

A pereirina é um alcalóide encontrado na casca do pau-pereira (Geissospermum vellosii), árvore da família das apocináceas. A substância, usada durante muito tempo como medicamento contra febres (inclusive as provocadas pela malária), foi isolada pela primeira vez em 1838, no Rio de Janeiro, por um farmacêutico brasileiro. O isolamento desse alcalóide, reivindicado também por pesquisadores de outros países, mostra que na primeira metade do século 19 já se faziam estudos químicos de produtos naturais no país.

**Márcia Rosa de Almeida,
Josélia Alencar Lima,
Nadja Paraense dos Santos
e Angelo da Cunha Pinto**
*Instituto de Química,
Universidade Federal do Rio de Janeiro*



PEREIRINA

O primeiro alcalóide isolado no Brasil

A exuberante natureza brasileira era motivo de fascínio e curiosidade para viajantes e colonizadores que aqui chegaram a partir do século 16. Esses homens descreveram os habitantes, os animais, os minerais e em especial as plantas, então utilizadas como alimentos, venenos ou medicamentos. Povos sem escrita, os indígenas das terras do pau-brasil eram os portadores dos saberes sobre as plantas nativas. Muitos europeus perceberam os usos empíricos de vegetais feitos pelos ameríndios, e deixaram textos em que relacionam as plantas (identificadas pelo nome indígena, o único então existente) e os seus usos. Não existem, porém, registros padronizados nem descrições organizadas, mas apenas a intenção de descrever o que era vislumbrado no Novo Mundo.

De início, o processo de apropriação e certificação do conhecimento sobre plantas medicinais das novas terras dominadas baseava-se na experiência dos habitantes locais quanto ao seu emprego no tratamento de certos males. Mais tarde, com os avanços da botânica e da farmacologia, a possibilidade de produção de remédios inéditos e valiosos estimulou estudos mais acurados sobre essas plantas. Elas passaram a ser classificadas, ganharam descrições e nomes científicos e foram levadas aos laboratórios para a identificação de seus componentes químicos e o estudo de suas ações sobre o organismo humano, visando à fabricação de novos medicamentos.

Uma das plantas brasileiras que passaram por esse processo foi a espécie conhecida como pau-pereira (*Geissospermum vellosii*) (figura 1). Da casca dessa árvore foi extraído um alcalóide, batizado de pereirina, que durante muitas décadas foi utilizado como remédio contra febres (inclusive as da malária) e outros males. Essa descoberta – o primeiro isolamento de um alcalóide no Brasil – aconteceu em 1838, no Rio de Janeiro, na farmácia de Ezequiel Corrêa dos Santos (1801-1864). ▶

Figura 1. O pau-pereira (*Geissospermum vellosii*), em primeiro plano, já foi citado como uma das 10 plantas brasileiras mais importantes na medicina popular

FOTO: DÉBEO RODRIGUES

O pau-pereira

O pau-pereira, uma árvore da família das apocináceas, é encontrado na Bahia, em Minas Gerais, no Espírito Santo e no Rio de Janeiro. Essa planta foi de início classificada no gênero *Tabernaemontana* pelo frei José Mariano da Conceição Velloso (1742-1811), um dos pioneiros da botânica no Brasil. Velloso a designou como *Tabernaemontana laevis* (figura 2). Na mesma época, os farmacêuticos e botânicos espanhóis Hipólito Ruiz López (1752-1816) e José Antonio Pavón y Jiménez (1754-1840), autores de *Flora peruviana et chilensis*, livro publicado entre 1798 e 1802, a colocaram no gênero *Vallesia*.

Essa última classificação foi seguida pelo alemão – radicado no Brasil – Ludwig Riedel (1790-1861), autor da parte botânica do *Manual do agricultor brasileiro*, lançado em 1839 pelo fazendeiro francês, também radicado no país, Carlos Augusto Taunay (1791-1867). Já o alemão Carl Friedrich Philipp von Martius (1794-1868), principal autor da *Flora brasiliensis*, publicada em 15 volumes entre 1840 e 1906, transferiu essa árvore para o gênero *Picramnia*. As características diferenciadas do vegetal, porém, levaram o médico e botânico brasileiro Francisco Freire Allemão de Cysneiros (1797-1874) a criar, em 1845, um novo gênero para abrigá-la, *Geissospermum*. Em homenagem ao frei Velloso, o primeiro a

descrever a planta, Freire Allemão batizou a espécie como *Geissospermum vellosii* (figura 3). Atualmente, os nomes *Tabernaemontana laevis*, *Geissospermum laevis* e *Geissospermum vellosii* são considerados sinônimos científicos.

Essa árvore tem diferentes nomes populares, dependendo da região onde ocorre: pau-forquilha, pau-de-pente, camará-de-bilro, camará-do-mato, canudo-amargoso, paratudo, quinarana, pinguaciba, pereiroá, pereiro, ubá-açú, tinguaba e chapéu-de-sol. Entre os nomes vulgares, o mais usado é pau-pereira. A origem desse nome tem três versões. Para o médico Domingos José Freire Júnior (1843-1899), que se empenhou no estudo da febre amarela, o nome foi dado pelos europeus que exploraram o território brasileiro, devido à semelhança da árvore com a pereira. Outra versão diz que é uma homenagem ao indivíduo que descobriu a planta. Para Freire Allemão, porém, a origem é indígena: *perairana*, *perairíba* ou *periora*. Esses termos significam ‘casca preciosa’ e revelam que os povos ameríndios conheciam bem o valor medicinal da planta.

Os nomes pau-pereira, pau-de-colher, chapéu-de-sol e paratudo ainda são usados, pela população, para designar outras plantas. O guatambu-branco ou guatambu-oliva (*Aspidosperma parvifolium*), por exemplo, também é chamado de pau-pereira, o que leva a confusões. Embora as constituições químicas das duas espécies sejam diferentes, o guatambu-branco é usado popularmente para o tratamento das mesmas enfermidades que o pau-pereira, e por isso é conhecido pelo mesmo nome (figura 4).

A casca do pau-pereira, considerado pelo farmacêutico brasileiro Gustavo Peckolt (1861-1923) uma das 10 plantas medicinais brasileiras mais importantes, é empregada na medicina popular para tratar malária, inapetência, má digestão, tontura, prisão de ventre e febres. Sua madeira serve para a construção e para a fabricação de cabos de ferramentas. No Rio de Janeiro antigo, também eram comuns, nos botequins, garrafas de cachaça com cascas de pau-pereira. Os boêmios da cidade atribuíam à bebida propriedades revigorantes e estimulantes do apetite sexual, já descritas pelos indígenas.

Os primeiros registros científicos do uso do pau-pereira em tratamentos médicos surgiram em teses da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro e na *Revista Médica Fluminense*. Entre outras citações, aparece a primeira prescrição, de banhos com águas obtidas a partir do cozimento das cascas do pau-pereira, do médico brasileiro Joaquim José da Silva (1791-1857), à escrava de sua irmã, que sofria de febres intermitentes. O relato menciona que a escrava foi curada no segundo dia de tratamento, resultado que estimulou o médico a continuar prescrevendo tais banhos para pacientes com febres de

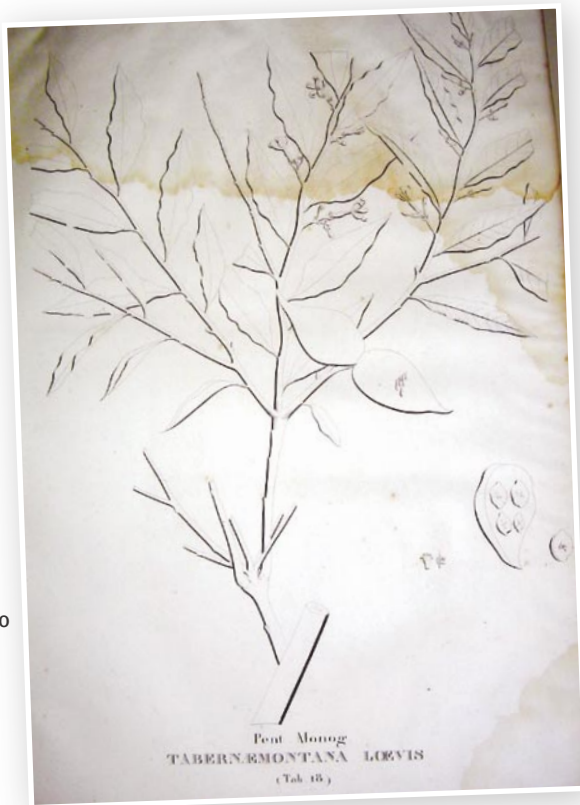


Figura 2. O primeiro registro do pau-pereira, ainda como *Tabernaemontana laevis*, foi publicado em 1827, no livro *Flora fluminensis*, do frei José M. C. Velloso, um dos pioneiros da botânica no Brasil

FONTE: FLORA FLUMINENSIS, 1827

FONTE: FLORA BRASILIENSIS, 1860



Figura 3. Ilustração de *Geissospermum vellosii*, descrita pelo botânico Freire Allemão, mostrando as principais características da árvore que levou à criação de um novo gênero

tratos só foi iniciado no século 19. É dessa época, por exemplo, o isolamento da morfina (em 1806), da quinina (em 1820) e da estricnina (também em 1820). Mais tarde, as bases orgânicas encontradas nos vegetais ganharam o nome de alcalóides.

A quinina, por exemplo, é extraída da casca de diferentes espécies de árvores da família das rubiáceas (a mesma do cafeeiro) e do gênero *Cinchona*, nativas nas regiões tropicais da América do Sul. Foi isolada pelos químicos franceses Pierre J. Pelletier (1788-1842) e Joseph B. Caventou (1795-1877), em Paris. Sua eficácia no tratamento da malária foi demonstrada, ainda no século 19, pelo médico militar francês François Maillot (1804-1894).

Com o pau-pereira (*G. vellosii*), a história não foi diferente. Como a casca da quina, a casca do pau-pereira era empregada pelos indígenas no tratamento de febres, por ter gosto amargo – tal gosto era associado por eles ao poder de cura das plantas. Essa é a origem da crendice popular de que, quanto mais amargo o remédio, mais rápida e eficiente é a cura. O uso por indígenas despertou o interesse ▶

outras origens, erisipelas e outras doenças. Após essa observação, o mesmo tratamento começou a ser usado nos hospitais São Francisco da Penitência e São Francisco de Paula e na Santa Casa da Misericórdia. A ampla divulgação da ação terapêutica das cascas do pau-pereira não tardou a repercutir na Europa, iniciando uma ‘guerra’ pela primazia da descoberta científica da pereirina.

Os alcalóides

O termo ‘alcalóide’ designa substâncias de origem vegetal, nitrogenadas, que normalmente apresentam atividade biológica. Extratos de plantas contendo alcalóides são empregados como medicamentos, venenos e poções ‘mágicas’ desde os primórdios da civilização. Assim, é difícil estabelecer a origem correta da descoberta desse tipo de substância. Registros indicam que o ópio, por exemplo, era usado pelos sumérios desde 4 mil anos antes da era cristã, por suas propriedades soporíficas e analgésicas.

Os extratos vegetais, no entanto, contêm muitas substâncias. O isolamento de compostos orgânicos (principalmente ácidos e bases) a partir desses ex-

FONTE: FLORA BRASILIENSIS, 1860



Figura 4. O guatambu-branco (*Aspidosperma parvifolium*) também tem o nome popular de pau-pereira, mas não contém a pereirina

dos médicos e farmacêuticos. No século 19, médicos brasileiros prescreviam banhos com água obtida a partir do cozimento da casca do pau-pereira e xaropes preparados com seu extrato. Na mesma época, os farmacêuticos do país iniciaram pesquisas visando isolar a substância que, nesse vegetal, tinha propriedades medicinais, para comercializá-la em suas boticas.

Glória brasileira

Entre esses farmacêuticos estava o brasileiro Ezequiel Corrêa dos Santos (1801-1864), segundo presidente (em 1837) da Seção de Farmácia da Academia Imperial de Medicina, criada no período da Regência, em 1835, e depois fundador e primeiro presidente da Sociedade Farmacêutica Brasileira, fundada em 1851 pelos profissionais do setor. Corrêa dos Santos isolou o princípio ativo do extrato da casca do pau-pereira em 1838, identificou a substância como um alcalóide e deu-lhe o nome de pereirina. Mais tarde, seu filho, também chamado Ezequiel Corrêa dos Santos (1825-1899), continuou os estudos do pai – a monografia que apresentou, em 1848, à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, tinha como tema o pau-pereira.

A primazia do isolamento desse alcalóide, no entanto, foi discutida desde o início, tanto no Brasil quanto no exterior. Aqui, Jean Louis Alexandre Blanc (?-1869) e Jean Marie Soullié, dois farmacêuticos franceses radicados no Rio de Janeiro e que também estudaram a ação da pereirina, reivindicaram a

autoria da descoberta. Na Europa, o isolamento é atribuído a diferentes cientistas, como os alemães Christoph H. Pfaff (1773-1852) e Berend Goos (1815-1885), o francês Pelletier e o italiano Pietro Peretti (1781-1864).

Documentos históricos, entretanto, reforçam a hipótese de que a pereirina foi de fato isolada pela primeira vez por Corrêa dos Santos. Em artigo na *Revista Médica Fluminense*, em fevereiro de 1838, o médico Luiz Francisco Ferreira (?-1857), também professor da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, já relatava os efeitos da prescrição da pereirina. Em abril do mesmo ano, na mesma publicação, o cirurgião Peregrino José Freire descrevia a dosagem que devia ser receitada: 12 gramas de pereirina dissolvidas em ácido sulfúrico diluído e misturadas a um xarope. Luiz Francisco Ferreira teria recebido a substância do próprio Ezequiel Corrêa dos Santos, conforme relato publicado na mesma revista em março de 1838. Esses textos indicam que Corrêa dos Santos a isolou antes das datas citadas.

A maior contestação dessa descoberta, no Brasil, partiu de Blanc, que estudou e isolou o princípio ativo do pau-pereira na mesma época. O fato de o farmacêutico brasileiro ter fornecido a pereirina a Ferreira para que este a testasse clinicamente, enquanto Blanc ainda trabalhava no processo de extração desse princípio – segundo artigo do médico italiano, radicado no Brasil, Luís Vicente de Simoni (1792-1881) também publicado na *Revista Médica Fluminense* em abril de 1838 –, reforça a proposta de que Corrêa dos Santos foi o primeiro. Além disso, a pereirina obtida por Blanc apresentava características químicas distintas da obtida por Ezequiel.

Já os estudos europeus que também teriam resultado no isolamento da pereirina foram, segundo registros históricos, realizados após 1838. Os estudos de Pietro Peretti, professor da Universidade La Sapienza, de Roma (Itália), e também apontado como descobridor da pereirina, ocorreram em 1839 e só foram publicados em 1845, no *Journal de Chimie Médicale de Pharmacie et de Toxicologie*. Já Pelletier, o famoso químico



Figura 5. Vários extratos brutos e pós das cascas do pau-pereira são comercializados através da internet para prevenção e tratamento de diferentes doenças, mesmo sem comprovação científica de sua eficácia

OUTRAS PROPRIEDADES

Recentemente, o grupo de pesquisa do qual os autores fazem parte, no Laboratório de Produtos Naturais do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, constatou, em colaboração com pesquisadores do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica na mesma universidade, que o extrato do pau-pereira inibe as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE). Os pesquisadores observaram inibição de mais de 90% da atividade da AChE no cérebro de ratos na concentração de apenas 100 microgramas por mililitro do extrato. Em indivíduos saudáveis, a AChE é responsável pela 'quebra' da acetilcolina, um neurotransmissor que, nos portadores da doença de Alzheimer, tem sua concentração e sua atividade reduzidas (e a BChE seria a responsável por sua degradação). Medicamentos que inibem a ação dessas enzimas já são usados para tratar os sintomas da doença, mas continua a busca por substâncias mais eficazes e de menor custo de produção. A descoberta de fármacos com ação sobre ambas (principalmente a BChE) seria de grande valia para o tratamento dessa desordem cerebral.



francês, primeiro a isolar a quinina, obteve os mesmos resultados de Corrêa dos Santos, mas ele próprio registrou ter recebido cascas de pau-pereira apenas em 1840.

Os pesquisadores brasileiros divulgavam a denominação pereirina com a intenção de resgatar sua origem e divulgar os estudos sobre a flora brasileira e os possíveis remédios que poderiam ser produzidos a partir das riquezas naturais do país. A disputa pela primazia da descoberta da pereirina mostra a importância das pesquisas sobre produtos naturais feitas no século 19, no Brasil.

Mistura complexa

No século 19, a procura pela pereirina era intensa em muitas boticas brasileiras, devido à sua eficácia contra diversas doenças. Entretanto, o interesse popular diminuiu após a observação de que não se tratava de uma substância quimicamente pura. Como esse composto já tinha grande importância econômica, muitos pesquisadores retomaram seu estudo, tentando purificá-lo. Em 1880, Domingos Freire Júnior (1843-1899), após análises, propôs $C_7H_{21}AzO_{10}$ ('Az', ou azoto, é o antigo nome do nitrogênio) como a fórmula molecular da pereirina, e depois disso seu uso foi retomado por farmacêuticos e médicos. Em estudos na mesma época, o químico alemão Oswald Hesse (1835-1917) propôs outra ($C_{19}H_{24}N_2O$) para a pereirina e descobriu, em 1877, outro alcalóide na casca do pau-pereira, com a fórmula $C_{19}H_{24}N_2O_2$, que denominou geissospermina.

A possibilidade de isolar substâncias naturais e o surgimento de novas técnicas que permitiam a

identificação dessas substâncias, como a espectrometria de infravermelho e a ressonância magnética nuclear de hidrogênio, estimulou pesquisadores do século 20 a continuar os estudos com o pau-pereira. O principal foi o norte-americano Henry Rapoport (1918-2002), que isolou, com colaboradores, outros alcalóides do extrato da casca dessa árvore: flavopereirina (1958), geissosquizina, apogeissosquizina e geissosquizolina (1960), velosimina, velosiminol e geissolosimina (1962), e geissovelina (1973). Ainda hoje o pau-pereira é vendido pela internet, por alto preço, e indicado (embora sem confirmação científica) para a prevenção e o tratamento de cânceres e de doenças virais como Aids, herpes e hepatite C (figura 5), e cientistas continuam a realizar pesquisas com o extrato de suas cascas, inclusive no Brasil (ver 'Outras propriedades').

Isso indica que a substância isolada por Ezequiel Corrêa dos Santos, considerada por ele apenas um alcalóide, era na verdade uma mistura complexa de bases. Alguns pesquisadores acreditam que a geissosquizolina e a pereirina são a mesma substância, devido à semelhança com a fórmula proposta por Hesse para a pereirina. Hoje sabe-se também que a geissospermina é o alcalóide majoritário do extrato da casca do pau-pereira.

A celeuma criada em torno do isolamento da pereirina serve para mostrar que, em ciência, é mais comum do que se imagina o fato de diversos pesquisadores trabalharem ao mesmo tempo e com objetivo idêntico, em países diferentes. No caso desse alcalóide, mais importante do que estabelecer quem foi o primeiro a isolá-lo é a constatação de que, em meados do século 19, as boticas do Rio de Janeiro já realizavam estudos químicos de produtos naturais. ■

SUGESTÕES PARA LEITURA

- ALMEIDA, M. R.
'Pereirina: o primeiro alcalóide isolado no Brasil? Caracterização de alcalóides em extratos etanólicos de *Geissospermum vellosii* por CLAE e EM-IES' (tese de mestrado), Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2007.
- LIMA, J. A.
'Estudo químico e farmacológico do *Geissospermum vellosii*: isolamento da geissospermina, um inibidor de acetilcolinesterase' (tese de doutorado), Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2005.
- NINA, A. P. 'Indicações e contra-indicações da pereirina e seus saes nas manifestações agudas da malária', Rio de Janeiro, 1883.
- SANTOS, E. C.
'Monografia do *Geissospermum vellosii* vulgo pau-pereira', Faculdade de Medicina, Rio de Janeiro, 1848.