

Aqui tem Química. Parte IX. Os Alcaloides das Florestas

There is Chemistry Here: Part IX. Forest Alkaloids

Cristina Moll Hüther,^a Wilson C. Santos,^b Fernando de Carvalho da Silva,^c Luana da Silva Magalhães Forezi,^c Patricia Garcia Ferreira,^b Vitor Francisco Ferreira^{b,*}

^a Universidade Federal Fluminense, Escola de Engenharia, Departamento de Engenharia Agrícola e Meio Ambiente, CEP 24210-240, Niterói-RJ, Brasil

^b Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Programa de Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde, CEP 24241-000, Niterói-RJ, Brasil

^c Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil

*E-mail: vitorferreira@id.uff.br

Recebido: 20 de Janeiro de 2023

Aceito: 20 de Outubro de 2023

Publicado online: 4 de Dezembro de 2023

There is chemistry here is a series of articles that aims to show, in a didactic way, the importance of chemistry and its presence in all the materials and drugs we use on a daily basis. The most important natural products can only be obtained if forests are conserved. This essay is not a comprehensive treatise on alkaloid chemistry, as there are many textbooks detailing and updating this important class of natural products. However, it intends to give a diversified didactic, historical and biological perspective of a selected group of natural alkaloids and how they are used in the treatment of various diseases. Its main purpose is to demonstrate that many of the drugs that are on the market for the treatment of various diseases came from trees, shrubs and subshrubs of forests. This class of natural products has been treating human health for millennia and many of the alkaloids that were discovered in forests came from the knowledge accumulated in the traditional medicine of the different peoples of the world. In forest regions where there is no network of pharmacies, much less doctors, these plants and healers continue to be the only options for treating the health of these peoples. Destroying forests is one more step towards the extinction of biodiversity, excluding the possibility of discovering new natural bioactive substances and, consequently, the extinction of those people who depend so much on forests. Alkaloids represent a large amount of complex and very intriguing natural products, produced by metabolism, especially in the plant kingdom, but also occurring in the animal. Many of these organisms live in forest environments and are widespread in all environments. In view of the complex connections between the production of these metabolites by forest organisms, there is still a need for more research to explain the intersections between alkaloids and life, in the search for explanations of why these various chemical products have such a wide spectrum of activities. biological, as they are products involved in life processes and their diversity is similar to the diversity of life on earth.

Keywords: Alkaloids, metabolites, forests, there is Chemistry here, health, extinction of biodiversity.

A malária é a mais antiga e mortífera das doenças da humanidade. Durante milênios matou milhões de pessoas e continua afetando milhares de pessoas no mundo nos dias atuais. O Velho Mundo trouxe para o Novo Mundo (Américas) a desgraça da malária que dizimou a maioria da sua população indígena. No entanto, os índios sobreviventes do Novo Mundo forneceram o primeiro tratamento da malária. A casca das árvores quineiras (chincona), nativas das florestas andinas, que contém o alcaloide quinina”.

Ferreira, V.F.

1. As Florestas como Fontes de Produtos Naturais

As florestas foram e continuam sendo os pilares do desenvolvimento social e econômico da humanidade e estão fortemente inseridas no documento “Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS)” que foi subscrito por 193 países na Assembleia Geral da ONU: “Transformando Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável”. A saúde e o bem-estar universal da humanidade estão explicitados no ODS 3 e no ODS 15 está relacionado também com a conservação das florestas, de modo a proteger, recuperar e promover o uso sustentável dos ecossistemas terrestres, gerir de forma sustentável as florestas, combater a desertificação, deter e reverter a degradação da terra e deter a perda de biodiversidade, sendo

que ambos ODS caminham juntos, sendo fundamental para sobrevivência da humanidade.

As plantas e outros organismos das florestas só dependem dos seus próprios sistemas de defesa e imunológicos para combater os patógenos externos. Para tal, os vegetais produzem uma grande variedade de compostos orgânicos, que podem ter ou não função direta no seu crescimento e desenvolvimento. A síntese desses metabólitos especiais, são substâncias do metabolismo secundário, também conhecidas como produtos secundários ou produtos naturais com baixas massas moleculares que interagem com alvos celulares de animais ou microrganismos invasores. Estes metabólitos especiais interagem com alvos moleculares em tecidos e nas células dos invasores, sendo também muitas vezes dispersos por volatilização no ambiente. Eles são primordialmente encontrados em estruturas secretoras, como por exemplo, tricomas, hidatódios e idioblastos, e estão presentes em inúmeras substâncias produzidas pelas plantas. Algumas estruturas glandulares estão envolvidas na biossíntese de resinas, óleos essenciais e látex, porém a cutina, suberina e ceras também já fornecem proteção contra patógenos na superfície da planta, onde a suberina pode também apresentar uma proporção significativa de compostos fenólicos. Essas respostas de defesa dos vegetais, foram elucidadas por meio de técnicas moleculares modernas que apresentam expressão alterada dos metabólitos secundários, em que muitos dos produtos do metabolismo secundário apresentam além de defesa, como também servem de atrativos para reprodução e na competição planta-planta e nas simbioses plantas-micro-organismo, sendo essas respostas adquiridas ao longo da evolução dos vegetais.¹

Essa relação de metabólitos de plantas com células de micro-organismos e animais é a razão para os produtos naturais poderem ser usados em medicamentos e produtos agrícolas em benefício dos seres humanos. Portanto, não é surpresa que durante milênios as florestas foram as farmácias, que contêm as plantas medicinais, em que os povos tradicionais possuem o conhecimento até hoje para tratar as doenças que afetavam os homens e os animais.^{2,3} Os povos tradicionais, que estavam já intimamente relacionados com as florestas, como os curandeiros, pajés e xamãs já aplicavam a medicina tradicional, e eram as pessoas que conheciam as propriedades curativas das plantas medicinais. Eles também eram os responsáveis pela comunicação do que foi aprendido às novas gerações, haja vista que em muitas culturas não havia a forma de comunicação por escrita. Os curandeiros aprenderam por observação quais eram as plantas que apresentavam propriedade curativas. Eles também observavam que os valores terapêuticos das plantas medicinais deveriam estar associados de forma holística, ou seja, tratavam as doenças com chás de folhas e raízes e ao mesmo tempo utilizavam plantas que traziam valores nutritivos e mais sabor para os alimentos, pois a doença leva à fraqueza, então é preciso tratar os dois efeitos.

Dessa forma, a saúde dos seres humanos está inse-

paravelmente ligada a saúde dos sistemas ecológicos das florestas, bem como também às consequências da perda de biodiversidade, ou seja, a saúde do planeta depende da sustentabilidade de seus ecossistemas. O valor de uma floresta, vai muito mais além do que seu valor madeireiro, pois abrigam quantidades extraordinárias de biodiversidade, incluindo espécies raras e endêmicas,⁴ além disso, pode fornecer inúmeros proventos, sendo um deles, o potencial valor (social e econômico) de seus produtos para uso medicinal. Entretanto, o modelo atual do manejo de florestas está concentrado principalmente na maximização da extração da madeira e uso inadequado do solo, sendo que ambas as atividades apresentam consequências graves para o clima, pois estão envolvidos nos reguladores anormais dos padrões climáticos do planeta, prejudicando inclusive a saúde e o desenvolvimento sustentável, contudo, o uso racional e eficiente dos recursos auxilia no desenvolvimento sustentável sem afetar o Meio Ambiente.⁵

Florestas protegidas que não são exploradas são frequentemente escassas em regiões onde as florestas são manejadas para a produção de madeira.⁶ As paisagens florestais de produção, onde o principal objetivo de manejo é a produção de madeira, fibra, bioenergia e/ou produtos florestais não madeireiros (PFNM ou NWFPs do inglês), ocuparam em 2020 cerca de 31% da área florestal globalmente.⁷ Em contraste, apenas 11% da floresta foi destinada principalmente para a conservação da biodiversidade, com grande variabilidade regional.⁶

As florestas além de apresentarem uma biodiversidade de espécies também apresentam uma diversidade de produtos florestais bioativos, do metabolismo secundário, que apresentam bioatividades significativas.⁸ Os princípios ativos do metabolismo secundário das plantas, podem ser encontradas em inúmeros órgãos do vegetal, como nas folhas, galhos, raízes e cascas,⁹ sendo também encontrados em diversas espécies, que vão desde musgos,¹⁰ arbustos e árvores de diferentes portes. As árvores e arbustos das florestas são pródigas em produzir os produtos florestais não-madeireiros ou produtos florestais especiais, como terpenos, esteroides, alcaloides, lignanas e quinonas.

De forma geral, não são todas as plantas que biossintetizam os produtos naturais do metabolismo secundário, pois são altamente espécies-específicos¹¹ e em geral pertencem a uma das três classes de moléculas: terpenos, compostos fenólicos e compostos nitrogenados, sendo dentro dos compostos nitrogenados os alcaloides que constituem uma grande família com mais de 15.000 metabólitos, encontrados em, aproximadamente, 20% das espécies de plantas vasculares,¹ sendo que atualmente as plantas produtoras são reconhecidas e relacionadas pela sua quimiotaxonomia.¹² As substâncias produzidas podem ser distribuídas por toda estrutura a planta (tecidos vivos de crescimento ativo, células epidérmicas e hipodérmicas, bainhas vasculares e vasos laticíferos), mas a maior concentração dessas substâncias tende a ser em um determinado órgão,¹³ sendo que os níveis constitutivos de compostos secundários são mais elevados

em folhas jovens em desenvolvimento, por exemplo, do que em tecidos mais velhos.¹

A diversidade dos produtos do metabolismo secundário das plantas, que são produzidas vias biossintéticas especializadas, fornecem uma grande variedade de fármacos que estão disponíveis no arsenal farmacêutico. Contudo, há muito ainda a ser descoberto nas florestas, representa enormes valores sanitários e econômicos a partir de novas moléculas com potencial terapêutico. Ainda nos dias atuais as plantas medicinais, como fitomedicamentos representam uma grande fatia do mercado farmacêutico e estão incorporadas no sistema público de saúde. No Brasil, foi lançado em 2006 pelo Ministério da Saúde a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, que estabelece diretrizes e linhas prioritárias para o desenvolvimento de ações pelos diversos parceiros em torno de objetivos comuns voltados à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos em nosso país, ao desenvolvimento de tecnologias e inovações, assim como ao fortalecimento das cadeias e dos arranjos produtivos, ao uso sustentável da biodiversidade brasileira e ao desenvolvimento do Complexo Produtivo da Saúde.¹⁴ Atualmente já existem várias espécies vegetais que estão listadas na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), em que dentre os fitoterápicos há diversos tipos como: xaropes, óleos, florais, extratos, cremes, tinturas e cápsulas.¹⁵ Em alguns locais, como na África e nas Américas, o uso de plantas medicinais continua tendo papel central na atenção primária à saúde, pois algumas comunidades têm pouco ou nenhum acesso a medicamentos.¹⁶ Muitos dos compostos ou mesmo na forma de substância isolada, se tornaram medicamentos oriundos de plantas e muitos deles se tornaram inspiração para os fármacos sintéticos que estão no mercado.

2. Os Alcaloides

Dentre os produtos naturais biologicamente ativos produzidos nas florestas destacamos a grande e diversificada classe dos alcaloides vegetais, um dos maiores e mais diversificados grupo de produtos naturais.¹⁷ Esses produtos naturais são os compostos orgânicos nitrogenados (sais ou como N-óxidos) que apresentam uma ampla gama de atividades biológicas e muitos deles afetam especificamente a fisiologia do sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP) e em outros casos afetam o transporte de membrana, a síntese proteica ou a atividade de várias enzimas,¹⁸ sendo assim, têm importância clínica e farmacológica. Os alcaloides quase sempre têm atividade fisiofarmacológica em animais, embora alguns deles tenham efeitos tóxicos. No entanto, essa toxicidade não é absoluta e é dependente da espécie, de outros produtos químicos e da sua própria concentração. Por exemplo, a estricnina, a atropina e a coniína (venenos obtidos da cicuta, *Conium maculatum* L. (CM)), são alcaloides clássicos

utilizados como venenos. Entretanto, em doses mais baixas são farmacologicamente úteis. A morfina, a codeína e a escopolamina são alguns exemplos de alcaloides vegetais utilizados na medicina. Outros, como a cocaína, a nicotina e a cafeína apresentam um uso não-medicinal bastante difundido, como estimulantes ou sedativos.¹⁹

Muitas das plantas que foram usadas na medicina tradicional e que contém alcaloides continuam sendo usadas nos dias atuais pelos povos das florestas, ou sob a forma de produtos isolados. No entanto, os produtos químicos contidos nas plantas e responsáveis pelas atividades só foram isolados e caracterizados no início do século XIX. Entre as bioatividades dos alcaloides¹⁹ estão as atividades hipotensora, cardiotônica, hormonal, feromonal, aceleradora do crescimento, antimalárica, antitumoral, antiparasitária, sedativa, analgésica, antimicrobiana e anti-Alzheimer.^{20,21}

Os alcaloides representam uma classe única de produtos naturais que são produzidos por uma grande variedade de organismos, incluindo bactérias, fungos, plantas e animais. Nos vegetais, nem todos os alcaloides que ocorrem nas plantas são produzidos pela própria planta. Muitas gramíneas abrigam fungos endógenos simbiotes que crescem no apoplasto e sintetizam uma grande variedade de tipos diferentes de alcaloides.¹⁸ Esses produtos naturais apresentam múltiplas atividades biológicas e têm acompanhado a evolução humana através das suas presenças nas plantas medicinais. Os alcaloides sempre ocorrem em mistura de vários produtos minoritários da mesma classe que diferem em grupos funcionais. Adicionalmente, eles ocorrem em misturas com outros metabólitos especiais, como terpenoides e polifenóis principalmente em apocináceas, papaveráceas, papilionáceas, ranunculáceas e rubiáceas.²² O nome alcaloide foi cunhado por Meissner (Carl Friedrich Wilhelm Meissner, 1792-1853) com o significado “semelhantes aos álcalis” e esse nome foi dado para esses compostos porque álcali significa “base” e as aminas têm esse caráter “básico ou alcalino”. Como o nome sugere, muitos alcaloides de plantas são alcalinos, sendo encontrados no citosol (pH 7,2) ou no vacúolo (pH 5 a 6), o átomo de nitrogênio está protonado; em consequência, os alcaloides são carregados positivamente, sendo em geral solúveis em água.¹⁸ A maioria são substâncias cristalinas bem definidas que se combinam para formar sais com ácidos e muitos contêm oxigênio, além dos elementos carbono, hidrogênio e nitrogênio.

Dentro do universo dos produtos naturais, os alcaloides são de particular interesse, pois têm potencial de servir como fontes de produtos com atividades biológicas. No entanto, muitos alcaloides causam dependência física e psíquica (ex. opioide) levando à adicção e, portanto, medicamentos com base em certos alcaloides como princípio ativo são estritamente regulados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e só devem ser utilizados sob orientação médica. Da classe dos alcaloides ressaltam-se duas características importantes: amplo espectro de atividades farmacológicas e a variedade estrutural (Figura 1).

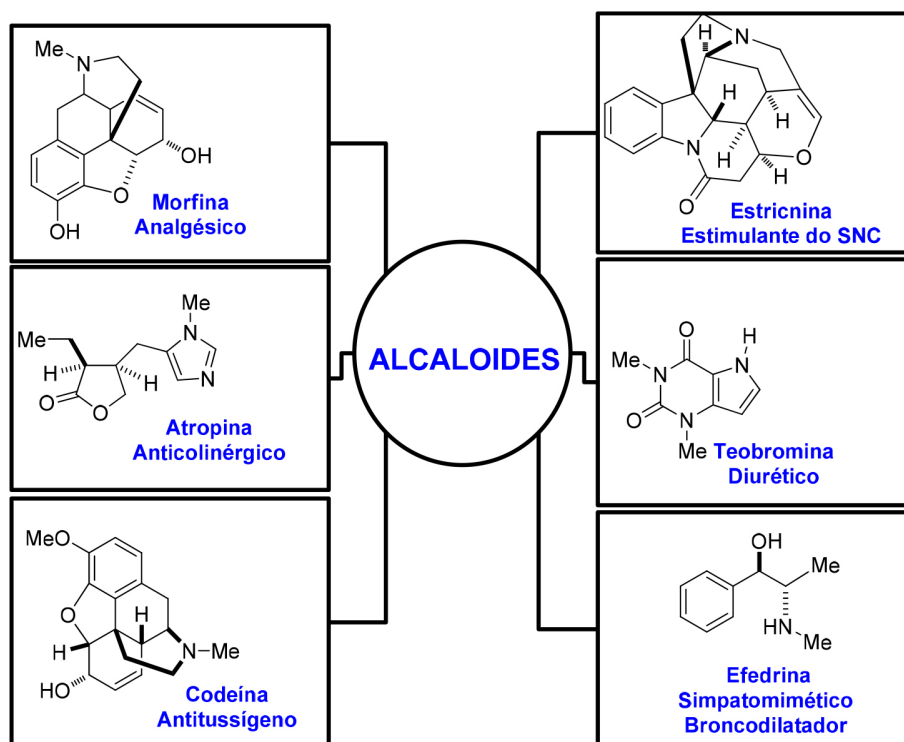


Figura 1. Atividades farmacológicas versus variedade estrutural de alguns alcaloides

2.1. Características dos alcaloides

Os alcaloides são produtos naturais que contêm em suas estruturas anéis heterocíclicos nitrogenados, mas existem algumas exceções. Tradicionalmente, quase todos apresentam algum tipo de atividade biológica e gosto amargo. A cafeína das sementes das plantas de *Coffea* sp. é talvez o alcaloide moderadamente amargo mais popular. Eles são geralmente sólidos (com exceção da nicotina que é um líquido marrom), não são voláteis, precipitam com metais pesados e em solução ácida. São encontrados principalmente em plantas, mas ocorrem nos cinco Reinos: Monera, Fungi, Protista, Plantae e Animalia. Suas estruturas químicas que podem variar de muito simples à complexa. Outra característica especial é que eles ocorrem em um número limitado de plantas na forma livre, sal e N-óxido, como por exemplo, a morfina que ocorre em apenas duas espécies (*Papaver somniferum* e *P. setigerum*).

Em termos de características químicas, representam as substâncias naturais heterocíclicas nitrogenadas mais abundantes derivadas biogeneticamente de aminoácidos. Uma das principais características dos alcaloides é a sua basicidade e, portanto, podem ser extraídos em meio ácido (ex. ácido clorídrico diluído, ácido pícrico, etc.), pois como são básicos são solúveis em ácido diluído e insolúveis em água, mas alguns não são nada básicos. Há exceções de alcaloides que não são básicos, como o caso da colchicina (*Colchicum autumnale*) usada como medicamento antiinflamatório no tratamento da gota, pois o nitrogênio na molécula está presente na forma de um grupo amida neutro e também nitrogênio em uma ligação peptídica.

Os alcaloides podem ser extraídos por precipitação das misturas brutas com ácido diluído e regenerados por um processo do tipo ácido-base conforme destacado na Figura 2 (não necessariamente R_3N são aminas terciárias, pois podem ser RNH_2). Eles também podem ser extraídos com solventes (álcool etílico, éter, clorofórmio, diclorometano ou tolueno) e, posteriormente, separados por diversas técnicas cromatográficas. É importante ressaltar que esse processo extrai todos os alcaloides como uma mistura e, portanto, são necessárias outras técnicas, como cristalização e cromatografia para o seu isolamento na forma pura. Há também métodos combinados que são bastante eficientes, como a extração com o ultrassom associado com surfactantes, que reduzem a quantidade de solventes agressivos ao ambiente e o tempo de extração dos alcaloides.²³

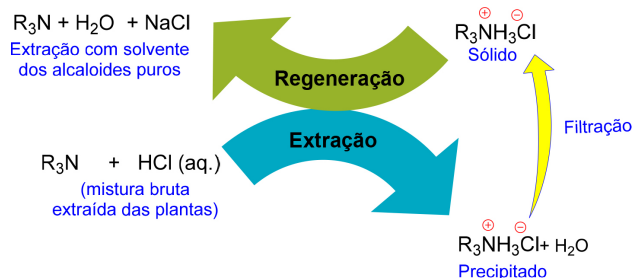


Figura 2. Resumo do método de extração ácido-base dos alcaloides

Alguns alcaloides são coloridos e, portanto, podem ser facilmente visualizados durante os processos de separação cromatográficos. Porém, para detecção ou isolamento dos

dos alcaloides, o material vegetal seco e moído é submetido a uma extração utilizando um extrator do tipo Soxhlet usando com metanol (ou acetato de etila) e, então, o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido com HCl (0,02 M) e os constituintes lipofílicos são removidos por lavagem com éter de petróleo. Os alcaloides são precipitados com o reagente de Mayer e o sólido lavado com água. O material sólido é dissolvido em 20 mL na mistura acetona:metanol:água (6:2:1, v/v/v). A solução contendo os alcaloides na forma livre é passada numa coluna de Amberlite IRA400 ou IRA401 para converter em sais de hidrocloreto.^{29,30}

2.1.3. Reagente de Bouchardat/Wagner

Esse reagente foi introduzido por Apollinaire Bouchardat (1806-1886) um farmacêutico e higienista francês e Wagner.³¹ Esse reativo (KI_3) é preparado com a dissolução de iodo (13 g) e em solução aquosa 1 mol L^{-1} de iodeto de potássio aquoso. Quando algumas gotas do extrato bruto da planta contendo alcaloides são reagidas com o Reagente de Wagner forma-se um precipitado marrom-avermelhado pesado ou amarelado. O átomo de nitrogênio do alcaloide forma um sal de potássio (R_4NK)⁺ tendo como contra-íon (I_3)⁻.³²⁻³⁴

2.1.4. Reagente de Hager

Esse reagente consiste numa solução saturada de ácido pícrico. Quando o extrato bruto da planta é tratado com algumas gotas do Reagente de Hager ele indicará a presença de alcaloides através da formação de um precipitado amarelo do sal de picrato.³⁵ Como alternativa pode-se reagir os extratos brutos com ácido picrolônico formando sais insolúveis que precipitam (Figura 4).

3. Considerações Gerais - Alcaloides

A classe dos alcaloides naturais é considerada abundante em relação ao metabolismo secundário (ou acessório) de diversos organismos, pois são produzidos por inúmeros seres vivos que vivem em diferentes habitats, como micro-organismos; organismos marinhos como algas, dinoflagelados; peixe baiacu; animais terrestres, como insetos, salamandras e sapos.³⁶ Contudo, a maior quantidade e diversificação dos alcaloides ocorre nas plantas vasculares. Inicialmente se sugeriu que eles eram produtos residuais das plantas, mas

agora as evidências sugerem que eles desempenham alguma função biológica importante nas plantas.³⁷ Principalmente para atuar como compostos de defesa em plantas, sendo eficientes contra patógenos e predadores devido a sua toxicidade. A rápida percepção de agressores e condições ambientais desfavoráveis, seguida de uma transdução de sinal eficiente e específica para desencadear o acúmulo de alcaloides, são etapas fundamentais para o sucesso da proteção das plantas. Os efeitos tóxicos, em geral, dependem de dosagem específica, tempo de exposição e características individuais, como sensibilidade, local de ação e estágio de desenvolvimento. Às vezes, efeitos de toxicidade podem ser prejudiciais e benéficos, dependendo do contexto ecológico ou farmacológico. Diferentes estratégias são usadas para estudar o metabolismo e acúmulo de alcaloides,³⁸ pois muito ainda há o que se elucidar em relação às questões de crescimento e desenvolvimento das plantas frente a alterações abióticas e sua relação com a produção desses compostos e sua relação com metabolismo primário das plantas. Alguns desses compostos são biossintetizados para agirem como sinalizadores para atrair polinizadores ou animais dispersores de sementes.

O fato é que muito alcaloides são importantes para as plantas, peixes, pássaros e mamíferos e podem ser usados em quantidades terapêuticas pelos humanos para muitas aplicações em medicamentos contra diversas doenças. Assim, conforme abordado anteriormente, a capacidade de produzir alcaloides não é restrita ao reino vegetal e não são raras as suas ocorrências no reino animal (Figura 5),³⁹ sendo muitas vezes utilizados como defesa química e feromônios de marcação de território. Para exemplificar as diversas classes de alcaloides encontradas em animais marinhos,⁴⁰ temos a isoquinolinequinone⁴¹ mansouramicina A⁴² e o alcaloide alquilpiridínico ikimina B⁴³ obtido de uma esponja marinha⁴⁴ que apresentou atividade contra a célula tumoral KB.⁴⁵ Há muitos outros em insetos e também no vertebrado salamandra que apresenta um arsenal tóxico, como a samandarina.⁴⁶

4. O Colonizador Espanhol Capitão Francisco de Orellana

Os colonizadores quando invadiram as Américas encontraram florestas intactas habitadas por diversos povos milenares e que tinham grande conhecimento das plantas,

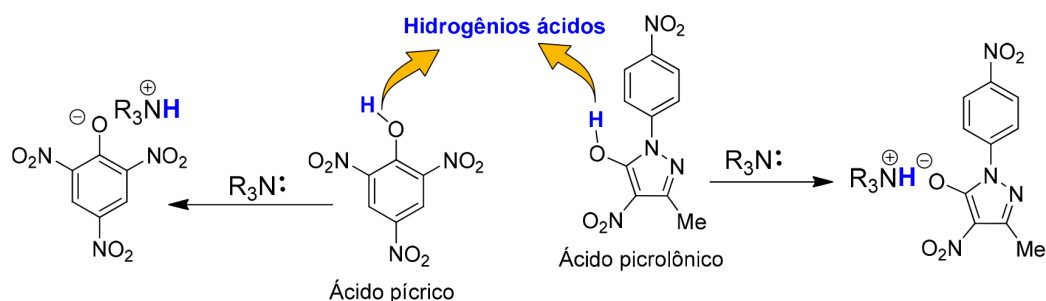


Figura 4. Reações com ácidos pícrico e picrolônico

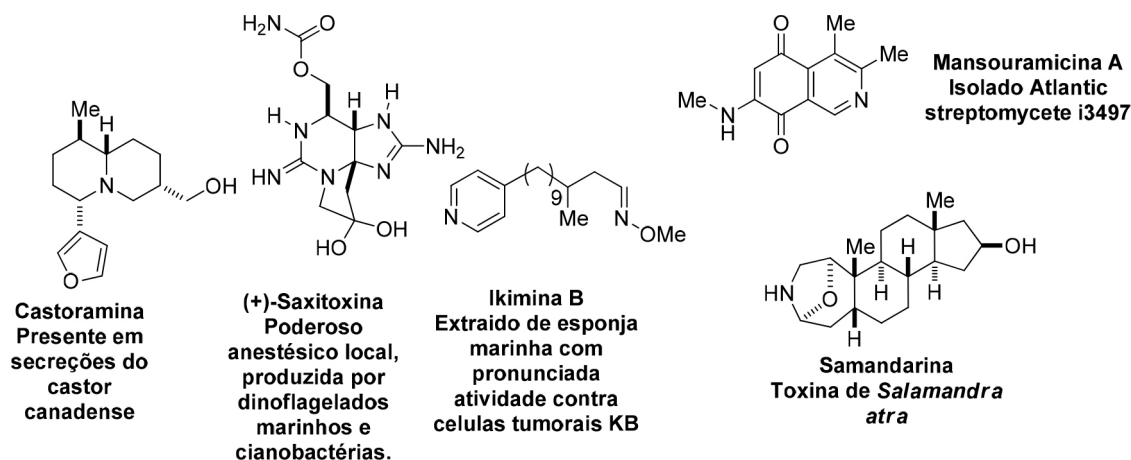


Figura 5. Exemplos de alcaloides no reino animal

insetos e animais. Como pensaram ter chegado às Índias, chamaram essas milhões de pessoas de “Índios” que eram exímios caçadores e coletores. Darcy Ribeiro relata que “É de todo provável que alcançasse, ou pouco excedesse, a 5 milhões o total da população indígena brasileira quando da invasão”.⁴⁷ E também foi o primeiro contato dos invasores com os alcaloides. Cabe ressaltar que o uso do termo “índio”, não é adequado nos dias atuais. O mais recomendado é indígena ou povos originários.

O colonizador espanhol Capitão Francisco de Orellana iniciou uma expedição exploratória descendo o Rio Amazonas com aproximadamente 57 homens. Seu objetivo era descobrir a terra onde se dizia que havia canela. Frei Gaspar Carvajal que foi companheiro de Orellana em toda essa épica descida do Rio Amazonas, relata que seu barco foi atingido duas vezes pelas setas dos indígenas, em uma das quais o Capitão veio a perder um olho. Há vários relatos sobre essa épica jornada do século XVI, inclusive o próprio diário do capitão. Porém, o Frei Gaspar Carvajal em seu relato descreveu toda jornada e destacou a seguinte situação: “Aqui se defenderam os índios e lutaram durante meia hora, tão bem e com tanta coragem, que antes que pudéssemos saltar em terra mataram dentro do bergantim grande um companheiro, que se chamava Antonio de Carranza, natural de Burgos. Nessa aldeia empregavam os índios alguma erva venenosa, pelo que se conheceu na ferida do nosso companheiro, que ao cabo de 24 horas deu a alma a Deus”.⁴⁸

Ele estava se referindo ao que atualmente conhecemos como *curare* (veneno) utilizado nas flechas e zarabatanas dos índios, que era obtido das sementes, folhas, casca e caule de plantas amazônicas do gênero *Strychnos* da família Loganiáceas (*Strychnos toxifera*, nome vulgar curare, curari, ourari, woorari, worali, urariwoorari) e do gênero *Chondrodendron*. A principal espécie do gênero *Chondrodendron* e da família Menispermaceae é o *Chondrodendron tomentosum*. Uma trepadeira com os nomes vulgares pareira-brava, pareira, uva-da-serra, uva-do-mato. Essa trepadeira é nativa do Brasil, Bolívia, Peru, Guiana, Equador, Panamá e Colômbia. Somente no século XX com o avanço das técnicas cromatográficas e espectroscópicas, é que se determinou a estrutura do curare usado e descobriu-se que se trata de um alcaloide chamado de d-tubocurarina ou tubocurarina ou curarina (Figura 6).^{49,50} Esse veneno tem um longo processo de preparação que envolve o cozimento por 3 dias para fazer um xarope da raiz, talo e botões que ao secar ao sol forma uma pasta que é guardada em cabaças, cuias ou porongos (fruto) ou no colmo (caule) do bambu.⁵¹

5. A Floresta como Farmácia Viva

O termo “Farmácia Viva” não é novo, pois foi instituída pelo Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde, mediante a Portaria MS/GM nº 886/2010 e este se

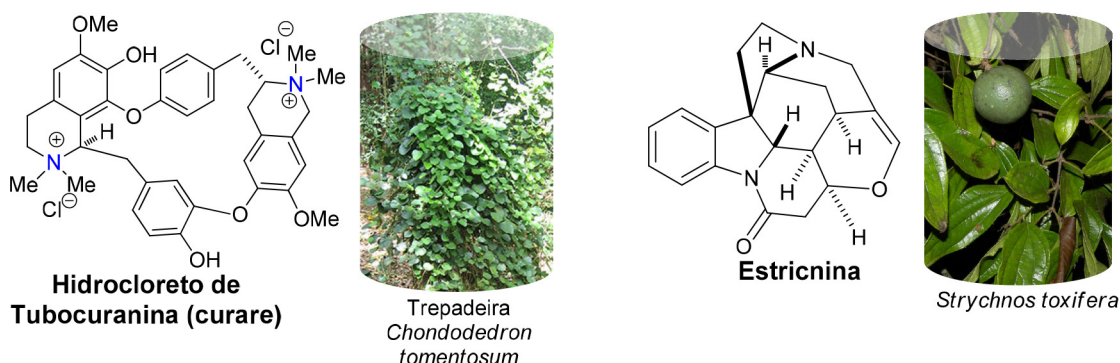


Figura 6. Alcaloides oriundos das espécies *Chondrodendron tomentosum* e *Strychnos toxifera*

baseou no projeto do Prof. Francisco José de Abreu Matos (1924-2008) da Universidade Federal do Ceará.⁵² A ideia consiste no cultivo e beneficiamento de plantas medicinais das florestas sendo adaptadas para cultivo, evitando assim sua extração no seu habitat natural. A farmácia viva ou farmácia da natureza é a extrapolação para uma floresta viva que pode fornecer uma miríade de medicamentos. Muitos ainda serão descobertos se as florestas tiverem suas biodiversidades conservadas.

A criatividade e as oportunidades dos cientistas proporcionam transferir os conhecimentos em produtos úteis para os seres humanos. Por exemplo, d-tubocurarina (curare), usado em flechas e zarabatanas, tem muitos efeitos farmacológicos como o de bloquear o sinal proveniente dos nervos para a fibra muscular combinando-se competitivamente com os receptores colinérgicos nicotínicos. Esse conhecimento se tornou útil para cirurgias, pois causa o relaxamento muscular sendo útil também para prevenir as convulsões causadas pelo envenenamento por estricnina. A d-tubocurarina também têm efeito de retardar o tempo de coagulação e o tempo de protrombina do sangue humano.⁵³ Cabe ressaltar que o termo curare é um termo geral para venenos que são utilizados por diversos povos nativos das Américas nas flechas de zarabatana e arco, principalmente para a caça.

6. Morfina: O Primeiro Alcaloide Isolado

A classe dos alcaloides compreende princípios ativos de muitas plantas com variadas estruturas e atividades biológicas, porém como eram isolados das plantas na forma de extratos brutos, contêm uma mistura complexa e variável de produtos químicos. A quantidades dos princípios ativos variam ao longo do ciclo de vida da planta, sendo influenciadas pelas mudanças nas condições climáticas, época de colheita, a adequação do processo de secagem, a natureza e a duração do armazenamento da planta. Dependendo da planta eles podem ser encontrados nas folhas, frutos, sementes, raiz ou casca, sendo normalmente são isolados como mistura bruta de produtos e, conseqüentemente, têm a possibilidade de causarem efeitos colaterais indesejados. Assim, o isolamento e a identificação dos produtos ativos é a forma mais eficiente de minimizar o problema dos efeitos colaterais.

Os produtos naturais desta classe talvez sejam o grupo de produtos naturais que apresentam a maior diversidade de atividades biológicas. Por exemplo, a morfina e a heroína e seus derivados sintéticos, apresentam grande utilidade como potentes analgésicos e são largamente consumidos como entorpecentes. O desafio e oportunidade da época era saber que tipo de compostos conferia a atividade sedativa da planta e se havia como identificar os produtos vegetais brutos adulterados.

O primeiro alcaloide a ser isolado foi a morfina em 1806 da flor do ópio (*Papaver somniferum*) pelo farmacêutico

alemão Friedrich W. Sertürner (1783-1841). A morfina e seus derivados continuam até os dias atuais na clínica médica aliviando as dores de seres humanos e animais. Outro grande desafio e oportunidade para a época era descobrir qual ou quais compostos que havia na casca da quina, que eram usados há centenas de anos usado para curar a malária - esta que era a doença infecciosa humana mais antiga e mais mortal, mas que continua moderna e endêmica em muitos países, causando diversas mortes. O uso da casca da quina (gênero *Cinchona*) foi o primeiro tratamento quimioterápico de sucesso contra a malária e data de aproximadamente 400 anos atrás.

O tratamento da malária consistia no uso da casca de uma árvore sul-americana conhecida pelos indígenas e chamada Quina ou Chichona. Esse tratamento foi entronizado na Europa por meio de missionários jesuítas que obtiveram tal conhecimento etnobotânico e etno farmacológico. Assim que voltaram, os europeus espalharam o conhecimento de como os nativos, incas da região do Peru, tratavam seus pacientes com malária usando a casca dessa árvore. Não demorou muito para que o remédio fosse popularmente conhecido como pó jesuíta.^{54,55} A infecção por malária afetou a humanidade por milhares de anos, até que a ciência desvendou a transmissão e o ciclo dos parasitas *Plasmodium* spp. que afetam os serem os humanos. Nesse período os cientistas também descobriram outras substâncias de plantas nas florestas que contribuem para a mitigação da infecção e além disso, que é necessário haver o mosquito transmissor (fêmea infectada do mosquito *Anopheles*).

Sobre o mosquito, considerado o maior predador da humanidade, Winegard relata que “A referência mais antiga a uma doença transmitida por mosquitos remonta 3200 anos a.C. em tabuletas sumérias, descobertas no “berço da civilização” entre os rios Tigres e Eufrates, na antiga Mesopotâmia, que descrevem claramente febres maláricas atribuídas a Negal, o Deus Babilônio do mundo inferior, representado como um inseto que lembra um mosquito”.⁵⁶

Até o início do século 19 nenhum alcaloide havia sido isolado, mas em meados do século 20 já havia cerca de 1000 alcaloides isolados como compostos puros ou como misturas.⁵⁷ Em 1811 o médico português Bernardo Antonio Gomes (1768-1823) isolou um composto da variedade cinzenta da casca da quina e o chamou de cinchonina. Em 1920, o químico e os farmacêuticos francês Pierre-Joseph Pelletier⁵⁸ (1788-1842) e Joseph Bienaimé Caventou (1795-1887),⁵⁹ dois cientistas especializados no isolamento de alcaloides, descobriram que o composto de Bernardo Antonio Gomes era na verdade uma mistura de duas moléculas: quinina e cinchonina (Figura 7) e que a quinina era a substância mais ativa contra o protozoário da malária.^{60,61} Ele isolou vários outros alcaloides, como a quinina, a cinchonina, a estricnina, a colquicina e a veratrina.^{62,63}

Após essa descoberta dos alcaloides presentes no gênero *Cinchona*, a comercialização era do pó feito com as cascas das árvores, porém com o tempo passou a ter

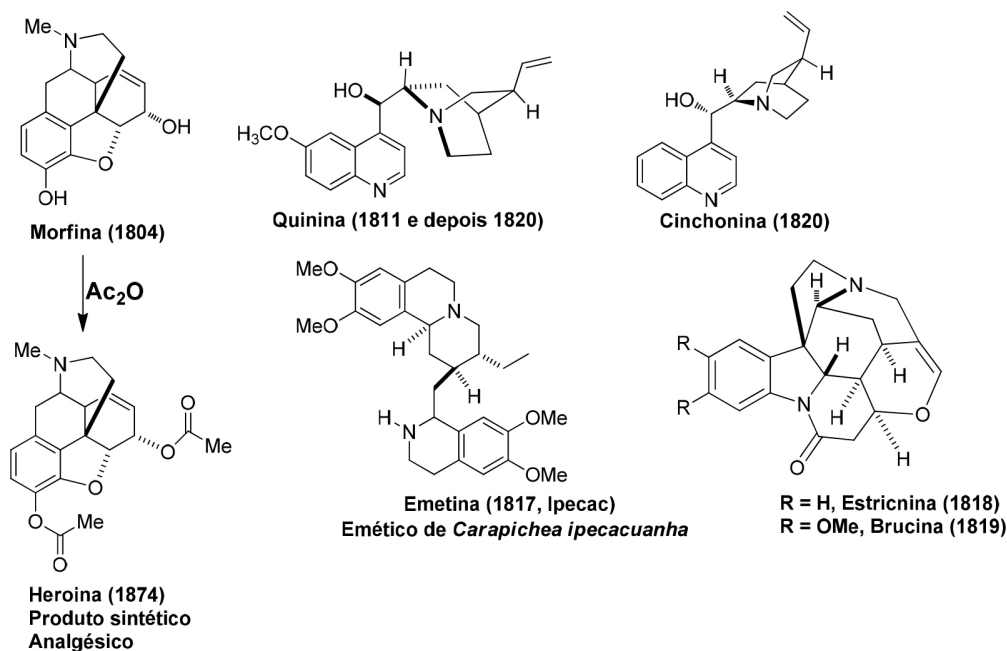


Figura 7. Os primeiros alcaloides extraídos de plantas das florestas

um composto ativo isolado, mas somente em 1887 é que a quinina foi produzida sob a forma de um sal sulfato de quinina. A extração dessa substância não é um processo rápido, mas continua sendo realizado e comercializado até os dias atuais. As cinchonas continuam a ser a única fonte economicamente prática de obtenção da quinina e diversas companhias farmacêuticas que fabricam esse medicamento. Esses produtos naturais salvaram, e continuam salvando, vidas e aliviando as condições de saúde de muitas pessoas. Assim, em menos de 20 anos foram isolados diversos alcaloides (Figura 7).

7. Nomenclatura

A nomenclatura dos alcaloides segue as regras da IUPAC (sigla inglesa para União Internacional de Química Pura e Aplicada), que são nomes complicados. O mais tradicional são os nomes triviais com os quais são conhecidos no mercado e entre os profissionais das áreas médicas. Mesmo nesta nomenclatura trivial existe uma coerência de terminação, pois a maioria dos nomes termina em “ina”, como na cocaína, quinina, morfina, etc. Esta terminação “ina” é derivada da função amina, mas além disso há uma associação com o gênero ou espécie da planta de onde os alcaloides foram isolados (Figura 8), tal como a pilocarpina (de *Pilocarpus jaborandi*), a nicotina (*Nicotiana tabacum*), harmanina (*Peganum harmala*), vincamina (*Vinca minor* e *Vinca erecta*), atropina (*Atropa belladonna*), cocaína (*Erythroxylon coca*), etc. Porém, diversos outros alcaloides têm seus nomes baseados nos seus efeitos fisiológicos, como ocorre no caso da emetina (um emético de *Cephaelis ipecacuanha*, que atualmente é classificada e denominada de *Carapichea ipecacuanha*) e da morfina, isolado da flor

da papoula (*Papaver somniferum*), e seu nome vem de Morfeu, deus dos sonhos, pois é um sonífero. Também há os alcaloides em homenagem aos cientistas que isolaram o alcaloide, por exemplo, as peletierinas foram nomeadas em honra de Pierre-Joseph Pelletier.

A classe dos alcaloides é muito diversificada ocorrendo desde micro-organismos, peixes, anfíbios, insetos, plantas, dentre outros organismos, portanto, não há como colocá-los num único tipo de classificação. O único caráter que provavelmente distingue todos os alcaloides é que eles possuem nitrogênio, mas podem ser classificados usando outras particularidades, como estrutura química esqueleto carbônico ou heterocíclico considerando o arcabouço principal C-N, fontes naturais, origem quimiotaxonômica ou suas rotas biossintéticas.⁶⁴ Basicamente eles contêm carbono, hidrogênio e nitrogênio, mas podem conter enxofre e raramente cloro, bromo⁶⁵ ou fósforo. Numa classificação em termos de características gerais eles podem ser classificados em: verdadeiros, proto-alcaloides e pseudo-alcaloides (Figuras 9 e 10).^{66,67}

Características dos Alcaloides Verdadeiros

- efeitos biológicos e tóxicos variados;
- a maioria apresenta características básicas;
- contém nitrogênio em anel heterocíclico (exceto a colchicina e o ácido aristolóquico);
- biossintetizados a partir de aminoácidos;
- distribuição taxonômica limitada.

Características dos Proto-Alcaloides

- São aminas simples no qual o nitrogênio não está em anel heterocíclico. Nosso organismo produz diversos dos proto-alcaloides ou aminas biogênicas, como por exemplo L-DOPA (3,4-diidroxifenilalanina), adrenalina

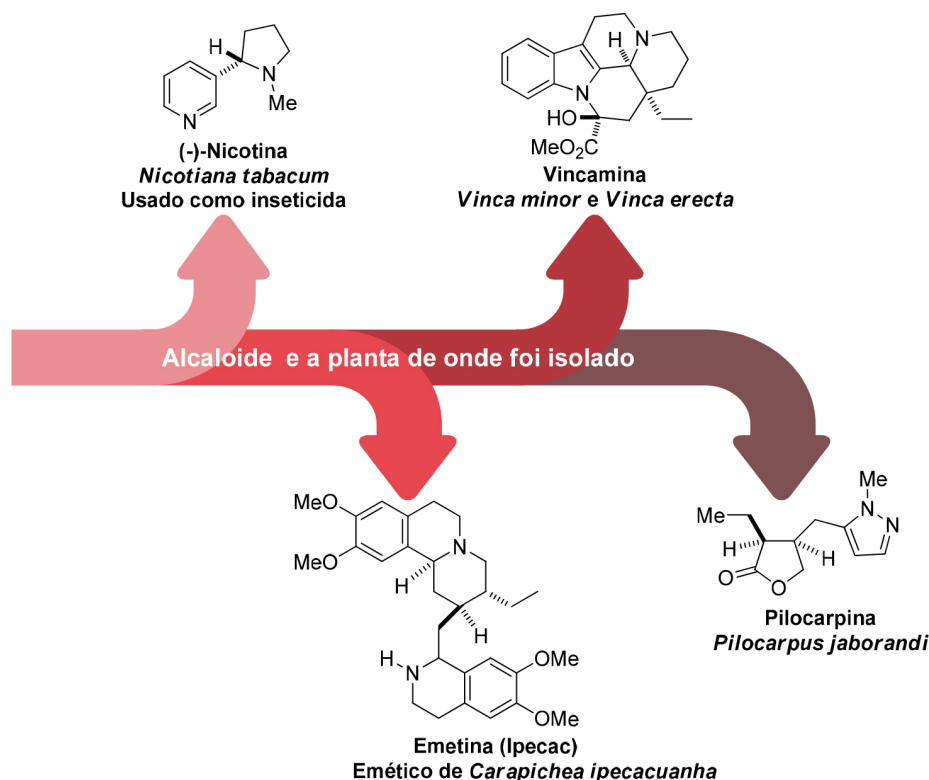


Figura 8. Exemplos de alcaloides e as plantas de onde foram isolados

(epinefrina), serotonina, etc. em nossos corpos. Esses alcaloides são formados a partir de aminoácidos através de várias etapas de oxidação e descarboxilação;

b) biossintetizados de aminoácidos.

Características dos Pseudo-Alcaloides

a) não derivados de aminoácidos (ex. cafeína, teofilina, etc.);

b) Podem ter origens esteroidais e terpênicas.

sua estrutura. Com base nesse anel heterocíclico eles podem ser classificados em várias categorias que incluem indol, quinolina, isoquinolina, quinolizidina, piperidina, tropano, pirrolizidina, pirazolo, imidazol, indolizina, pirrolidina, pirimidina, etc. Esse tipo de classificação é simples, pois parte de uma inspeção visual na estrutura. No entanto, muitos alcaloides são compostos de combinações de mais de um anel heterocíclico (Figura 11).

8. Classificação Baseada em Ácidos Aminados

Os nitrogênios dos anéis heterocíclicos são derivados dos ácidos aminados e são incorporados através de diversas transformações biossintéticas. Como existem muitos ácidos aminados naturais em todos os organismos, essas substâncias servem de substratos para a biossíntese das diversas variedades de alcaloide, inclusive incorporando intermediários de outras rotas metabólicas. Porém, em vegetais, os alcaloides são sintetizados a partir de um ou poucos aminoácidos comuns, sobretudo lisina, tirosina e triptofano, sendo que alguns o esqueleto de carbono apresenta um componente derivado da rota dos terpenos.¹⁸ Na Figura 12 estão destacados os principais ácidos aminados e um exemplo de um importante alcaloide derivado desse ácido aminado.

As rotas biossintéticas dos alcaloides a partir dos ácidos aminados se iniciam com a sua descarboxilação promovida pela piridoxina ou vitamina B6 gerando um intermediário amina que então entra em diversas outras

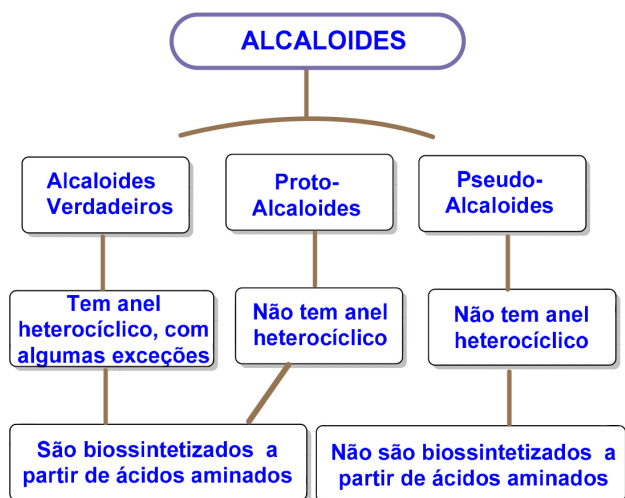


Figura 9. Resumo da classificação dos alcaloides em termos das suas características gerais

Os alcaloides verdadeiros e os proto-alcaloides também podem ser classificados em função do anel heterocíclico em

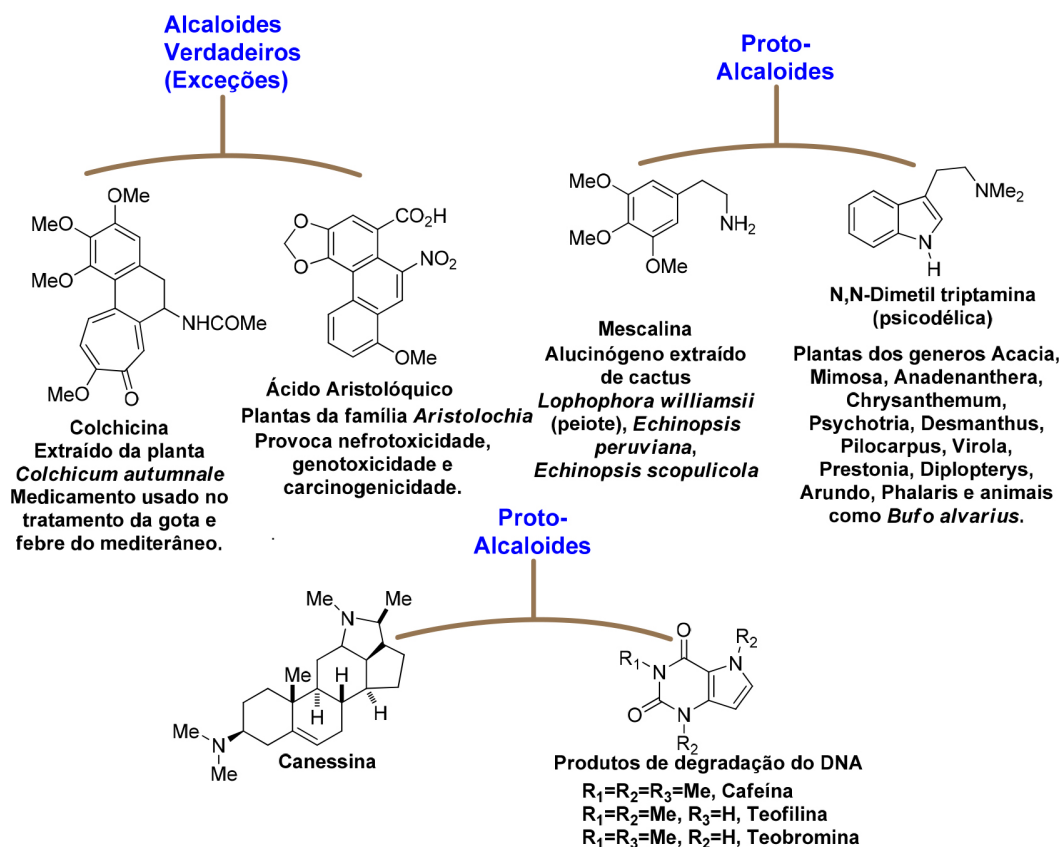


Figura 10. Resumo com exemplos da classificação dos alcaloides

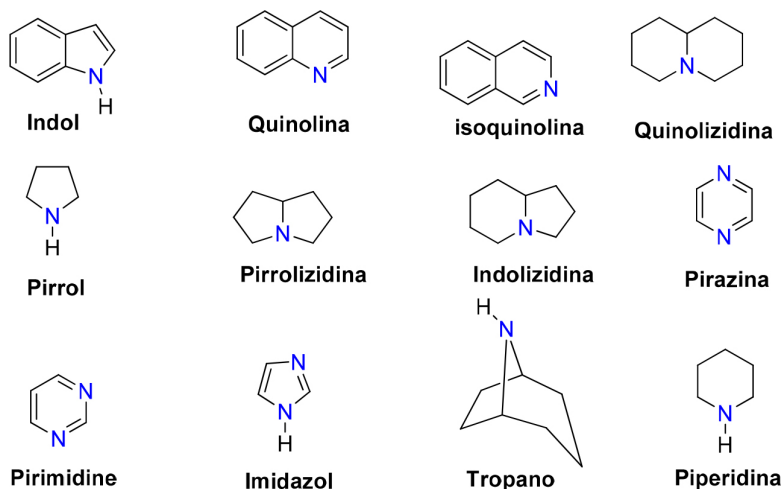


Figura 11. Exemplos de anéis heterocíclicos usado na classificação por anel

rotas biossintéticas. A piridoxina desempenha diversas funções no organismo relacionadas regulação dos ácidos aminados nos organismos. Utilizando a ornitina marcada com carbono C-14 revelou-se que o caminho biossintético para estes alcaloides realmente parte dos ácidos aminados.⁶⁸ A biossintese a partir da ornitina também se inicia com a sua descarboxilação promovida pela piridoxina, que após várias etapas leva ao cátion pirrolidinium e este é o intermediário para as biossinteses muitos outros produtos naturais dessa classe. Por exemplo, ele pode reagir com o intermediário acetil co-enzima A, da rota biossintética dos triglicerídios,

para a incorporação de uma unidade acetil de 3 carbonos, ou malonil co-enzima A para incorporar 5 átomos de carbono. Para ilustrar esta rota destacamos na Figura 13 a biossintese da higrina a partir da ornitina e da acetil co-enzima A. Essa biossintese ainda não está totalmente explicada e deve passar por um intermediário simétrico, pois em experimentos com ornitina marcada no carbono assimétrico (C-NH₂) os produtos desta rota biossintética aparecem marcados em duas posições (nos casos em que são diferentes). A higrina é o ponto de partida na biossintese dos alcaloides contendo o sistema tropanico como mostrado na estrutura

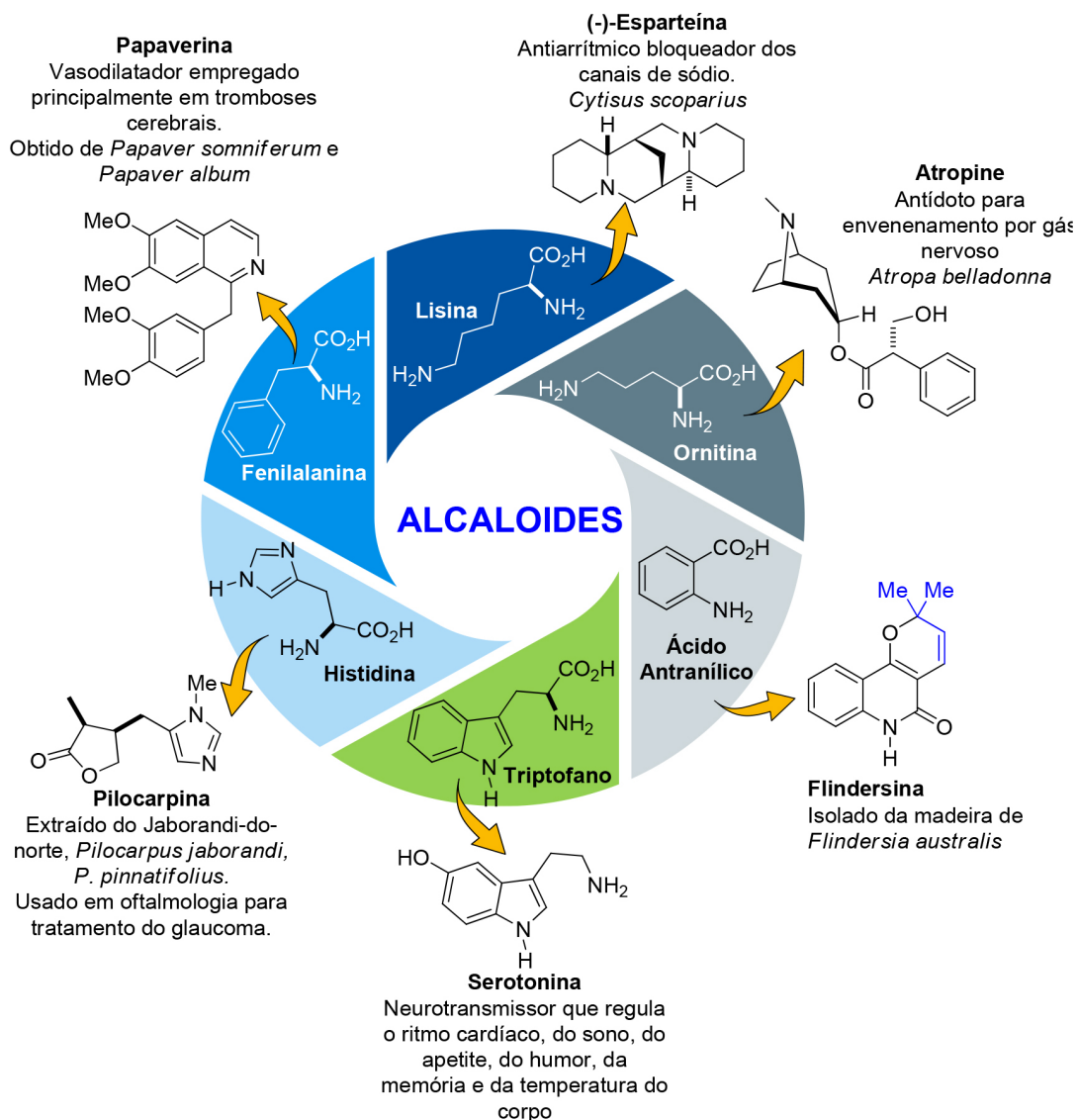


Figura 12. Principais ácidos aminados e exemplo de alcaloides derivados

da atropina (Figura 13). Esse alcaloide tropânico foi isolado em 1832 pelo farmacêutico alemão H. F. G. Mein da planta beladona (*Atropa belladonna*) e inibe os efeitos do sistema parassimpático. Sua empregabilidade terapêutica, e de seus derivados, inclui atividades antiespasmódica, dilatadora de pupilas e antiemética, dentre outras. Há muitos outros

membros importantes desta série como a cocaína e a escopolamina.

Os alcaloides baseados no ácido aminado triptofano são os alcaloides classificados como indólicos e representam a classe com o maior número de compostos com atividades biológicas. Esta série se caracteriza pela diversidade

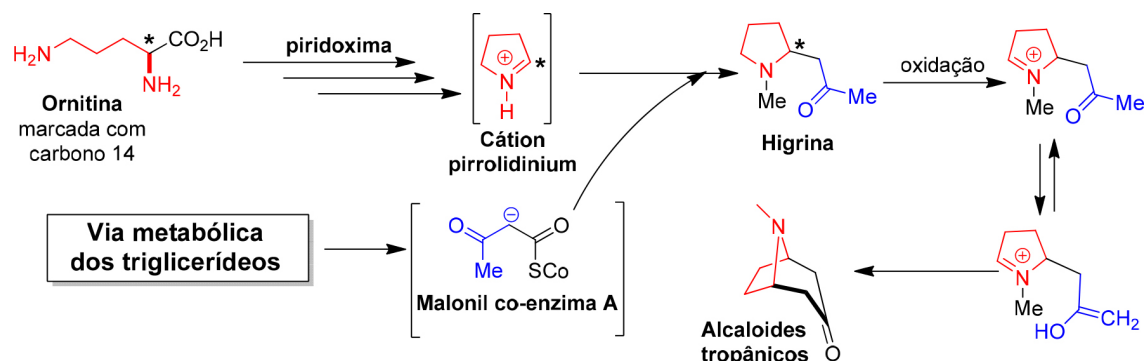


Figura 13. Rota biossintética para os alcaloides tropânicos

estrutural, complexidade e atividade neurofisiológica. A triptamina é o intermediário descarboxilado do triptofano. Esse fragmento estrutural é facilmente identificado nas estruturas. A triptamina e a serotonina são os intermediários-chave nas biossínteses de muitos alcaloides indólicos. Cabe ressaltar que a serotonina (Figura 12) é um neurotransmissor secretado nas terminações nervosas serotoninérgicas e atua por exemplo, na regulação do ritmo cardíaco, sono, apetite, humor, memória e temperatura do corpo, dentre outros diversos efeitos fisiológicos.

A literatura mostra que o ácido antranílico está intimamente ligado ao metabolismo do triptofano, de modo que as substâncias devem ser consideradas biogeneticamente relacionadas ao grupo muito maior e mais difundido de alcaloides indólicos. Também já foi estabelecido que o ácido antranílico é um precursor para a síntese de triptofano, tendo o indol como intermediário e isso pode explicar a frequência com que alcaloides derivados do ácido antranílico também ocorrem juntos alcaloides indólicos.⁶⁹ O exemplo destacado na Figura 12 exemplifica essa família e a flindersina, que foi o primeiro isolado da madeira de *Flindersia australis* (Rutaceae).⁷⁰ Cabe ressaltar que a parte destacada em azul na estrutura da flindersina vem de uma unidade isoprênica da rota biosintética do terpenos.⁷¹

9. Detalhes de Alguns Alcaloides Derivados L-Ornitina

A ornitina é um ácido aminado, biossinteticamente derivado do ácido aminado arginina que dá origem aos alcaloides pirrolidizínicos e tropânicos. Na Figura 14, estão destacados os principais alcaloides dessa rota biosintética que tem mercado global e atividades biológicas relevantes. Essa rota biosintética a partir da ornitina é responsável pela produção de centenas de alcaloides em plantas e insetos.

A (-)-nicotina é um alcaloide que pode ser extraído das espécies *Nicotiana tabacum*, *N. glauca* ou *N. rustica* que pertencem ao gênero *Nicotiana* da família Solanaceae.^{72,73} A espécie *Nicotiana tabacum* tem cerca de dez alcaloides

com estruturas químicas relacionadas, pois todos possuem os esqueletos contendo o anel da piridina substituída na posição 3. Ela contém um anel pirrolidínico derivado da ornitina ligado a um heterociclo derivado da piridina. A parte do anel pirrolidínico é biossintetizado a partir do ácido aminado ornitina e o anel piridínico é do ácido nicotínico. A espécie *Nicotiana tabacum* ou fumo é uma planta nativa das Américas, sendo muito abundante e com elevado valor comercial internacional. A queima dessa planta (cigarros, charutos e cachimbos) promove uma fumaça que quando inalada resulta num hábito altamente viciante, que foi copiado dos indígenas das Américas e disseminado para o mundo inteiro.

Em 2022 a receita do mercado global de produtos de tabaco alcançou o valor de US\$ 912,30 bilhões e há projeções de crescimento entre 2022-2027 com CAGR de 2,64%.⁷⁴ A nicotina presente na fumaça do fumo e outros produtos de degradação passam do pulmão para o sangue e atuam no sistema nervoso central.^{75,76} A nicotina é um veneno poderoso e letal (toxicidade oral LD₅₀ (ratos): 50-60 mg/kg) facilmente absorvida pela pele. A nicotina foi isolada pela primeira vez em 1828⁷⁷ pelo físico alemão Wilhelm Heinrich Posselt (1806-1877) e o químico Karl Ludwig Reimann (1804-1872).

A nicotina da espécie *Nicotiana tabacum* está distribuída em toda a planta, mas em maiores concentrações nas folhas novas. O extrato bruto obtido por extração com solventes é um líquido oleoso tóxico, incolor ou amarelado, mistura complexa,⁷⁸ cujo principal constituinte ativo é a nicotina. Esse extrato é o inseticida natural mais antigo usado na agricultura que tem ação como antialimentar, atrativos de insetos, antimicrobianos, vermífugo ou repelentes.⁷⁹ A (-)-nicotina exerce seu efeito inseticida imitando a acetilcolina e interagindo com os receptores nicotínicos de acetilcolina.⁸⁰ Ela exerce um efeito paralizante que leva à morte do inseto em poucas horas. Os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) estão entre as moléculas mais estudadas no sistema nervoso.⁸¹ A atividade da nicotina contra inseto inspirou a síntese de moléculas derivadas e análogos da nicotina, assim como outras substâncias que

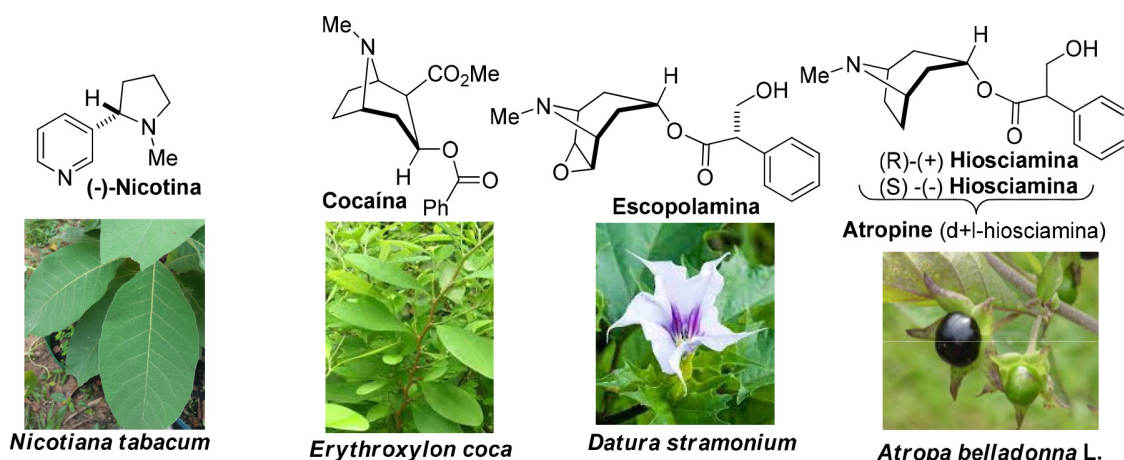


Figura 14. Exemplos de alcaloides originários da rota biosintética da L-ornitina

bloqueassem os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs).^{82,83} Essa abordagem levou a criação da classe dos inseticidas neonicotinoides.⁸⁴ Esses novos neonicotinoides são inseticidas neurotóxicos e deletérios⁸⁵ para diversas espécies de insetos indistintamente, como por exemplo, o extermínio das colônias de abelhas (e outros polinizadores)⁸⁶ e o declínio assustador de pássaros no mundo.^{87,88}

A cocaína foi isolada em 1855 das folhas da coca (*Erythroxylon coca*)⁸⁹ um arbusto encontrado nos altiplanos andinos da Colômbia, Peru e Bolívia pertencente à família das eritroxiláceas. Está incluída no grupo das substâncias capazes de criar dependência. Na medicina tradicional é recomendada a mastigação das folhas para combater o cansaço devido os efeitos da altitude. Um dos principais efeitos da cocaína, como de outras substâncias tóxicas, é produzir a euforia, estado de duração variável que combina sensações de poder, segurança e suficiência com eliminação do medo ou ansiedade. O extrato de folhas de coca era anteriormente misturado no refrigerante Coca-Cola. O farmacêutico J. S. Pemberton de Atlanta (EUA) misturou os extratos de folhas de coca e nozes de cola (cola) com xarope e o nomeou “Coca-Cola” e a vendia como bebida gaseificada.⁹⁰ Atualmente essa bebida não utiliza o extrato de folhas de coca. A biossíntese da cocaína se assemelha à da (-)-hiosciamina e (-)-escopolamina. No entanto, a estereoquímica na posição C-3 na cocaína é epimérica às de (-)-hiosciamina e (-)-escopolamina. A cocaína ainda é usada como anestésico local. Infelizmente, este alcaloide causa vários problemas sociais devido ao seu efeito neurotrópico, sendo hoje uma notória droga ilícita.

A Hiosciamina é um alcaloide tropânico, trata-se do isômero levógiro da atropina, encontrado na natureza como metabolito secundário de algumas plantas da família Solanaceae, incluindo as espécies *Hyoscyamus niger* (de onde derivou o nome), *Mandragora officinarum* e *Datura ferox* e *Datura stramonium*. Esse alcaloide é um fármaco usado na clínica médica para diversos usos terapêuticos, como utilizada para o alívio sintomático de vários transtornos gastrointestinais, úlceras pépticas, síndrome do cólon irritável, pancreatite, cólicas e cistite. Ele é um antagonista competitivo da acetil colina nos receptores muscarínicos.

A escopolamina, também conhecida como hioscina, é um alcaloide anticolinérgico natural extraído de várias plantas da família das solanáceas ou produzido sinteticamente. Ela atua no diretamente no sistema nervoso central. A *Datura stramonium* é uma planta de pequeno porte, também chamada de trombeta, trombeteira, figueira-do-demo, figueira-do-diabo ou figueira-do-inferno, que contém os alcaloides atropina, escopolamina e hiosciamina que lhe conferem efeitos anticolinérgicos quando consumida, principalmente suas sementes.⁹¹

A escopolamina tem uso clínico em medicina como uma droga da classe de fármacos antimuscarínicos usado nas formas de apresentação oral, intravenosa, oftálmica ou tópica (transdérmica), como sedativo e analgésico para

controlar e tratar náuseas, enjoos e vômitos pós-operatórios, problemas estomacais ou intestinais e também para controlar a rigidez e dos tremores característicos do mal de Parkinson. Além da base livre para uso transdérmica, a escopolamina é comercializada como sais de butilbrometo (uso oral) e bromidrato (injeção). As pesquisas mais recentes indicam a possibilidade do seu uso no tratamento do transtorno depressivo.⁹² A escopolamina derivada de plantas da família das solanáceas (Solanaceae), especificamente *Hyoscyamus Niger* e *Atropa belladonna*. Esse alcaloide tem mercado internacional e espera-se que o mercado global de escopolamina seja avaliado em US \$ 462,7 milhões em 2022 e deverá exibir uma taxa de crescimento anual composta (CAGR ou Compound Annual Growth Rate) de quase de 4,8% entre 2022-2030.⁹³

A atropina é uma mistura 1:1 de dois alcaloides: (R)-(+)-hiosciamina e (S)-(-)-hiosciamina que é usada como medicamento eficaz usado no tratamento de envenenamentos, como pesticidas organofosforados, gás do nervos sarin e paration, para tratar doenças relacionadas ao ritmo cardíaco, para reduzir o fluxo de saliva durante cirurgias, distúrbios oftálmicos, preparação para determinados procedimentos médicos, e para tratar espasmos gastrointestinais. Nesta última indicação ela funciona bloqueando acetilcolina que é liberada nas terminações nervosas. As potências dos isômeros S(-) e R(+) de hiosciamina são diferente. O isômero S(-) é muito mais potente que o isômero R(+).^{94,95} Adicionalmente, o isômero S(-) da hiosciamina não é estável e rapidamente é racemizado levando a atropina (mistura) que é muito estável ao longo do tempo e, portanto, é usada para aplicações medicinais em vez de hiosciamina. Ela pode ser administrada por via intravenosa, injeção muscular, forma na forma de colírio para o tratamento de uveíte (inflamação na úvea dos olhos), glaucoma e ambliopia precoce (diminuição da acuidade visual) ou gel de atropina, por sua ação ciclopléica.⁹⁶ Atropina funciona bloqueando certas substâncias naturais produzidas pelo corpo (ex. acetilcolina e histamina) devido a algum estímulo. A injeção de atropina é usada para reverter os efeitos de certos medicamentos usados durante a cirurgia nos intestinos ou na bexiga (agentes anticolinérgicos). O tamanho do mercado global de atropina foi significativamente foi avaliado em US\$ 498,9 milhões em 2022. Espera-se que continue registrando um CAGR de 1,8% atingindo um valor de US\$ 580 milhões em 2029. Os principais fatores responsáveis por impulsionar o crescimento da receita do mercado são a crescente demanda por atropina no setor de saúde e a presença de medicamentos importantes aplicações no corpo, como neurologia, gastrointestinal e oftalmologia.

A atropina ocorre naturalmente em várias plantas, como *Datura innoxia* e *Atropa belladonna* L. (nome italiano comum belladona). Muitos alcaloides estiveram na idade média ligada a bruxaria.⁹⁷ O seu nome científico *Atropa* está relacionado com a feiticeira Átropos que era a mais antiga das três Moiras (ou Parcas, que fiavam o destino humano), filhas de Júpiter e de Temis. Essas feiticeiras

Moiras eram divindades infernais incumbidas de fiar a vida (Cloto), girar o fuso da vida (Laquesis) e cortar o fio da vida humana (Atropos).⁹⁸ As sementes de *Atropa belladonna* são brilhantes e são referidas como a deusa de olhos brilhantes de pupilas gigantes cintilantes e daí resultou nome beladona referido ao uso do extrato dessa nos olhos pelas mulheres italianas para dilatar as pupilas.⁹⁹

10. Detalhes de Alguns Alcaloides Baseados na L-Lisina

Os alcaloides que contém o núcleo piridina ou em sua forma reduzida piperidina são biossintetizados a partir do ácido aminado lisina. Esses alcaloides constituem uma grande família de produtos naturais de grande interesse face as diversificadas atividades biológicas. Na Figura 15 estão destacados alguns alcaloides dessa família e que se tornaram medicamentos e têm mercado internacional e atividades biológicas relevantes.

A lobelina é um alcaloide piperidínico de grande destaque encontrado em uma variedade de plantas, particularmente aquelas do gênero *Lobelia*, família Campanulaceae, que tem mais de 415 espécies (Figura 15). Desde a antiguidade, as espécies de *Lobelia* são utilizadas na medicina popular em todo o mundo na forma de infusões e tinturas para o tratamento de diversas doenças. O nome desse gênero foi dado em homenagem ao herbalista Mathias de L'Obel (1538-1616) que defendeu a necessidade de observação rigorosa em botânica e medicina.¹⁰⁰

As espécies de destaques desse gênero são *Lobelia inflata* L., *L. chinensis*, *L. nicotianifolia* Roth ex Schult. e *Hippobroma longiflora*. A principal espécie utilizada e comercializada como planta medicinal é a *Lobelia inflata* L. em que parte do nome científico (epíteto específico) deve-se às suas vagens infladas. Vulgarmente é conhecida como tabaco indígena e erva-de-asma tendo uso devido às propriedades biológicas de efeito emético, auxílio respiratório e muscular, asma, bronquite, cicatrização de feridas, enteogênico (alteração da consciência) em cerimônias tribais.¹⁰¹ Essa planta contém a mais de

20 alcaloides com anel heterocíclico piperidínico sendo que a lobelina é o alcaloide mais ativos e que se tornou um medicamento por atuar no sistema nervoso central (SNC).¹⁰² Na sua forma pura, a lobelina é um pó amorfo branco que é bem solúvel em água e pode ser facilmente transformado em seu sal hidrocloreto.

A história dessa planta (*Lobelia inflata* L.) e seu uso medicinal remonta dos povos nativos americanos que fumavam as folhas secas como substituto do tabaco. Suas flores azuis chamam a atenção por terem uma cor forte. Originalmente, e até hoje, era utilizada pelos índios nativos da América do Norte por suas propriedades medicinais e curativas, principalmente como remédio relaxante.¹⁰³ É um estimulante dos movimentos respiratórios que ajudam a relaxar músculos bronquiais enquanto dilata os bronquíolos. É comercializado na forma de injeções hidrocloreto (ou sulfato) de lobelina nas concentrações de 3 mg mL⁻¹ e 10 mg mL⁻¹ para tratar asfixia neonatal, condições asmáticas, tratamento do tabagismo, envenenamento por monóxido de carbono e intoxicação por opioides. Também é um conhecido como inseticida natural quando suas folhas são queimadas para espantar os mosquitos. O Brasil também tem algumas espécies de *Lobelia*, como por exemplo, no Parque Nacional do Itatiaia (Mata Atlântica) onde foram identificadas as espécies *L. camporum* e *L. fistulosa*.¹⁰⁴

A (-)-esparteína é um alcaloide que contém dois anéis piperidínico que de forma geral pertence a classe das quinolizidina. É um dos alcaloides tetracíclicos básicos mais importantes com um núcleo de quinolizidina. A principal planta da qual a (-)-esparteína composto é a vassoura-escocesa (*Cytisus scoparius*). Essa planta é um arbusto nativo da Europa que se tornou invasora ecologicamente destrutiva em todo o mundo, em particular na região noroeste do Pacífico. Em termos biossintéticos a esparteína e o ponto de partida para a síntese de muitos outros alcaloides. O enantiômeros (+)-esparteína pode ser obtida de *L. albus*.¹⁰⁵

Na área médica a (-)-esparteína tem propriedades narcótica sendo usado como antiarrítmico (classe 1a) bloqueador dos canais de sódio e interação com receptores e ativando um receptor muscarinérgico de acetilcolina, ou seja, deprime a respiração e regula atividade a cardíaca.

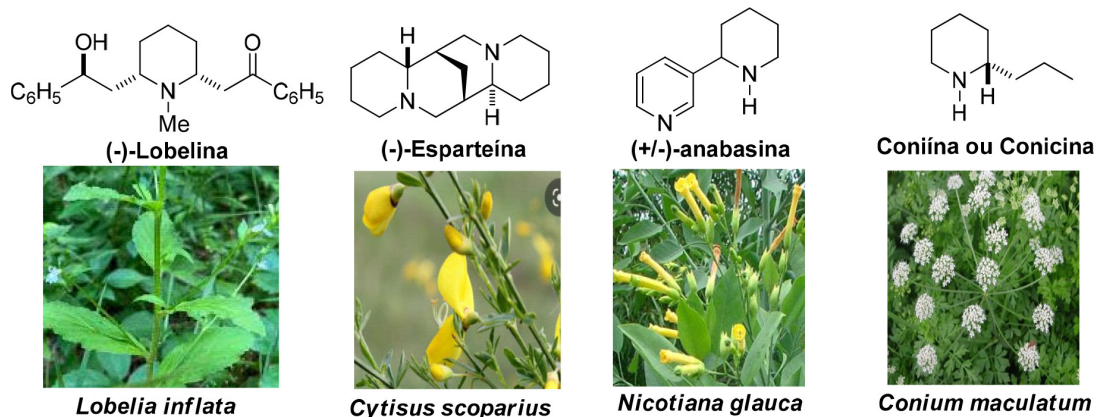


Figura 15. Alguns alcaloides da rota biossintética da lisina

Em pequenas doses esse alcaloide atua como estimulante, enquanto em grandes doses tem efeito paralisante nos gânglios autônomos.^{106,107} Esse alcaloide está distribuído em diversos gêneros e espécies. Ele ocorre no gênero *Lupinus* da família Fabaceae (espécies *Lupinus barbiger* (Watson),¹⁰⁸ *L. albus*, *L. luteus*, *L. mutabilis*, *L. polyphyllus*, *L. pusillus*) e espécies do gênero *Cytisus* da família Fabaceae, também conhecida como vassoura escocesa (*Cytisus scoparius*, *Cytisus caucasicus*) em espécies juntamente com outros alcaloides conhecidos como lupinina e lupanina. São considerados pesticidas naturais produzidos pela planta como defesa contra ataques de predadores.¹⁰⁹

Existem diversos casos de envenenamento de humanos, adultos e crianças por alcaloides de espécies do gênero *Lupinus*. O valor de DL₅₀ oral da esparteína é de 60mg/kg. A (-)-esparteína é um dos ligantes quirais mais acessíveis e amplamente utilizados em química orgânica, como um ligante para lítio em desprotonações enantiosseletivas de aminas, oxidações de álcool catalisadas por paládio enantiosseletivas usando e em adições aldólicas enantiosseletivas.

A anabasina é um alcaloide natural biossintetizado a partir do ácido aminado L-lisina e ácido nicotínico possuindo os anéis piridina e piperidina. Pode ser encontrado em diversas espécies do gênero *Nicotiana*, inclusive como alcaloide minoritário na espécie *N. tabacum*. Porém, foi isolada da planta tóxica asiática *Anabase aphylla* (Chenopodiaceae)¹¹⁰ e, posteriormente, isolada como alcaloide principal da espécie *N. glauca*.¹¹¹

A anabasina isolada de *A. aphylla* é levorotatória e a isolada de *N. Glauca* é racêmica. Esse alcaloide difere da nicotina por ter um anel de seis membros ao invés de cinco membro, além de ser desmetilado no nitrogênio do anel piperidínico. Suas atividades biológicas e de seus derivados incluem antimicobacteriano, antibacteriano e antifúngico.¹¹² Está presente em pequenas quantidades na fumaça do tabaco e pode ser usada como um indicador da exposição de uma pessoa a produtos contendo nicotina de diferentes fontes.¹¹³ Anabasina é um agonista do receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) como meia-vida mais longa do que a nicotina que levou no passado seu uso industrial como inseticida, mas devido a sua toxicidade¹¹⁴ e baixa eficiência foi abandonado (mais tóxica do que a nicotina por via intravenosa em coelhos).

O pseudoalcaloide conifina ou conicina é um veneno poderoso produzido pela planta herbácea *Conium maculatum* L. da família Apiaceae, mais conhecida popularmente por cicuta venenosa.¹¹⁵ Elas são nativas da Europa, Médio Oriente e da bacia mediterrânica, mas foram introduzidas em muitas outras áreas. Esse alcaloide apesar de ter um anel piperidínico não é derivado da L-lisina. Suas principais atividades biológicas são a de causar a depressão do sistema nervoso paralisando a musculatura, depressão da função respiratória, perda da linguagem e finalmente a morte. A sua estrutura da conifina é bastante simples quando comparada com outros ou alcaloides bastante complexos, mas sua fama advém da morte de filósofo Sócrates (470 a.C.-

399 a.C.) que foi condenado a morte, por ingestão da cicuta (mistura triturada do fruto e sementes *Conium maculatum* L.). Não confundir com gênero *Cicuta*, pois aqui cicuta é o extrato extraído da espécie *Conium maculatum* L, cujo gênero é *Conium*.

O filósofo Sócrates de Atenas foi condenado em 399 a.C. por ateísmo, crimes de corrupção de menores e seus ideais de levar o conhecimento para os cidadãos gregos. A cena de sua morte por ingestão da cicuta venenosa (*Conium maculatum* L.), foi perpetuada na pintura Jacques Louis David “Morte de Sócrates” (1787), dentre outras, retratando o término de um empolgado discurso e a entrega da taça com cicuta ao filósofo condenado à morte (Figura 16).



Figura 16. Pintura Jacques Louis David “Morte de Sócrates” (1787)¹¹⁶

Quanto as espécies do gênero *Cicuta*, há também algumas que são muito venenosas para seres humanos e animais, como: *C. bulbifera*, *C. douglasii* e *C. maculata*. Essas espécies foram utilizadas em pontas de flechas para caçadas e guerras por muitas tribos indígenas.

11. Detalhes de Alguns Alcaloides Baseados na L-Fenilalanina e L-Tirosina

Os alcaloides baseados na fenilalanina e tirosina são da classe dos heterociclos isoquinolínicos. Sua origem biossintética vêm de dois ácidos aminado: L-fenilalanina e L-tirosina. A etapa inicial é descboxilação do ácido aminado levando à amina e, essa amina intermediária pode reagir com diversos aldeídos via condensação de Pictet-Spengler formando uma imensa família de alcaloides isoquinolínicos ou pode ser transformada em proto-alcaloides. As duas séries podem conter hidroxilas adicionais no anel aromático que estão metiladas ou parcialmente metiladas. Na Figura 17 estão destacados vários alcaloides dessa importante família.

A papaverina é um membro dos opiácios obtido de *Papaver somniferum* e *Papaver album* da família Papaveraceae é usado em medicina por seu efeito vasodilatador o que significa que relaxa os músculos lisos das artérias sanguíneas. O cloridrato de papaverina é empregado no tratamento da disfunção erétil quando injetada no pênis (intracavernosa), contribuindo para a obter ereções. Também é um fármaco para tratar cólicas, espasmos

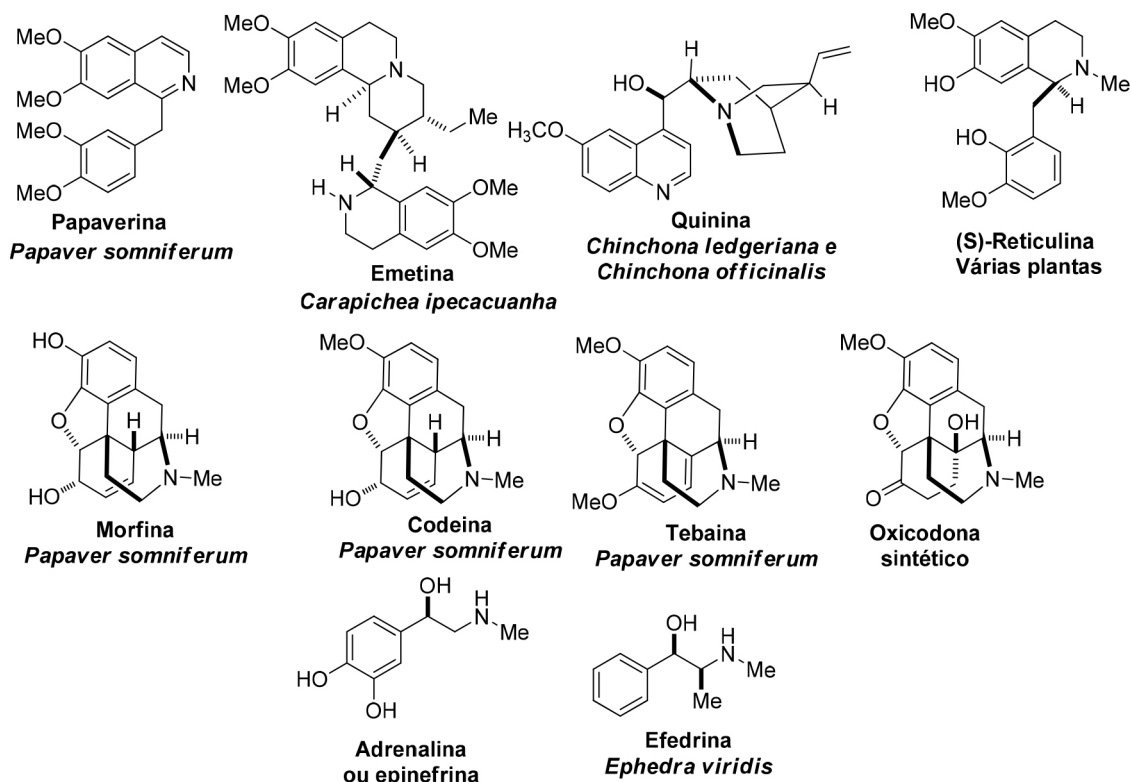


Figura 17. Exemplos de alcaloides derivados L-fenilalanina ou L-tirosina

intestinais e gástricos, espasmos bronquiais, angina de peito e disritmias cardíacas. Por ser um poderoso vasodilatador é usado em embolia arterial, periférica e pulmonar, aumento da pressão intracraniana (trombozes cerebrais).

A emetina é um alcaloide extraído da ipeca, de nomenclatura binominal atual, *Carapichea ipecacuanha* (Brot) L. Andersson, anteriormente descrita como [= *Psychotria ipecacuanha* (Brot.) Stokes; *Cephaelis ipecacuanha* (Brot) A. Rich], apresentou rearranjos taxionômicos pela sistemática molecular^{117,118}, sendo conhecida popularmente também como ipecacuanha e poaia¹¹⁹, pertencente à família Rubiaceae, Tribo Psychotrieae. O nome ipecacuanha - nome derivado do Tupi-Guarani *ipekaaguéne*, de *ipe* = pequeno + *kaa* = folhas + *guíne* = vômito¹²⁰. Nativa das florestas tropicais da América, esta espécie vegetal possui ciclo de vida longo.¹²¹ Planta perene¹²² e de pequeno porte (arbusto), que possui pouca tolerância a luz solar,¹²³⁻¹²⁶ ocupando as áreas sombreadas da floresta.¹²⁷⁻¹²⁹ Atualmente a espécie está categorizada como “Vulnerável” no Livro vermelho da flora do Brasil¹³⁰ devido ao extrativismo desenfreado de suas raízes e rizoma, impulsionado pela importância econômica de seus princípios ativos,¹³¹ mais o desmatamento, ocupação agrícola e seu crescimento e desenvolvimento lento contribuem para a erosão genética dessa espécie.^{117,132,133} A exploração comercial de *Carapichea ipecacuanha* ocorre no Brasil desde o século XVIII, quando as raízes se tornaram um comércio valioso. Naquela época, a colheita foi descontrolada e não houve replantio após a utilização das populações.¹³⁴

A ipeca possui alto valor econômico, devido à produção dos componentes emetina e cefaelina,¹³⁵ em suas raízes e no rizoma, que são alcaloides isoquinolínicos¹³⁶ requisitados pela indústria farmacêutica,¹³⁷ principalmente a emetina.¹¹⁸ O poder curativo da ipeca vem sendo utilizado há centenas de anos, desde a época anterior à colonização portuguesa. Os índios tinham o conhecimento de algumas de suas características e faziam uso da propriedade emética, passando posteriormente, essa sabedoria para os colonizadores europeus, que a utilizavam como tratamento em casos de envenenamento por ingestão de substâncias tóxicas, em adultos e crianças. Ao passar dos séculos, médicos e especialistas receitaram o uso do xarope de ipeca como expectorante e como emético.¹³¹ Além dessas funcionalidades, é citado na literatura o seu uso no tratamento de disenteria, vermes, doenças pulmonárias,^{121,138,139} entre outras enfermidades, como atividade contra o protozoário intestinal *Entamoeba histolytica*, causador da amebíase.¹²⁰

Estudos recentes com esses alcaloides também têm demonstrado ações inibitórias de infecções causadas por vírus, como Citomegalovírus,¹⁴⁰ Zika e Ebola, por mecanismos moleculares de inibição à replicação viral e a diminuição da entrada viral na célula,¹⁴¹ bem como também na inibição da enzima transcriptase reversa do HIV, impedindo que o vírus se reproduza no interior das células,^{136,142} sendo até quatro vezes mais sensível aos efeitos inibitórios pelos alcaloides da ipecacuanha.¹⁴³

Emetina vem sendo estudada também para o tratamento da malária¹⁴⁴ e tanto a emetina quanto a sintética (2,3-dehidroemetina), têm sido úteis há anos

para o tratamento da disenteria amebiana.¹³⁶ Assim, emetina e a cefaelina são inibidores potentes da síntese de proteínas, inibindo o estágio de translocação, exibindo atividade antitumoral e antiviral, bem como atividade antiamebiana^{136,137} e recentemente relatado na literatura como potentes inibidores para o coronavírus (Covid-19),^{145,146} apesar do efeito emético, desde que administrado em conjunto com 5-HT3, para evitar a ação emética, porém, ainda há muito o que ser investigado.¹⁴⁶

A quinina é um alcaloide extraído da árvore quina ou quineira, pertencente à família Rubiaceae. O Gênero dessa espécie recebe o nome de *Cinchona* em homenagem a Condessa de Chinchón da Espanha. As espécies com maior teor de quinina são *Cinchona ledgeriana* e *Cinchona officinalis*. A quinina é um pó branco, inodoro e de sabor amargo usado em medicina no combate à malária e arritmias cardíacas. Além de ser um fármaco é utilizada como flavorizante da água tônica, em que batiza a bebida Gim-Tônica.¹⁴⁷

Cinchona é um gênero que têm cerca de 40 espécies de árvores e arbustos perenes, encontrados em encostas mornas e úmidas dos Andes, principalmente nas altitudes entre 1.500 e 2.500 m. Acredita-se que na realidade pode haver apenas pouco mais de 20 espécies diferentes. O cultivo de *Cinchona* foi de importância capital desde o século XVII e para a economia do Vice-Reino do Peru. Agora ela é cultivada em muitas regiões tropicais e produz anualmente algo em torno de 8.000 a 10.000 toneladas de cascas, produzindo 400 a 500 toneladas de alcaloides (principalmente quinina).

O uso da quinina começou com os indígenas, que utilizavam as cascas da *Cinchona* como remédio e posteriormente foi utilizado também para malária. A malária é a doença infecciosa humana mais antiga e mortal. Durante milênios ela foi responsável no velho pela morte de faraós, reis, papas, conquistadores e guerreiros. Essa doença e seu mosquito foram introduzidos no novo continente americano nos navios europeus que traziam escravos. A doença se espalhou e matou milhões de ameríndios acabando com diversas etnias. No entanto, os indígenas utilizaram a casca da *Cinchona* como remédio e seus conquistadores espanhóis a adotaram e a trouxeram de volta ao Velho Mundo.¹⁴⁸ Os jesuítas do Peru foram os responsáveis pela introdução do pó de casca de *Cinchona* na Europa para prevenir e tratar a malária.¹⁴⁹ Em 1645 a casca foi levada para Roma e amplamente utilizada entre os clérigos para tratar a malária que era endêmica na região romana dos Pântanos Pontinos.

Apesar de ser um alvo complexo, sua síntese foi realizada 1944 por Robert B. Woodward e William von Eggers Doering,¹⁵⁰ pode ser considerada como uma das grandes realizações da síntese orgânica na primeira metade do século. Entretanto, um fato curioso na síntese da quinina, relatada por Woodward e Doering, é que ela foi realizada de maneira “formal”. A única síntese total estereosseletiva da (–)-quinina foi relatada por Gilbert Stork e colaboradores.¹⁵¹

A (S)-reticulina é um alcaloide isoquinolínico encontrado em várias plantas, como *Lindera aggregata*,

Annona squamosa, *Magnolia salicifolia* Max e *Ocotea duckei*. Esse alcaloide também faz parte da mistura de 24 diferentes alcaloides encontrado no ópio que tem ação analgésica, narcótica e hipnótica, ou seja, possui potente efeito depressor do sistema nervoso central. Moraes *et al.* mostraram a reticulina é um dos principais componentes do *O. duckei* Vattimo e demonstraram que tem efeito neuroléptico no sistema nervoso central confirmando a base científica para o uso da planta na medicina popular. A reticulina isolada mostrou atividade antipsicótica significativa em camundongos e ratos.¹⁵² As folhas de *Annona squamosa* são usadas na medicina popular para tratar diarreia e outras infecções. A análise LC-MS indicou a presença de reticulina nessa espécie e a avaliação da atividade antimicrobiana que o extrato tem amplo espectro contra patógenos bacterianos de origem alimentar.¹⁵³

A morfina é potente analgésico extraído da mistura bruta do ópio que é obtida de *Papaver somniferum* L. É o alcaloide mais abundante na mistura com cerca de 10% do extrato bruto. O ópio (a palavra ópio em grego quer dizer suco), é o pó seco do látex derivado da incisão das cápsulas do fruto da espécie de papoula *Papaver somniferum*. Essa planta é nativa da região do Mediterrâneo Oriental e o hábito do uso do ópio remonta milênios. É utilizado pela humanidade como analgésico e narcótico desde 4000 a.C. (pelos povos da Suméria na Ásia Menor). Seu uso foi ampliado nos períodos do império romano. Ele atua no SNC para diminuir a sensação de dor aguda e crônica, como dor de infarto do miocárdio e trabalho de parto.

De uma forma geral, os opiáceos atuam sobre receptores cerebrais específicos localizados no sistema límbico, na massa cinzenta, na espinal medula e em algumas estruturas periféricas. morfina, cujos efeitos duram cerca de 4 a 6 horas, pode provocar alívio da dor e da ansiedade, diminuição do sentimento de desconfiança, euforia, *flash*, sensação de bem-estar, tranquilidade, letargia, sonolência, depressão, impotência, incapacidade de concentração ou embotamento mental.

O valor do mercado global da morfina foi de cerca de US\$ 2,3 bilhões em 2021 em 2021 e está previsto alcançar US\$ 6,5 bilhões com CAGR de 7,9% durante 2022-2028.¹⁵⁴ O maior produtor de ópio do mundo é o Afeganistão, dentre outros países. Sua produção chega a cerca de 6,3 mil toneladas de ópio por ano. A morfina é obtida do ópio bruto por uma série extrações envolvendo água e solventes orgânicos.

A codeína é um alcaloide analgésico opioide semelhante a morfina, sendo encontrada em quantidades muito menores no ópio (cerca de 0,3 a 2%). Foi isolada pela primeira vez em 1832 pelo químico Pierre Jean Robiquet (1780-1840). É comercializado sob a forma de sal de fosfato. Esse alcaloide tem efeito narcótico caracterizado por analgesia central sem prejudicar a consciência, antinociceptivo, causa torpor intelectual, vicia menos e também recomendada em certas doenças com tosse incessante. É um analgésico central menos poderoso do que a morfina. A diferença

estrutural é muito pequena; a codeína tem uma metila na hidroxila. O mercado global de fosfato de codeína foi de US\$ 206,4 milhões em 2020 e está projetado para atingir US\$ 235,5 milhões entre 2022-2027 com CAGR de 1,9%.¹⁵⁵

A tebaína é um alcaloide da família dos opiáceos naturais que se encontra na rota biossintética da morfina. Ele possui propriedades funcionais e farmacológicas similares a morfina e da codeína e seu principal uso é a síntese industrial de outros fármacos opiodes semi-sintéticos, como oxicodona, dentre muitos outros. É um agonista puro, com afinidade forte pelos receptores opioides mu. Sua potência é duas vezes superior à da morfina. É um constituinte minoritário do que tem efeitos estimulantes em vez de depressores do SNC. No entanto, é mais letal em comparação com a morfina, pois em altas doses pode causar convulsões.¹⁵⁶ O valor do mercado global de fármaco tebaína foi de US\$ 1.356,42 milhões em 2021 e atingir US\$ 1.491,71 milhões até 2027 com um CAGR de 1,6%.¹⁵⁷

A adrenalina ou epinefrina é um fármaco considerado proto-alcaloide, pois não possui nitrogênio em anel heterocíclico e dá um teste positivo para os testes comuns de alcaloides. No entanto, é derivada dos ácidos aminados fenilalanina e tirosina. Apesar disso, é considerada da classe dos alcaloides isoquinolínicos, mas também pode ser considerado pertencer ao grupo muito grande e diversificado de alcaloides fenil e fenilpropil (feniletilamina, catecolamina 1-di-idroxifenilalanina ou l-DOPA). Esses alcaloides incluem feniletilaminas simples (tiramina, hordenina), catecolaminas (dopamina, noradrenalina, adrenalina) e tetraidroisoquinolinas simples (mescalina, anhalamina, anhalonina, anhalonidina).¹⁰⁶ Muitos desses alcaloides simples tem volumoso mercado internacional, pois são utilizados em procedimentos médicos.

A adrenalina entra em ação no sistema nervoso do organismo quando levamos um susto causando aumento dos batimentos cardíacos, dilatação dos brônquios e pupilas, vasoconstrição e suor. É um alcaloide simpaticomimético secretada pela medula das glândulas supra-renais, sendo essencial para a manutenção da homeostase cardiovascular, devido à sua capacidade de desviar o sangue para os tecidos sob estresse. Ademais, é um fármaco muito utilizado para o tratamento de pacientes alérgicos, picadas de insetos, veneno e aditivos alimentares. Cabe ressaltar que os efeitos da adrenalina sobre os órgãos-alvo são complexos, pois é um potente estimulador tanto dos receptores α quanto β adrenérgicos.¹⁵⁸

A efedrina é um fármaco considerado pseudo-alcaloide que tem atividade no sistema simpaticomimético. Ela possui um efeito potente sobre o SNC como a descongestionante, hipotensão e o broncoespasmo causado pela asma, através da ativação dos receptores β nos pulmões. No entanto, desde 2012 a ANVISA proibiu a sua comercialização no Brasil por causar dependência. A efedrina ocorre naturalmente nas plantas do gênero *Ephedra* e especificamente na espécie *Ephedra viridis* Coville. O chá dessa planta é indicado no tratamento de resfriado comum e asma, mas nos Estados

até esse chá de *Ephedra* foi proibido devido aos efeitos secundários graves. Mesmo com a proibição em diversos países espera-se um crescimento do mercado global sobre hidrocloreto de efedrina na Europa, Ásia, América do Norte e América Latina.

12. Detalhes de Alguns Alcaloides Baseados no Triptofano ou Alcaloides Indólicos

Esta é a classe dos alcaloides derivados do ácido aminado triptofano onde existe o maior número de importantes produtos naturais com atividades biológicas e que se transformaram em medicamentos. Essa família se caracteriza pela diversidade estrutural, complexidade e atividade farmacológicas, serem produzidos por plantas e fungos e apresentam longa história de uso na medicina tradicional. Até os alcaloides mais simples desta série apresentam importantes bioatividades, como o ácido indolacético (AIA) é uma auxina, que é comercializado como um estimulador do crescimento de plantas.

O ácido aminado triptofano é descarboxilado e hidroxilação dando origem a triptamina ou serotonina que são transformadas nas séries dos alcaloides verdadeiros e proto-alcaloides (Figura 18). Como as estruturas desses alcaloides são bastante complexas, outras partes dos elementos estruturais vêm das rotas biossintéticas dos terpenos, dentre outras. Desta forma, há duas subclasses: alcaloides indólicos isoprenoides e não isoprenoides. Esses alcaloides são facilmente identificados pelo sistema indólico nas estruturas. Em alguns casos o núcleo é modificado para o sistema heterocíclico isoquinolínico como nos casos dos alcaloides da chinchona, como a quinina.

Os alcaloides mais complexos desta série podem apresentar uma grande diversidade estruturais e muitos destes são venenos poderosos e tem ação farmacológica específica e, portanto, têm emprego na área médica. Na Figura 19 estão destacados alguns alcaloides altamente relevantes e utilizados como medicamentos. Porém, muitos apresentam estreita margem de segurança entre a dose terapêutica e a tóxica ou apresentam efeitos colaterais desagradáveis ou inconvenientes. Na Figura 19 também estão destacados alguns exemplos de alcaloides indólicos bioativos, dentre centenas outros de grande importância para a clínica médica. A escolha desses alcaloides foi apenas uma questão de opção dos autores.

A estricnina é um alcaloide amargo e muito tóxico obtido de várias espécies vegetais do gênero *Strychnos*, como por exemplo *Strychnos nux-vomica*. Foi isolado puro em 1818 por Pelletier e Caventou, mas levou muitos anos após o isolamento que sua estrutura complexa fosse elucidada, devido as conexões dos anéis, não muitos usuais (Figura 19). Esse alcaloide é um veneno convulsionante que causa a morte por asfíxia, mas se usado em doses pequenas pode facilitar a digestão e estimular os músculos. Esse é um envenenamento incomum dramático, pois as convulsões

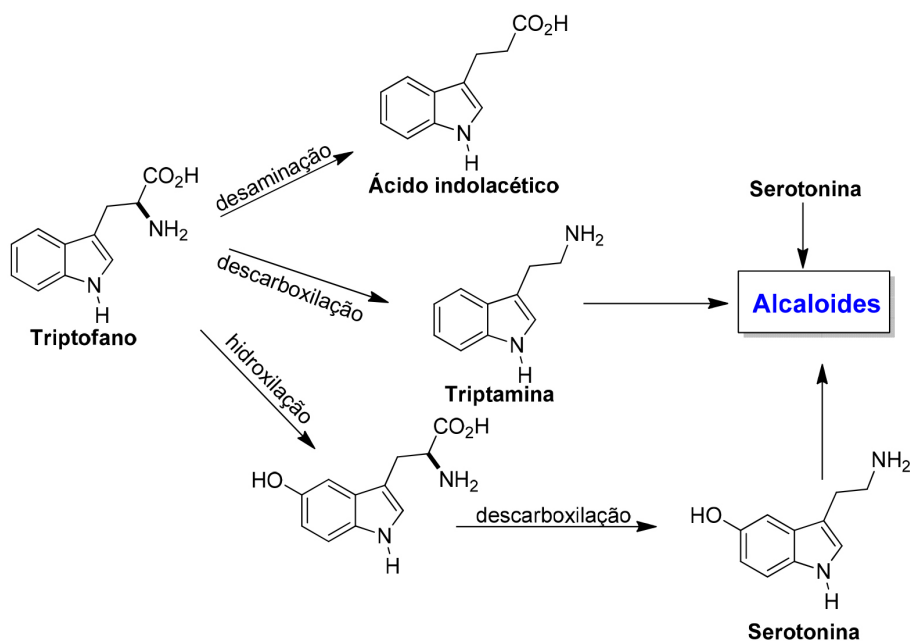


Figura 18. Rotas simplificadas para os alcaloides indólicos

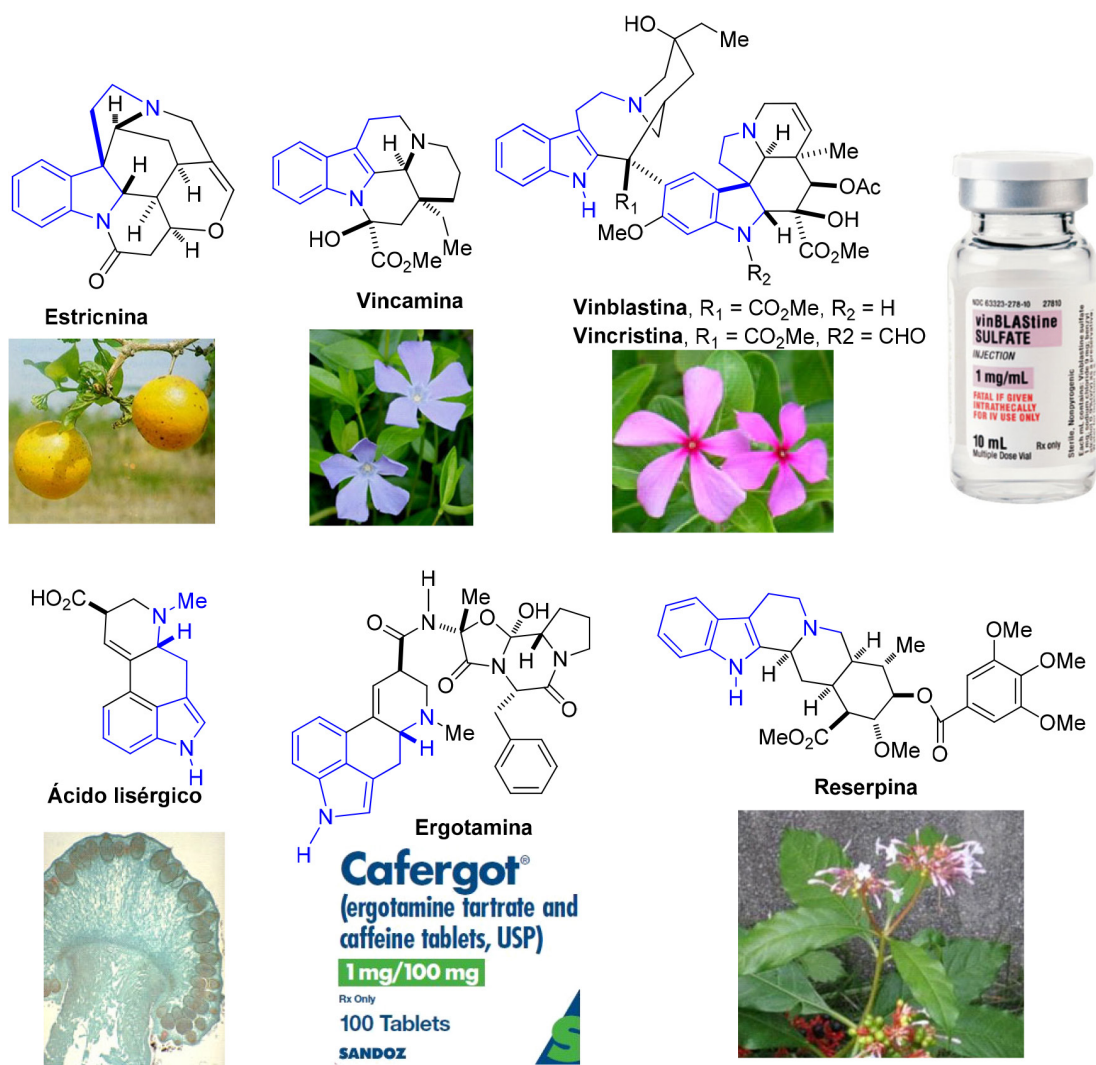


Figura 19. Alguns exemplos de importantes alcaloides indólicos

são a principal ameaça à vida. Ele pode ser tratado com Diazepam, devido às suas propriedades anticonvulsivantes combinadas com sua ampla margem de segurança.¹⁵⁹ A estricnina teve na sua primeira síntese realizada em 27 etapas.¹⁶⁰

O vincamina é um alcaloide com um éster metílico e hemiaminal heteropentacíclico (Figura 19) que pode ser isolado das folhas de diversas espécies de um arbusto com flores que variam de branco a azul intenso pertencentes ao gênero *Vinca* e família Apocynaceae. Nas florestas estas espécies são plantas perenes de cobertura do solo.

As espécies de vinca mais ricas no alcaloide vincamina são: *Vinca minor* (Periwinkle plant), *V. erecta*, *V. difformis*, *V. major*, *V. foetida*, *V. grandiflora*. A vincamina faz parte dos alcaloides clínicos muito importantes que incluem também a vimblastina e vincristina. A vimblastina e a vincristina são produzidos pela espécie *Vinca rosea* Linn ou *Catharanthus roseus* (pervinca de Madagascar, vinca-degato, maria-sem-vergonha e boa-noite) e *C. trichophyllus*.

A vincamina está no mercado farmacêutico em comprimidos e cápsulas nas concentrações de 10 mg e 30 mg sendo comercializada por diversas grandes companhias farmacêuticas. Tem uso clínico como hipotensivo e agente vasodilatador para o tratamento da angina e enxaqueca, pois aumenta o fluxo sanguíneo cerebral regional. O sulfato de vimblastina (marca Velban entre outras) é um medicamento quimioterápico usado no tratamento da leucemia aguda, doença de Hodgkin, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, carcinoma embrionário dos ovários, sarcoma de Kaposi, câncer de seios, melanoma maligno, tumores ginecológicos da infância e doenças malignas em crianças. Nas células a vimblastina se liga à tubulina e inibe a formação de microtúbulos, resultando na interrupção o ciclo celular mitótico na fase M. O mercado estima que haverá um crescimento do mercado de sulfato de vimblastina entre 2022-2027 CAGR de 11,40% devido aos casos crescentes do câncer e a inovação de tecnologias.

O ácido lisérgico é um dos alcaloides produzidos pela espécie de um fungo azulado *Claviceps purpurea* (esporão do centeio) da família Clavicipitaceae que é um contaminante comum das sementes do centeio tornando-as tóxicas, mas infectam outros cereais selvagens e cultivados (cevada, trigo, aveia, sorgo) e outras gramíneas. Muitos fungos produzem esses alcaloides que são conhecidos como alcaloides do ergot, como por exemplo, *Aspergillus fumigatus*, *Clavicipitaceous fungi*, *Clavulinopsis fusiformis*, *Neotyphodium lolli* e *Arthroderma benhamiae*. Esses fungos crescem nos cereais em substituição aos grãos como uma massa dura, de cor escura, semelhante a um chifre. Esses alcaloides são divididos em alcaloide amina (ex. ácido lisérgico) e alcaloide de ácidos aminados (ex. ergotamina, Figura 19).

Dependendo da estrutura química os alcaloides do ergot exercem atividades no sistema nervoso central e vasoconstricção.¹⁶¹ Em particular, o ácido lisérgico provoca alucinações, delírio, despersonalização e distúrbios mentais, mas seu derivado não natural mais famoso é a dietilamida do

ácido lisérgico (LSD) que tem propriedades psicodélicas. A ingestão de grãos contaminados com esporão do centeio e a dieta limitada causaram a morte de milhares de pessoas que consumiram pão contaminado por uma doença chamada de ergotismo que é uma intensa vasoconstricção arterial levando isquemia vascular periférica das extremidades (gangrena e convulsão). O ergotismo tem como sintomas dormência, formigamento e dor nas extremidades, cianose e ausência de pulso. A vasoconstricção das extremidades tornava os dedos pretos com a sensação de queimação, mas em realidade era gangrena de membros.

Durante a idade média essa doença (ergotismo) era chamada de “fogo de Santo Antônio ou Fogo Sagrado”, pois as pessoas iam para as igrejas de Santo Antônio (as vezes bem distantes) em busca de uma milagres e, como se ausentavam da dieta contaminada, ficavam curadas por algum tempo. Apesar de muitas pessoas terem morrido por ergotismo, posteriormente as parteiras do descobriram duas propriedades importantes do ergot em pó, ou “pulvis parturens”¹⁶²: efeito motilidade do útero para induzir parto e o uso para tratar o sangramento pós-parto devido a vasoconstricção. Esses alcaloides que eram extremamente tóxicos e levou a morte milhares de pessoas passou a ser um medicamento muito útil que salvou milhares de vidas.¹⁶² Ainda existem surtos de ergotismos nos dias atuais nas criações confinada de gado,¹⁶³⁻¹⁶⁵ pois *Claviceps purpurea* causa de ergotismo em bovinos, devido aos alcaloides que atuam em receptores adrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos causando efeito direto em vasos sanguíneos, musculatura lisa e sistema nervoso central e autônomo, bem como também se descrevem sinais clínicos e lesões de uma enfermidade de bovinos caracterizada por hipertermia, taquicardia, taquipneia e ulcerações na coroa do casco de bovinos.¹⁶⁶

A ergotamina é o principal alcaloides da família do ergot e que isolado em 1918 e chegou ao mercado para uso medicinal em 1921.¹⁶⁷ É usado como medicamento para o tratamento neurológico da enxaqueca, cefalalgia histamínica e dores de cabeça latejante de origem vascular. A enxaqueca é reconhecida como uma forte dor de cabeça debilitante que muitas das vezes necessita de tratamento medicamentoso com anti-inflamatórios, analgésicos e antipsicóticos. A ergotamina causa constricção dos vasos sanguíneos periféricos e cranianos. É um vasoconstritor agonista adrenérgico seletivo alfa-1.

As enxaquecas vêm com altos níveis de serotonina e a ergotamina bloqueia os receptores de serotonina, reduzindo a probabilidade de progressão da enxaqueca. Existem várias marcas de medicamentos que utilizam tartarato de ergotamina associada com cafeína, como fármaco comercial Cafergot (1 mg + 100 mg) que está disponível como supositório, comprimido sublingual e comprimido (Figura 19). Devido ao grande mercado farmacêutico internacional, a produção industrial de ergotamina pode ser realizada por extração do pó do fungo *Claviceps purpurea*, através da cultura de diversos tipos de fungos utilizando

cereais e ácidos aminados como substrato e por semissíntese a partir do ácido lisérgico.

A reserpina é um dos alcaloides extraídos da raiz da *Rauvolfia serpentina*, família Apocynaceae, ou vulgarmente conhecida como raiz de cobra indiana ou pimenta do diabo, que são plantas que crescem na Índia e na África para tratar picadas de cobra, insanidade, sedativo, hipotensor e poderoso tranquilizante. Os outros alcaloides presentes são: ajmalina, chandrina, rauwolfina, renoxidina, iombina e tetrafilicina. O seu uso, sob a forma de chá, está presente na farmacopeia milenar da Índia.

Na medicina Ayurvedica tradicional além de ser usada nos casos de picadas de cobras e enxaqueca, reserpina também é usada como antitérmico, antisséptico e laxante. A reserpina tem estrutura bastante complexa com cinco anéis fundido com estereoquímica específica (Figura 19). Ela inibe o transporte vesicular de norepinefrina resultando em seu esgotamento das terminações sinápticas centrais e periféricas. A reserpina é um fármaco presente em diversos medicamentos. O Hígroton® (clortalidona + reserpina) é uma associação de dois fármacos anti-hipertensivos.

Portanto, de forma geral, quando os alcaloides foram isolados pela primeira vez como agentes bioativos de plantas medicinais no início do século XIX, também ficou claro, à medida que suas estruturas começaram a ser desvendadas, que ofereciam enormes desafios em termos de atribuição estrutural e estereoquímica completa e, posteriormente, nas sínteses. De fato, algumas das sínteses orgânicas lendárias do século 20 são de alcaloides complexos. Assim, a incrível diversidade estrutural dessa classe trouxe grandes desafios para os químicos orgânicos sintéticos que conseguiram sobrepor todas as dificuldades e sintetizaram todos os compostos. A maioria dessas sínteses se mostrou economicamente inviável e os alcaloides continuam sendo extraídos de árvores e arbustos. Algumas das sínteses também conseguiram mostrar que as estruturas propostas estavam equivocadas. As aventuras dessas sínteses e o seu aproveitamento para a produção de novos derivados é outro capítulo muito interessante da química dos alcaloides.

13. Considerações Finais

Os produtos naturais das florestas e a humanidade caminharam juntos por milênios com grandes vantagens para os homens e animais que se beneficiaram de alimentos, materiais para construção e remédios para a cura ou alívio das doenças. Muitas histórias de sucesso foram relatadas mostrando como o intercâmbio de plantas e produtos naturais favoreceram as civilizações orientais e ocidentais na medicina e na saúde.

A medicina tradicional dos povos mais antigos desvendou as plantas das florestas que eram eficazes para o tratamento de muitas doenças. A continuidade desse processo de desvendar novas entidades químicas ativas continua bastante ativo. No entanto, o desmatamento

visando os minerais dos solos, terras para cultivo e para a pecuária, além das madeiras, destroem a biodiversidade e ceifam a possibilidade de descoberta destas substâncias bioativas que podem se tornar fármacos importantes para melhorar a saúde e a qualidade de vida da humanidade.

A intenção deste artigo foi o de apresentar de forma didática, mas com conteúdo, os alcaloides que são considerados os mais importantes produtos florestais dentre todos os produtos naturais produzidos pelos arbustos rasteiros, árvores, animais terrestres e aquáticos e micro-organismos nas matas e florestas. Chama a atenção de todos a diversidade de atividade biológica, número de substâncias bioativas e o número de fármacos que entraram na clínica médica dessa classe de produtos naturais.

A importância dos alcaloides também reside no seu papel ecológico que regula as interações entre as espécies que convivem dentro das florestas. O público-alvo deste trabalho não se limita apenas a cientistas e professores, mas principalmente aos alunos que queiram iniciar na química dos fascinantes alcaloides e conhecer melhor alguns detalhes sobre sua importância para a saúde e a qualidade de vida. Em realidade, este artigo faz parte de uma grande série de artigos “Aqui tem Química”, escritos por educadores altamente qualificados que tratam da presença da Química em tudo que nos cerca no nosso cotidiano e faz com que nossa vida seja muito melhor, pois os autores sentiram a necessidade de compor um texto mais abrangente para um público acadêmico que também pudesse servir como fonte de conhecimento para quem possa se interessar pelos alcaloides.

Agradecimentos

Agradecemos as bolsas concedidas pela Faperj CNE E-26/202.800/2017, CNE E-26/200.911/2021, CNPq bolsa 1A 301873/2019-4 e os projetos FAPERJ sob o número E-26/010.101106/2018, Pensa Rio E-26/010/00168/2015, SEI-260003/001178/2020.

Referências Bibliográficas

1. Taiz, L.; Zeiger, E.; Moller, I. M.; Murphy, A.; *Fisiologia e Desenvolvimento Vegetal*, 6a. ed., Artmed: Porto Alegre, 2017.
2. Wink, M.; Em *Biochemistry of Plant Secondary Metabolism*; Wink, M., ed.; Wiley-Blackwell, West Sussex: United Kingdom, 2010, cap. 1. [[Crossref](#)]
3. Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. *Química Nova* **2009**, *32*, 679. [[Crossref](#)]
4. Messick, R. E.; Davis, S. L.; Em *Imperiled: The Encyclopedia of Conservation*; DellaSala, D. A.; Goldstein, M. I., eds.; Elsevier, 2022, 563-573. [[Crossref](#)]
5. Zhang, Z.; Zhang, C. Revisiting the importance of forest rents, oil rents, green growth in economic performance of China:

- Employing time series methods. *Resources Policy*, **2023**, *80*, 103140. [[Crossref](#)]
6. Dufflot, R.; Fahrig, L.; Mönkkönen, M. Management diversity begets biodiversity in production forest landscapes. *Biological Conservation* **2022**, *268*, 109514. [[Crossref](#)]
 7. FAO. 2020. Global Forest Resources Assessment **2020**: Main report. Rome. [[Crossref](#)]
 8. Huang, X.; Hao, N.; Wang, Q.; Li, R.; Zhang, G.; Chen, G.; Liu, S.; Che, Z. Non-food bioactive forest product liriodenine: Sources, chemistry, and bioactivities. *Industrial Crops and Products* **2022**, *187*, 115447. [[Crossref](#)]
 9. Virjamo, V.; Julkunen-Tiitto, R. Quality and quantity of piperidine alkaloids in needles and bark of Scots pine (*Pinus sylvestris*) seedlings. *Phytochemistry Letters* **2018**, *26*, 106. [[Crossref](#)]
 10. Nilsu, T.; Thaisaeng, W.; Thamnarak, W.; Eurtivong, C.; Jumraksa, A.; Thorroad, S.; Khunnawutmanotham, N.; Ruchirawat, S.; Thasana, N. Three Lycopodium alkaloids from Thai club mosses. *Phytochemistry* **2018**, *156*, 83. [[Crossref](#)]
 11. Forezi, L. S. M.; Ferreira, P. G.; Hüther, C. M.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F. *Aqui Tem Química: parte IV. Terpenos na Perfumaria. Revista Virtual de Química* **2022**, *14*, 1005. [[Crossref](#)]
 12. Zhang, X.; Yang, L.-E.; Hu, Y.; Wu, X.; Wang, Z.; Miao, Y.; Sun, H.; Nie, Z.; Tan, N. Integrating morphology, molecular phylogeny and chemotaxonomy for the most effective authentication in Chinese *Rubia* with insights into origin and distribution of characteristic Rubiaceae-type cyclopeptides. *Industrial Crops and Products* **2023**, *191*, 115775. [[Crossref](#)]
 13. Santos, C. M. P. P.; Hüther, C. M.; Borella, J.; Ribeiro, F. N. S.; Duarte, G. C. A.; Carvalho, L. F.; Oliveira, E.; Lameira, A. O.; Pinho, C. F.; Machado, T. B.; Pereira, C. R. Season and shading affect emetine and cephalin production in *Carapichea ipecacuanha* plants. *Plant Biosystems* **2020**, *165*, 51. [[Crossref](#)]
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos. Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 60 p. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf>. Acesso em: 1 dezembro 2022.
 15. Braga, J. C. B.; da Silva, L. R. Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review* **2021**, *4*, 3831. [[Crossref](#)]
 16. Marmitt, D. J.; Bitencourt, S.; e Silva, A. C.; Rempel, C.; Goettert, M. I. The healing properties of medicinal plants used in the Brazilian public health system: a systematic review. *Journal of Wound Care* **2018**, *27*, S6. [[Crossref](#)]
 17. Bribi, N. Pharmacological activity of Alkaloids: A Review. *Asian Journal of Botany* **2018**, *1*, 1. [[Crossref](#)]
 18. Taiz, L.; Zeiger, E.; *Fisiologia Vegetal*. 4a. ed., Artmed: Porto Alegre, 2009.
 19. Shen, Y.; Liang, W.-J.; Shi, Y.-N.; Kennelly, E. J.; Zhao, D.-K. Structural diversity, bioactivities, and biosynthesis of natural diterpenoid alkaloids. *Natural Product Reports* **2020**, *37*, 763. [[Crossref](#)]
 20. Ng, Y. P.; Or, T. C. T.; Ip, N. Y. Plant alkaloids as drug leads for Alzheimer's disease. *Neurochemistry International* **2015**, *89*, 260. [[Crossref](#)]
 21. Lima, J. A.; Hamerski, L.; Em *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, ed.; Elsevier, cap. 8. [[Crossref](#)]
 22. Wink, M.; Em *Modern Alkaloids - Structure, Isolation, Synthesis and Biology*; Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O., eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008, cap. 1. [[Crossref](#)]
 23. Djilani, A.; Legseir, B.; Soulimani, R.; Dicko, A.; Younos, C. New extraction technique for alkaloids *ournal of the Brazilian Chemical Society* **2006**, *17*, 518. [[Crossref](#)]
 24. Raal, A.; Meos, A.; Hinrikus, T.; Heinämäki, J.; Rom ne, E.; Gudien , V.; Jakštas, V.; Koshovy, O.; Kovaleva, A.; Fursenco, C.; Chiru, T.; Nguyen, H. T. Dragendorff's reagent: Historical perspectives and current status of a versatile reagent introduced over 150 years ago at the University of Dorpat, Tartu, Estonia. *Pharmazie* **2020**, *75*, 299. [[Crossref](#)]
 25. Svendsen, A. B.; Verpoorte, R. *Chromatography of alkaloids, Part A: Thin-layer chromatography*. Elsevier Scientific Publishing Company, 1983.
 26. Popl, M.; Fährnich, J.; Tatar, V.; *Chromatographic analysis of alkaloids*, vol. 53, Marcel Dekker Inc., 1990.
 27. Warsi, A. R. S. Phytochemical screening and antioxidant activity of ethanolic extract and ethyl acetate fraction from basil leaf (*Ocimum basilicum* L.) by DPPH radical scavenging method. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* **2017**, *259*, 012008. [[Crossref](#)]
 28. Parbuntari, H.; Prestica, Y.; Gunawan, R.; Nurman, M. N.; Adella, F. Preliminary Phytochemical Screening (Qualitative Analysis) of Cacao Leaves (*Theobroma Cacao* L.). *Eksakta: Journal of Sciences And Data Analysis* **2018**, *19*, 41. [[Crossref](#)]
 29. Soušek, J.; Guédon, D.; Adam, T.; Bocho áková, H.; Táborská, E.; Válka, I.; Šimánek, V. Alkaloids and organic acids content of eight *Fumaria* species. *Phytochemical Analysis* **1999**, *10*, 6. [[Crossref](#)]
 30. Swanholm, C. E.; John, H. St. T.; Scheuer, P. J. A survey for alkaloids in Hawaiian plants I. *Pacific Sci.* **1959**, *13*, 295. [[Link](#)]
 31. Shahzad, Q.; Sammi, S.; Mehmood, A.; Naveed, K.; Azeem, K.; Ayub, A.; Hassaan, M.; Hussain, M.; Ayub, Q.; Shokat, O. Phytochemical analysis and antimicrobial activity of adhatoda vasica leaves. *Pure and Applied Biology* **2020**, *9*, 1654. [[Crossref](#)]
 32. Hidayah, M. A. Analysis of Batopang (Bioinsecticide of Brotowali Stem Extract and Ketapang Leaves) Based on SNI 02-3128-1992 and Effectiveness Test against Wood Grasshopper (*Valanga nigricornis*) with the Method Lethal Concentration 50. *Journal of Academic Research and Sciences* **2021**, *6*, 40. [[Link](#)]
 33. Gomberg, M. On the action of Wagner's reagent upon caffeine and a new method for the estimation of caffeine. *Journal of the American Chemical Society* **1896**, *18*, 331. [[Crossref](#)]
 34. Jha, D. K.; Panda, L.; Lavanya, P.; Ramaiah, S.; Anbarasu, A. Detection and Confirmation of Alkaloids in Leaves of *Justicia adhatoda* and Bioinformatics Approach to Elicit Its Anti-

- tuberculosis Activity. *Applied Biochemistry and Biotechnology* **2012**, *168*, 980. [[Crossref](#)]
35. Yadav, R.; Khare, R. K.; Singhal, A. Qualitative Phytochemical Screening of Some Selected Medicinal Plants of Shivpuri District. *International Journal of Life Sciences Scientific Research* **2017**, *3*, 844. [[Link](#)]
 36. Verpoorte, R.; Em *Encyclopedia of Analytical Science*; Worsfold, P.; Townshend, A.; Poole, C., eds.; Elsevier, 2nd ed., 2005, 56. [[Crossref](#)]
 37. Kurek, J.; Em *Alkaloids - Their Importance in Nature and for Human Life*; Kurek, J., ed.; Alkaloids IntechOpen: Rijeka, 2019, cap. 1 [[Crossref](#)]
 38. Matsuura, H. N.; Fett-Neto, A. G.; Em *Plant Toxins*; Carlini, C.; Ligabue-Braun, R., eds.; Springer: Dordrecht, 2017. [[Crossref](#)]
 39. Braekman, J. C.; Dalozze, D.; Pasteels, J. M.; Em *Alkaloids*; Roberts, M. F.; Wink, M., eds.; Springer: Boston, 1998, cap. 15. [[Crossref](#)]
 40. Costa-Lotufo, L. V.; Wilke, D. V.; Jimenez, P. C.; Epifânio, R. A. Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: histórico & perspectivas. *Química Nova* **2009**, *32*, 703. [[Crossref](#)]
 41. Arai, T.; Kubo, A.; Em *The Alkaloids*; Brossi, A., ed.; vol. 21, Academic Press: San Diego, 1983.
 42. Hawas, U. W.; Shaaban, M.; Shaaban, K. A.; Speitling, M.; Maier, A.; Kelter, G.; Fiebig, H. H.; Meiners, M.; Helmke, E.; Laatsch, H. Mansouramycins A-D, Cytotoxic Isoquinolinequinones from a Marine Streptomycete. *Journal of Natural Products* **2009**, *72*, 2120. [[Crossref](#)]
 43. Carroll, A. R.; Scheuer, P. J. Four beta-alkylpyridines from a sponge. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6637. [[Crossref](#)]
 44. Sipkema, D.; Franssen, M. C. R.; Osinga, R.; Tramper, J.; Wijffels, R. H. Marine sponges as pharmacy. *Marine Biotechnology* **2005**, *7*, 142. [[Crossref](#)]
 45. Almeida, A. M. P.; Berlinck, R. G. S.; Hajdu, E. Alcaloides Alquilpiridínicos de Esponjas Marinhas. *Química Nova* **1997**, *20*, 170. [[Crossref](#)]
 46. Lüddecke, T.; Schulz, S.; Steinfartz, S.; Vences, M. A salamander's toxic arsenal: review of skin poison diversity and function in true salamanders, genus *Salamandra*. *The Science of Nature* **2018**, *105*, 56. [[Crossref](#)]
 47. Ribeiro, D.; *O povo brasileiro: A formação e o sentido do Brasil*, 1a. ed., Global: São Paulo, 1995.
 48. de Carvajal, G.; de Rojas, A.; de Acuña, C.; *Descobrimientos do Rio das Amazonas*, Série 2ª Brasileira Companhia, vol. 203, Nacional: São Paulo, 1941. [[Link](#)]
 49. Mann, J.; *Chemical Aspects of Biosynthesis*, Oxford Science Publication, Oxford University Press, 1999.
 50. Wintersteiner, O.; Dutcher, J. D. Curare Alkaloids from Chondodendron Tomentosum. *Science* **1943**, *97*, 467. [[Crossref](#)]
 51. Biocca, E. Pesquisas Sobre o Método de Preparação do Curare Pelos Índios. *Revista do Museu Paulista* **1954**, *VIII*, 166. [[Link](#)]
 52. Randal, V. B.; Behrens, M.; Pereira, A. M. S. Farmácia da natureza: um modelo eficiente de farmácia viva. *Revista Fitos* **2016**, *10*, 73. [[Crossref](#)]
 53. Cannali, J.; Vieira, J. Efeito de alguns curares naturais e da d-Tubocurarina retardando o tempo de coagulação e o tempo de protrombina do sangue humano. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* **1967**, *65*, 167. [[Crossref](#)]
 54. Bruce-Chwatt, L. Three hundred and fifty years of the Peruvian fever bark. *British Medical Journal* **1988**, *296*, 1486. [[Crossref](#)]
 55. Mates, M.; Nesher, G.; Zevin, S. Quinines-past and present. *Harefuah*, **2007**, *146*, 560. [[PubMed](#)]
 56. Winegard, T. G.; *O mosquito. A incrível história do maior predador da humanidade*. Intrínseca LTDA: Rio de Janeiro, 2022.
 57. Raffauf, R. F. Some Notes on the Distribution of Alkaloids in the Plant Kingdom. *Economic Botany* **1970**, *24*, 34. [[Crossref](#)]
 58. Em colaboração com o químico Josep-Bienaimé, Caventou isolou também a clorofila que é o pigmento verde das plantas e essencial para o processo da fotossíntese.
 59. Haas, L. Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) and Jean Bienaime Caventou (1795-1887). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* **1994**, *57*, 1333. [[Crossref](#)]
 60. Oliveira, K. R. H. M.; dos Anjos, L. M.; Araújo, A. P. S.; Luz, W. L.; Kauffmann, N.; Braga, D. V.; Passos, A. C. F.; de Moraes, S. A. S.; Batista, E. J. O.; Herculano, A. M. Ascorbic Acid Prevents Chloroquine-Induced Toxicity in Inner Glial Cells. *Toxicology in Vitro* **2019**, *56*, 150. [[Crossref](#)]
 61. Delépine, M. Joseph Pelletier and Joseph Caventou. *Journal of Chemical Education* **1951**, *28*, 454. [[Crossref](#)]
 62. Ikan, R.; *Natural Products: A Laboratory Guide*. 2nd Ed., Academic Press Inc: San Diego, 1991.
 63. Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harbone, J. B.; *Natural Products - Their Chemistry and Biological Significance*. Longman: Londres, 1996.
 64. Bribi, N. Pharmacological activity of Alkaloids: A Review. *Asian Journal of Botany* **2018**, *1*, 1. [[Crossref](#)]
 65. Lacerda, R. B. Alcaloides Marinhas Bromopirrólicos. *Revista Virtual de Química* **2015**, *7*, 713. [[Crossref](#)]
 66. Bruneton, J.; *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Lavoisier, 2nd ed., 1999.
 67. Sireesha, B.; Reddy, B. V.; Basha, S. K.; Chandra, K.; Anasuya, D. A Review on Pharmacological Activities of Alkaloids. *World Journal of Current Med and Pharm Research* **2019**, *1*, 230. [[Crossref](#)]
 68. Torsell, K. B. G.; *Natural Product Chemistry*, Jonh Wiley & Sons: Chichester, 1983. [[Crossref](#)]
 69. Price, J. R.; Em *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Chatterjee, A.; echmeister, L., eds.; Springer-Verlag: Vienna, 1956. [[Crossref](#)]
 70. Brown, R. F. C.; Hobbs, J. J.; Hughes, G. K.; Ritchie, E. The Chemical Constituents oi Australian Flindersia Speeies. VI. The Structure and Chernistry of Flindersine. *Australian Journal of Chemistry* **1954**, *7*, 348. [[Crossref](#)]
 71. Kohnen-Johannsen, K. L.; Kayser, O. Tropane Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Biosynthesis and Production. *Molecules* **2019**, *24*, 796. [[Crossref](#)]
 72. Jackson, K. E. Alkaloids of tobacco. *Chemical Reviews* **1941**, *29*, 123. [[Crossref](#)]
 73. Funayama, S.; Cordell, G. A.; Em *Alkaloids Derived from Ornithine and Arginine em Alkaloids*; Funayama, S.; Cordell, G. A., eds.; Academic Press, 2015, cap. 3. [[Crossref](#)]

74. Sítio Statista. Disponível em: <<https://www.statista.com/outlook/cmo/tobacco-products/worldwide>>. Acesso em: 12 outubro 2022.
75. Donny, E. C.; Caggiula, A. R.; Sweitzer, M.; Chaudhri, N.; Gharib, M.; Sved, A. F. Self-administered and yoked nicotine produce robust increases in blood pressure and changes in heart rate with modest effects of behavioral contingency in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **2011**, *99*, 459. [[Crossref](#)]
76. Sanip, Z. B.; Suhaimi, M. Z. B.; Man, C. N.; Rasool, A. H. B. G.; Yusoff, H. B. M. Relationship between hair nicotine levels with blood pressure, body composition, lipid profile and leptin among healthy male smokers in Kelantan. *Journal of Taibah University Medical Sciences* **2016**, *11*, 50. [[Crossref](#)]
77. Posselt, W. H.; Reimann, K. L. Chemische Untersuchung des Tabaks und Darstellung eines eigenthümlich wirksamen Prinzips dieser Pflanze. *Geigers Magazin f Pharmacie* **1828**, *6*, 138.
78. Schmeltz, I.; Hoffmann, D. Nitrogen-Containing Compounds in Tobacco and Tobacco Smoke. *Chemical Reviews* **1977**, *77*, 295. [[Crossref](#)]
79. Akhtar, Y.; Em *Advanced Technologies for Managing Insect Pests*; Ishaaya, I.; Palli, S. R.; Horowitz, A. R., eds.; Springer Science: Dordrecht, 2012, cap. 11.
80. Pyakurel, P.; Shin, M.; Venton, B. J. Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) mediated dopamine release in larval *Drosophila melanogaster*. *Neurochemistry International* **2018**, *114*, 33. [[Crossref](#)]
81. Oliveira, E. E.; Schleicher, S.; Büschges, A.; Schmidt, J.; Kloppenburg, P.; Salgado, V. L. Desensitization of nicotinic acetylcholine receptors in central nervous system neurons of the stick insect (*Carausius morosus*) by imidacloprid and sulfoximine insecticides. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **2011**, *41*, 872. [[Crossref](#)]
82. TAILLEBOIS, E.; CARTEREAU, A.; JONES, A. K.; THANY, S. H. Neonicotinoid insecticides mode of action on insect nicotinic acetylcholine receptors using binding studies. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **2018**, *151*, 59. [[Crossref](#)]
83. FERREIRA, V. F.; DA ROCHA, D. R.; ARAUJO, K. G. L.; SANTOS, W. C. Advances in Drug Discovery to Assess Cholinergic Neurotransmission: A Systematic Review. *Current Drug Discovery Technologies* **2008**, *5*, 236. [[Crossref](#)]
84. FERREIRA, P. G.; HÜTHER, C. M.; DE CARVALHO, A. S.; FOREZI, L. S. M.; DA SILVA, F. C.; FERREIRA, V. F. Nicotina e a Origem dos Neonicotinoides: Problemas ou Soluções? Nicotine and the Origin of Neonicotinoids. Problems or solutions? *Revista Virtual Química* **2022**, *14*, 401. [[Crossref](#)]
85. Hladik, M. L.; Main A. R.; Goulson, D. Environmental risks and challenges associated with neonicotinoid insecticides. *Environmental Science Technology* **2018**, *52*, 3329. [[Crossref](#)]
86. Sánchez-Bayo, F.; Goulson, D.; Pennacchio, F.; Nazzi, F.; Goka, K.; Desneux, N. Are bee diseases linked to pesticides? - A brief review. *Environment International* **2016**, *89-90*, 7. [[Crossref](#)]
87. Camargo, S.; Pesticidas provocam declínio assustador de aves na Europa. Disponível em: <<https://conexoplaneta.com.br/blog/pesticidas-provocam-declinio-assustador-de-aves-na-europa/#fechar>>. Acesso em: 11 outubro 2022.
88. Vicente, E. C.; Guedes, N. M. R. Organophosphate poisoning of Hyacinth Macaws in the Southern Pantanal, Brazil. *Scientific Reports* **2021**, *11*, 5602. [[Crossref](#)]
89. Gaedcke, F. Ueber das Erythroxylin, dargestellt aus den Blättern des in Südamerika cultivirten Strauches Erythroxylon Coca Lam. *Archiv der Pharmazie* **1855**, *132*, 141. [[Crossref](#)]
90. Phillips, J. L.; Wynne, R. D.; *Cocaine: The Mystique and the Reality*, Avon Books: New York, 1980.
91. Ahmed, S.; Mohamed, H.; Hussam, E.; Muhnad, M. A.; Adel, G. Acute Poisoning with *Datura stramonium* Plant Seeds in Qatar. *Cureus* **2021**, *13*, e20152. [[Crossref](#)]
92. Kolar, D. Scopolamine as a Potential Treatment Option in Major Depressive Disorder - A Literature Review. *Israel Journal of Psychiatry* **2021**, *58*, 48. [[Link](#)]
93. Scopolamine Market Analysis. Disponível em: <<https://www.coherentmarketinsights.com/market-insight/scopolamine-market-1965>>. Acesso em: 9 outubro 2022.
94. Dei, S.; Bellucci, C.; Ghelardini, C.; Romanelli, M. N.; Spampinato, S. Synthesis, characterization and pharmacological profile of tropicamide enantiomers. *Life Sciences* **1996**, *58*, 2147. [[Crossref](#)]
95. Gyermek, L. Structure-activity relationships among derivatives of dicarboxylic acid esters of tropine. *Pharmacology & therapeutics* **2002**, *96*, 1. [[Crossref](#)]
96. Kohnen-Johannsen, K. L.; Kayser, O. Tropane Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Biosynthesis and Production. *Molecules* **2019**, *24*, 796. [[Crossref](#)]
97. Burreson, J.; Couteur L. P.; *Os Botões de Napoleão: As 17 moléculas que mudaram a história*, 1a. ed., Jorge Zahar Editor LTDA: Rio de Janeiro, 2006.
98. Martinez, S. T.; Almeida, M. R.; Pinto, A. C. Alucinógenos naturais: Um voo da Europa medieval ao Brasil. *Química Nova* **2009**, *32*, 2501. [[Crossref](#)]
99. Gilman, G. A.; Hardman, J. G.; Limbird, L. E.; Molinoff, P. B.; Ruddon, R. W.; *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 9a. ed., McGraw-Hill: Rio de Janeiro, 1996.
100. Lammers, T. G. Revision of the infrageneric classification of *Lobelia* L. (Campanulaceae: Lobelioideae). *Annals of the Missouri Botanical Garden* **2011**, *98*, 37. [[Crossref](#)]
101. Folquitto, D. G.; Swiech, J. N. D.; Pereira, C. B.; Bobek, V. B.; Possagno, G. C. H.; Farago, P. V.; Miguel, M. D.; Duarte, J. L.; Miguel, O. G. Biological activity, phytochemistry and traditional uses of genus *Lobelia* (Campanulaceae): a systematic review. *Fitoterapia* **2019**, *134*, 23. [[Crossref](#)]
102. Felpin, F.-X.; Lebreton, J. History, chemistry and biology of alkaloids from *Lobelia inflata*. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10127. [[Crossref](#)]
103. Máthé, A.; Em *Medicinal and Aromatic Plants of North America. Medicinal and Aromatic Plants of the World*; Máthé, A., ed.; vol. 6, Springer International Publishing: New York, 2020. [[Crossref](#)]
104. Rollim, I. M.; Trovó, M. Campanulaceae no Parque Nacional do Itatiaia, Brasil. *Rodriguésia* **2016**, *67*, 1025. [[Crossref](#)]
105. Wysocka, W. (+)-sparteine: A new minor alkaloid from *Lupinus albus* L. *The science of legumes: An annual international scientific journal (Finland)* **1995**, *2*, 137.

106. Aniszewski T.; *Alkaloids - Secrets of Life*, 1st. ed., Elsevier: Amsterdam, 2007.
107. Yovo, K.; Huguet, F.; Pothier, J.; Durand, M. K.; Breteau, M.; Narcisse, G. Comparative pharmacological study of sparteine and its ketonic derivative lupanine from seeds of *Lupinus albus* L. *Planta Medica* **1984**, *50*, 420. [Crossref]
108. Couch, J. F. Isolation of sparteine from *Lupinus barbiger* (Watson). *Journal of the American Chemical Society* **1932**, *54*, 1691. [Crossref]
109. Vilarino, M. P.; Mareggiani, G.; Grass, M. Y.; Leicach, S. R.; Ravetta, D. A. Post-damage alkaloid concentration in sweet and bitter lupin varieties and its effect on subsequent herbivory. *Journal of Applied Entomology* **2005**, *129*, 233. [Crossref]
110. Ujváry, S.; Em *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*; Krieger, R., ed.; 3rd. ed., Academic Press, 2010, cap. 3. [Crossref]
111. Keeler, R. F.; Crowe, M. W.; Lambert, E. A. Teratogenicity in swine of the tobacco alkaloid anabasine isolated from *Nicotiana glauca*. *Teratology* **1984**, *30*, 61. [Crossref]
112. Kulakov, I. V.; Nurkenov, O. A.; Akhmetova, S. B.; Seidakhmetova, R. B.; Zhambekov, Z. M. Synthesis and antibacterial and antifungal activities of thiourea derivatives of the alkaloid anabasine. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2011**, *45*, 15. [Crossref]
113. Bendik, P. B.; Rutt, S. M.; Pine, B. N.; Sosnoff, C. S.; Blount, B. C.; Zhu, W.; Feng, J.; Wang, L. Anabasine and Anatabine Exposure Attributable to Cigarette Smoking: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2022**, *19*, 9744. [Crossref]
114. Murphy, N. G.; Albin, C.; Tai, W.; Benowitz, N. L. Anabasine toxicity from a topical folk remedy. *Clinical Pediatrics* **2006**, *45*, 669. [Crossref]
115. Konanki, S.; Sura, M.; Sreeyapureddy, A.; Dowlathabad, M.; Daddam, J. R. Evaluation of therapeutic and toxic levels of *Conium maculatum* L. extract in gestation and foetal development of adult albino rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* **2022**, *13*, 100621. [Crossref]
116. Almeida, C. A. Razão, religião e revolução: luzes e sombras nas telas de Jacques-Louis David. *Anais do Museu Paulista* **2016**, *24*, 269. [Crossref]
117. Oliveira, L. O.; Venturini, B. A.; Rossi, A. A. B.; Hastenreiter, S. S. Clonal diversity and conservation genetics of the medicinal plant *Carapichea ipecacuanha* (Rubiaceae). *Genetics and Molecular Biology* **2010**, *33*, 86. [Crossref]
118. Bernhard, M.; Fasshuber, H.; Robien, W.; Brecker, L.; Greger, H. Dopamine-iridoid alkaloids in *Carapichea affinis* (= *Psychotria borucana*) confirm close relationship to the vomiting root Ipecac. *Biochemical Systematics and Ecology* **2011**, *39*, 232. [Crossref]
119. Camila de Sousa Queiroz, Flávia Reis de Carvalho Batista, Luiz Orlando de Oliveira. Evolution of the 5.8S nrDNA gene and internal transcribed spacers in *Carapichea ipecacuanha* (Rubiaceae) within a phylogeographic context. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, v 59, 2, **2011**, p.293-302. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2011.01.013>. [Crossref]
120. Emetina, C₂₉H₄₀N₂O₄. Sítio da Química Nova Interativa. Disponível em: <<http://qnint.sbq.org.br/novo/index.php?hash=molecula.372>>. Acesso em: 5 dezembro 2022.
121. Lameira, A. O. Cultivo da ipecacuanha [*Psychotria ipecacuanha* (Brot.) Stokes]. *EMBRAPA, Circular Técnica* **2002**, *28*, 1.
122. Oliveira, L. O.; Rossi, A. A. B.; Martins, E. R.; Batista, F. R. C.; Silva, R. Molecular phylogeography of *Carapichea ipecacuanha*, an amphitropical shrub that occurs in the understory of both semideciduous and evergreen forests. *Molecular Ecology* **2010**, *19*, 1410. [Crossref]
123. Ribeiro, F. N. S.; Hüther, C. M.; Oliveira, J. R.; Correia, D. M.; Rodrigues, N. F.; Almeida, R. B.; Moraes, J. B.; Silva, M. P.; Santos, C. M. P.; Pereira, M. O.; Duarte, G. C.; Ferreira, V. F.; Machado, T. B.; Lameira, O. A.; Cecchin, D.; Pereira, C. R. Luminosity Levels and Soil Composition Influence the Growth of Ipecacuanha. *Revista de Agricultura* **2022**, *97*, 17. [Crossref]
124. Nogueira, L. T.; Hüther, C. M.; Arge, L. W. P.; Ferreira, V. F.; Cecchin, D.; Borella, J.; Machado, T. B.; Pereira, C. R. Indicação de sombreamento artificial para o cultivo de *Carapichea ipecacuanha* de acordo com a atividade fotoquímica. *Brazilian Journal of Development* **2021**, *7*, 64742. [Crossref]
125. Hüther, C. M.; Ferreira, V. F.; Rodrigues, N. F.; Oliveira, J. R.; Rocha, N. P. S.; Marques, D. M. P.; Correa, G. M.; Borella, J.; Cecchin, D.; Tavares, S. R. L.; Machado, T. B.; Pereira, C. R.; Em *Geração e difusão de conhecimentos nas ciências agrárias*; 2a. ed., Atena Editora: Ponta Grossa, 2022.
126. Ricardo, R. A. K.; Hüther, C. M.; Rocha, N. P. S.; Oliveira, J. R.; Marques, D. M. P.; Rodrigues, N. F.; Correa, G. M.; Ferreira, V. F.; Em *Ciências agrárias multidisciplinares: avanços e aplicações múltiplas*, 1a. ed., e-publicar, 2022, vol. 2.
127. Ribeiro, F. N. S.; Hüther, C. M.; Correia, D. M.; Machado, T. B.; Pereira, C. R. Área foliar e altura de ipeca são alteradas pelo sombreamento. *Enciclopédia Biosfera* **2019**, *16*, 254. [Crossref]
128. Ribeiro, F. N. S. Hüther, C. M.; Oliveira, E.; Moraes, J. B.; Machado, T. B.; Lamera, O. A.; Pereira, C. R. Influência de diferentes substratos e níveis de radiação no crescimento de *Carapichea ipecacuanha* (ipecacuanha). *Revista Cubana Plantas Medicinales* **2019**, *24*, e764.
129. dos Santos, C. M. P. P.; Hüther, C. M.; Borella, J.; Ribeiro, F. N. S.; Duarte, G. C. A.; Carvalho, L. F.; Oliveira, E.; Lameira, A. O.; Pinho, C. F.; Machado, T. B.; Pereira, C. R. Season and shading affect emetine and cephalin production in *Carapichea ipecacuanha* plants. *Plant Biosystems* **2020**, *156*, 51. [Crossref]
130. Zappi, D.; Jardim, J.; Souza, E. B.; Di Maio, F. R.; Barbosa, M. R.; Valente, A. S. M.; Santos, L. A. F.; Filho, N. P. M.; Em *Livro Vermelho da Flora do Brasil*; Jakobsson, A., ed.; 1a. ed., CIP-Brasil: Rio de Janeiro, 2013.
131. Ferreira Junior, W. S.; Cruz, M. P.; dos Santos, L. L.; Medeiros, M. F. T. Use and importance of quina (*Cinchona* spp.) and ipecacuanha (*Carapichea ipecacuanha* (Brot.) L. Andersson): Plants for medicinal use from the 16th century to the presente *Journal of Herbal Medicine* **2012**, *2*, 103. [Crossref]
132. Coelho M. F. B.; Teixeira, V. A.; Azevedo, R. A. B.; e Albuquerque, M. C. F. Propagação da poaia (*Psychotria ipecacuanha*) em diferentes substratos e posicionamento das estacas. *Horticultura Brasileira* **2013**, *31*, 467. [Crossref]

133. Silva, M. L.; Azevedo, A. A.; Otoni, W. C.; de Carvalho, I. F.; Rossi, A. A. B.; da Silva, G. M.; Castrillon, S. I. Morfoanatomia dos sistemas gemíferos de poaia (*Carapichea ipecacuanha* (Brot.) L. Andersson) – Rubiaceae. *Revista Fitos* **2015**, *9*, 9.
134. CNCFloora. *Carapichea ipecacuanha* in Lista Vermelha da flora brasileira versão 2012.2 Centro Nacional de Conservação da Flora. Disponível em: <http://cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Carapichea_ipecacuanha>. Acesso em: 2 dezembro 2022.
135. Aronson, J. K.; Em *Meyler's Side Effects of Drugs*; Aronson, J. K., ed.; 6a. ed., Elsevier, 2016. [Crossref]
136. Dewick, P. M.; *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 2a. ed., John Wiley & Sons: England, 2002.
137. Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; de Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R.; *Farmacognosia: Do Produto Natural ao Medicamento*. Artmed: Porto Alegre, 2017.
138. Ayaz, M. M. Effect of Natural Treatments Ipechahcuana 6 and Spongia 6 on COPD in Human Patients. *Journal of Pulmonary and Respiratory Medicine* **2015**, *5*, 1000298. [Crossref]
139. Ricardo, L. M.; Paula-Souza, J.; Andrade, A.; Brandão, M. G. L. Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812–1881). *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2017**, *27*, 388. [Crossref]
140. Mukhopadhyay, R.; Roy, S.; Venkatadri, R.; Su, Y.-P.; Ye, W.; Barnaeva, E.; Griner, L. M.; Southall, N.; Hu, X.; Wang, A. Q.; Xu, X.; Dulcey, A. E.; Marugan, J. J.; Ferrer, M.; Arav-Boger, R. Efficacy and mechanism of action of low dose emetine against human cytomegalovirus. *PLOS Pathogens* **2016**, *12*, e1005717. [Crossref]
141. Yang, S.; Xu, M.; Lee, E. M.; Gorshkov, K.; Shiryayev, S. A.; He, S.; Sun, W.; Cheng, Y.-S.; Hu, X.; Tharappel, A. M.; Lu, B.; Pinto, A.; Farhy, C.; Huang, C.-T.; Zhang, Z.; Zhu, W.; Wu, Y.; Zhou, Y.; Song, G.; Zhu, H.; Shamim, K.; Martínez-Romero, C.; García-Sastre, A.; Preston, R. A.; Jayaweera, D. T.; Huang, R.; Huang, W.; Xia, M.; Simeonov, A.; Ming, G.; Qiu, X.; Tersikh, A. V.; Tang, H.; Song, H.; Zheng, W. Emetine inhibits Zika and Ebola virus infections through two molecular mechanisms: inhibiting viral replication and decreasing viral entry. *Cell Discovery* **2018**, *4*, 31. [Crossref]
142. Valadão, A.; Abreu, C. M.; Dias, J. Z.; Arantes, P.; Verli, H.; Tanuri, A.; de Aguiar, R. S. Natural Plant Alkaloid (Emetine) Inhibits HIV-1 Replication by Interfering with Reverse Transcriptase Activity. *Molecules* **2015**, *20*, 11474. [Crossref]
143. Tan, G. T.; Miller, J. F.; Kinghorn, A. D.; Hughes, S. H.; Pezzuto, J. M. HIV-1 and HIV-2 reverse transcriptases: A comparative study of sensitivity to inhibition by selected natural products. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1992**, *185*, 370. [Crossref]
144. Matthews H.; Usman-Idris, M.; Khan, F.; Read, M.; Nirmalan, N. Drug repositioning as a route to anti-malarial drug discovery: preliminary investigation of the in vitro anti-malarial efficacy of emetine dihydrochloride hydrate. *Malaria Journal* **2013**, *12*, 359. [Crossref]
145. Shen, L.; Niu, J.; Wang, C.; Huang, B.; Wang, W.; Zhu, N.; Deng, Y.; Wang, H.; Ye, F.; Cen, S.; Tan, W. High-throughput Screening and Identification of Potent Broad-spectrum Inhibitors of Coronaviruses. *Journal of Virology* **2019**, *93*, e00023-19. [Crossref]
146. Bleasel, M. D.; Peterson, G. M. Emetine, Ipecac, Ipecac Alkaloids and Analogues as Potential Antiviral Agents for Coronaviruses. *Pharmaceuticals* **2020**, *13*, 51. [Crossref]
147. Bolzani, M. S.; Bolzani, V. S. Do Peru à Java: A trajetória da Quinina ao longo dos séculos. Disponível em: <https://i-flora.iq.ufrj.br/hist_interessantes/quinina.pdf>. Acesso em: 19 janeiro 2023.
148. Hays, J. N.; *The Burdens of Disease*. Rutgers University Press: London, 2009.
149. Almeida, M. R.; Martinez, S. T.; Pinto, A. C. Química de Produtos Naturais: Plantas que Testemunham Histórias. *Revista Virtual de Química* **2017**, *9*, 1117. [Crossref]
150. Woodward, R. B.; Doering, W. E. The total synthesis of quinine. *Journal of the American Chemical Society* **1944**, *66*, 849. [Crossref]
151. Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. The first stereoselective total synthesis of quinine. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 3239. [Crossref]
152. de Moraes, L. C. S. L.; Barbosa-Filho, J. M.; de Almeida, R. N. Central depressant effects of reticuline extracted from *Ocotea duckei* in rats and mice”. *Journal of Ethnopharmacology* **1998**, *62*, 57. [Crossref]
153. Dholvitayakhun, A.; Trachoo, N.; Sakee, U.; Cushnie, T. P. T. Potential applications for *Annona squamosa* leaf extract in the treatment and prevention of foodborne bacterial disease. *Natural Product Communications* **2013**, *8*, 385. [Crossref]
154. Sítio GlobeNewswire. Disponível em: <<https://www.globenewswire.com/news-release/2022/08/03/2491622/0/en/Global-Morphine-Sulfate-Market-Size-to-Hit-US-6-5-Bn-by-2028-at-a-CAGR-of-7-9-Comprehensive-Research-Report-by-Facts-Factors.html>>. Acesso em: 16 outubro 2022.
155. Sítio News Channel Nebraska. Disponível em: <<https://www.newschannelnebraska.com/story/46703930/global-codeine-phosphate-market-2022>>. Acesso em: 16 outubro 2022.
156. Berenyi, S.; Csutoras, C.; Sipos, A. Recent Developments in the Chemistry of Thebaine and its Transformation Products as Pharmacological Targets. *Current Medicinal Chemistry* **2009**, *16*, 3215. [Crossref]
157. Sítio Market Watch. Disponível em: <<https://www.marketwatch.com/press-release/thebaine-market-size-growth-2022-global-business-industry-revenue-demand-and-applications-market-research-report-to-2027-with-cagr-of-16-2022-08-18>>. Acesso em: 16 outubro 2022.
158. Brunton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C.; *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12a. ed., 2012, 282.
159. Herishanu, Y.; Landau, H. Diazepam in the treatment of strychnine poisoning: Case Report. *British Journal of Anaesthesia* **1972**, *44*, 747. [Crossref]
160. Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A. Däniker, H. U.; Schenker, K. The total synthesis of strychnine. *Journal of the American Chemical Society* **1954**, *76*, 4749. [Crossref]

161. Tasker, N. R.; Wipf, P.; Em *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Knölker, H.-J., ed.; Academic Press, 2021. [[Crossref](#)]
162. da Costa, F. B.; O Fogo Sagrado e os Alcaloides do Ergot. Disponível em: <https://i-flora.iq.ufjf.br/hist_interessantes/ergot.pdf>. Acesso em: 5 dezembro 2022.
163. Hodgson, E.; Em *Progress in Molecular Biology and Translational Science*; Hodgson, E., ed.; Academic Press, 2012. [[Crossref](#)]
164. Kudupoje, M. B.; Vanzant, E. S.; McLeod, K. S.; Yiannikouris, A. Synthesis, Evaluation, and Characterization of an Ergotamine Imprinted Styrene-Based Polymer for Potential Use as an Ergot Alkaloid Selective Adsorbent. *ACS Omega* **2021**, *6*, 30260. [[Crossref](#)]
165. Coufal-Majewski, S.; Stanford, K.; McAllister, T.; Blakley, B.; McKinnon, J.; Chaves, A. V.; Wang, Y. Impacts of Cereal Ergot in Food Animal Production. *Frontiers in Veterinary Science* **2016**, *3*. [[Crossref](#)]
166. Hemckmeier, D.; Galindo, C. M.; Melchiorretto, E.; Gava, A.; Casa, R. T. *Claviceps purpurea e Bipolaris* sp. como causa de ergotismo em bovinos no estado de Santa Catarina. *Pesquisa Veterinária Brasileira* **2018**, *38*, 875. [[Crossref](#)]
167. Valsler, B.; Ergotamine. Chemistry World, 4 de setembro de 2016. Disponível em: <<https://www.chemistryworld.com/podcasts/ergotamine/1017416.article>>. Acesso em: 19 janeiro 2023.