*, 4, 111-115.
- 40 — ULRICHOVÁ, J., et al. (1983): *Planta Med.*, 4, 174-177.

