


Compostos Bioativos de Plantas Medicinais: Uma Revisão sobre Metabólitos Secundários com Potencial Farmacológico

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.246142513106>

Isaac Moura Araújo

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/4804278307317640>

Leandro Marques Correia

Laboratório de Química, Universidade Federal do Cariri – UFCA
<http://lattes.cnpq.br/7115185393957046>

Diógenes de Queiroz Dias

Doutor em Etnobiologia e Conservação da natureza – UFRPE
<http://lattes.cnpq.br/0633553329436477>

Nelio Barreto Vieira

Departamento de Medicina, Universidade Federal do Cariri-UFCA
<http://lattes.cnpq.br/1710661429430020>

Sara Tavares de Souza Machado

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/0133144032529157>

Guilherme de Souza Ribeiro Dantas

Médico pela Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte – FMJ
<http://lattes.cnpq.br/2924626741084359>

Artur Henrique Machado Lopes

Universidade Federal de Campina Grande – UFCG
<http://lattes.cnpq.br/9208522176884350>

Humberto Pereira Roque

Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/5928521277067142>

Nelio Barreto Vieira

Departamento de Medicina, Universidade Federal do Cariri-UFCA
<http://lattes.cnpq.br/1710661429430020>

Maria Raquel da Silva Duarte

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/9768584655210330>

Andressa de Alencar Silva

Departamento de Enfermagem, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/3144511152006306>

Luís Pereira de Moraes

Departamento de Química-Biológica, Universidade Regional do Cariri-URCA
<http://lattes.cnpq.br/3425970032144286>

Resumo: As plantas medicinais representam fontes relevantes de compostos bioativos, especialmente metabólitos secundários como flavonoides, terpenos e alcaloides, que desempenham funções ecológicas e apresentam amplo potencial farmacológico. Este trabalho revisa as principais classes desses metabólitos, suas estruturas químicas, rotas biossintéticas e atividades terapêuticas, destacando propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, antiparasitárias e antitumorais. Exemplos consagrados, como a artemisinina e a vincristina, ilustram a contribuição dos produtos naturais para o desenvolvimento de fármacos modernos. Apesar dos avanços, desafios relacionados à padronização de extratos, variabilidade química, baixa biodisponibilidade e escassez de ensaios clínicos ainda limitam a aplicação clínica desses compostos. Inovações tecnológicas, incluindo metabolômica, biotecnologia vegetal, nanotecnologia e inteligência artificial, têm impulsionado novas estratégias de descoberta e desenvolvimento de fitoterápicos. Ademais, aspectos regulatórios, de sustentabilidade e de valorização do conhecimento tradicional são cruciais para consolidar o uso racional desses recursos, sobretudo em países megadiversos como o Brasil. Assim, os metabólitos secundários vegetais permanecem como promissores alvos de pesquisa e inovação farmacêutica, unindo ciência, tecnologia e tradição no avanço da saúde pública.

Palavras-chave: metabólitos secundários; plantas medicinais; flavonoides; terpenos; alcaloides.

Bioactive Compounds from Medicinal Plants: A Review of Secondary Metabolites with Pharmacological Potential

ABSTRACT: Medicinal plants are important sources of bioactive compounds, particularly secondary metabolites such as flavonoids, terpenes, and alkaloids, which play ecological roles and exhibit broad pharmacological potential. This review

discusses the main classes of these metabolites, their chemical structures, biosynthetic pathways, and therapeutic activities, highlighting antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antiparasitic, and antitumor properties. Classical examples, such as artemisinin and vincristine, illustrate the contribution of natural products to modern drug development. Despite significant advances, challenges related to extract standardization, chemical variability, low bioavailability, and the lack of robust clinical trials still limit their clinical application. Technological innovations, including metabolomics, plant biotechnology, nanotechnology, and artificial intelligence, have driven new strategies for the discovery and development of phytotherapeutics. Furthermore, regulatory aspects, sustainability, and the valorization of traditional knowledge are crucial to ensuring the rational use of these resources, especially in megadiverse countries such as Brazil. Therefore, plant secondary metabolites remain promising targets for pharmaceutical research and innovation, integrating science, technology, and tradition in the advancement of public health.

KEYWORDS: secondary metabolites; medicinal plants; flavonoids; terpenes; alkaloids.

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais sempre desempenharam um papel fundamental na história da medicina, sendo utilizadas por diversas culturas há milênios para o tratamento de doenças. Seu uso empírico ao longo do tempo levou à descoberta de uma vasta gama de compostos bioativos, muitos dos quais se tornaram modelos para o desenvolvimento de medicamentos modernos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 80% da população mundial ainda utiliza medicamentos tradicionais à base de plantas como forma primária de cuidados de saúde, especialmente em países em desenvolvimento (WORLD, 2014).

Esses compostos bioativos são produtos do metabolismo secundário das plantas, um conjunto de vias biossintéticas que não está diretamente relacionado à sobrevivência básica da célula, mas que confere vantagens adaptativas às plantas, como proteção contra herbívoros, patógenos e estresse ambiental (WINK, 2010). Ao contrário dos metabólitos primários como aminoácidos, açúcares e lipídeos, que são universais e essenciais, os metabólitos secundários apresentam ampla diversidade química e geralmente são específicos de certos grupos taxonômicos.

Dentre os principais grupos de metabólitos secundários destacam-se os flavonoides, terpenos, alcaloides, taninos, cumarinas, entre outros. Muitos desses compostos apresentam propriedades farmacológicas amplamente documentadas, como atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antitumoral, antioxidante e ansiolítica, entre outras (COWAN, 1999). O crescente interesse científico nesses

compostos está relacionado não apenas à eficácia terapêutica, mas também à possibilidade de descobertas inovadoras a partir da biodiversidade vegetal.

O potencial dos metabólitos secundários vegetais vai além da farmacologia convencional. Eles têm sido investigados como moduladores da resistência a antibióticos, inibidores de enzimas-chave em doenças crônicas, e como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos. Um exemplo notável é a artemisinina, um sesquiterpeno lactônico isolado da planta *Artemisia annua*, que revolucionou o tratamento da malária e foi reconhecida com o Prêmio Nobel em 2015 (TU, 2016).

Apesar dos avanços, o uso terapêutico dos metabólitos secundários enfrenta desafios importantes, como a variabilidade química entre espécies, a complexidade dos extratos vegetais, a baixa biodisponibilidade oral de muitos compostos, e a necessidade de estudos clínicos robustos que comprovem sua eficácia e segurança (CALIXTO, 2000). Ainda assim, a bioprospecção vegetal continua sendo uma estratégia promissora, especialmente em países megadiversos como o Brasil, onde a flora oferece um vasto potencial inexplorado.

Dessa forma, a presente revisão visa apresentar os principais grupos de metabólitos secundários derivados de plantas medicinais, discutindo suas estruturas químicas, atividades farmacológicas e aplicações terapêuticas, com foco em flavonoides, terpenos e alcaloides — três das classes mais estudadas e com maior relevância para a farmacognosia moderna.

CLASSIFICAÇÃO DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

Os metabólitos secundários vegetais podem ser classificados com base em diferentes critérios, sendo os mais comuns a rota biossintética, a estrutura química e a função biológica. Essas substâncias são oriundas de vias metabólicas específicas como a via do ácido chiquímico, a via do acetato-mevalonato e a via da ornitina ou lisina. Tais rotas dão origem a uma enorme diversidade estrutural de compostos, que, embora não essenciais à sobrevivência imediata da planta, conferem vantagens adaptativas cruciais como defesa contra predadores e patógenos, atração de polinizadores e competição ecológica (DEWICK, 2009).

Dentre as principais classes de metabólitos secundários destacam-se os flavonoides, terpenos e alcaloides, que são amplamente estudados pelas suas potentes atividades biológicas e farmacológicas. No entanto, outras classes também merecem destaque, como taninos, saponinas, cumarinas, lignanas, resinas e glucosinolatos, cada qual com características químicas e bioatividades particulares. Essa classificação funcional auxilia na triagem de compostos bioativos e no direcionamento de pesquisas farmacológicas (VERPOORTE, 2007).

Os flavonoides são compostos polifenólicos derivados da via do ácido chiquímico e da fenilalanina. Sua estrutura básica consiste em dois anéis aromáticos (A e B) unidos por uma cadeia de três carbonos que forma um terceiro anel (C). Dependendo do padrão de oxidação e da posição do anel B, os flavonoides são classificados em flavonas, flavonóis, flavanonas, isoflavonas, antocianinas e outros. Estudos apontam que essas moléculas exercem atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, cardioprotetoras e neuroprotetoras, além de inibir enzimas e modular vias de sinalização celular (PANCHE, 2016).

Já os terpenos (ou isoprenóides) são formados pela polimerização de unidades de isopreno (C₅H₈) e podem ser agrupados em monoterpenos (C₁₀), sesquiterpenos (C₁₅), diterpenos (C₂₀), triterpenos (C₃₀) e tetraterpenos (C₄₀). Essas substâncias são comuns em óleos essenciais e possuem um vasto leque de atividades terapêuticas, incluindo propriedades antimicrobianas, antiespasmódicas, anti-inflamatórias e antiparasitárias. Um exemplo notável é o limoneno, um monoterpeno abundante em cítricos, que apresenta ação gastroprotetora e quimiopreventiva (BAKKALI, 2008).

Os alcaloides, por sua vez, são compostos nitrogenados geralmente derivados de aminoácidos como triptofano, tirosina, lisina e ornitina. Sua estrutura química é bastante variada, abrangendo anéis heterocíclicos complexos e grupos funcionais reativos. Muitos alcaloides possuem potente atividade farmacológica, especialmente sobre o sistema nervoso central e cardiovascular. Entre os mais conhecidos estão a morfina, a atropina, a quinina e a cafeína. Devido à sua alta afinidade por receptores celulares, esses compostos são frequentemente utilizados como protótipos para o desenvolvimento de fármacos (HEINRICH, 2004).

Outras classes, como os taninos (polifenóis de alto peso molecular com propriedades adstringentes e antioxidantes), as cumarinas (benzopironas com efeitos anticoagulantes e anti-inflamatórios) e as saponinas (glicosídeos com ação hemolítica e imunomoduladora), também apresentam grande potencial terapêutico. Embora menos estudados que flavonoides ou alcaloides, esses metabólitos têm demonstrado eficácia em diversas aplicações farmacológicas, cosméticas e alimentícias (VINCKEN, 2007).

A classificação dos metabólitos secundários é, portanto, uma ferramenta fundamental para a bioprospecção e o desenvolvimento racional de fitoterápicos. Conhecer suas origens biossintéticas, estruturas químicas e mecanismos de ação permite direcionar investigações científicas com maior precisão, identificando compostos promissores para o tratamento de doenças humanas. Além disso, a valorização desses produtos naturais reforça a importância da conservação da biodiversidade e do conhecimento etnobotânico tradicional (CALIXTO, 2005).

FLAVONOIDES: ESTRUTURA, FONTES E ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS

Os flavonoides são uma das classes mais amplamente distribuídas e estudadas de metabólitos secundários, com mais de 6.000 estruturas descritas em diferentes espécies vegetais. Sua estrutura básica consiste em um sistema C6-C3-C6, com dois anéis aromáticos (A e B) conectados por uma cadeia de três carbonos que pode formar um anel heterocíclico (anel C). Variantes na oxidação, grau de insaturação e padrão de substituição do anel C originam subgrupos como flavonas, flavonóis, flavanonas, isoflavonas, antocianidinas e catequinas (HEIM, 2002).

A biossíntese dos flavonoides ocorre principalmente via a rota do ácido chiquímico e da fenilpropanoide, com a fenilalanina como precursor. Enzimas como a chalcona sintase (CHS) e a flavanona 3-hidroxilase (F3H) desempenham papéis centrais na formação do núcleo flavonoide. Essas vias são fortemente reguladas por fatores ambientais, como luz UV, ataque por herbívoros e disponibilidade de nutrientes, reforçando o papel dos flavonoides na resposta adaptativa das plantas (WINKEL-SHIRLEY, 2002).

Fontes dietéticas de flavonoides incluem frutas (maçã, uva, laranja, frutas vermelhas), vegetais (cebola, brócolis, couve), bebidas como chá-verde e vinho tinto, além de grãos e leguminosas. Por sua presença marcante em alimentos funcionais, os flavonoides têm sido associados a uma ampla gama de benefícios à saúde humana, o que os torna candidatos promissores na prevenção e no tratamento de diversas doenças crônicas (MANACH, 2004).

Diversos estudos evidenciam que os flavonoides apresentam potente atividade antioxidante, sendo capazes de sequestrar radicais livres, quelar metais de transição e modular enzimas antioxidantes endógenas como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase. Essa ação é particularmente relevante na prevenção do estresse oxidativo associado a doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e inflamatórias (PIETTA, 2000).

Além disso, os flavonoides atuam como moduladores de sinalização celular, influenciando vias como NF- κ B, MAPK e PI3K/Akt. Essa capacidade de interferir em processos celulares complexos confere a esses compostos propriedades anti-inflamatórias, antiproliferativas e imunomoduladoras, sendo estudados para aplicações em doenças autoimunes, câncer e infecções virais (SPENCER, 2009). A quercetina, por exemplo, demonstrou inibir a liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6, além de suprimir a atividade de COX-2 e iNOS (BOOTS, 2008).

Outros efeitos farmacológicos atribuídos aos flavonoides incluem atividade antimicrobiana, antiviral, hepatoprotetora, vasodilatadora e até neuroprotetora.

Isoflavonas como a genisteína apresentam efeitos estrogênicos seletivos, sendo estudadas na prevenção da osteoporose e de sintomas da menopausa. Flavanóis como a epicatequina têm sido associados à melhora da função endotelial e redução da pressão arterial (ERDMAN, 2007). Essas propriedades fazem dos flavonoides alvos centrais na pesquisa de produtos naturais e desenvolvimento de fitoterápicos.

Embora os efeitos benéficos dos flavonoides sejam amplamente documentados, sua biodisponibilidade limitada constitui um desafio importante. Fatores como solubilidade, metabolismo intestinal e hepático, e transporte ativo influenciam sua absorção e eficácia in vivo. Estratégias como nanoencapsulação, uso de pró-fármacos e combinação com outros compostos têm sido estudadas para superar essas limitações e ampliar a aplicação clínica dos flavonoides (D'ARCHIVIO, 2010).

TERPENOS: DIVERSIDADE ESTRUTURAL E POTENCIAIS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Os terpenos constituem a maior e mais diversificada classe de metabólitos secundários produzidos por plantas, sendo formados a partir de unidades de isopreno (C₅H₈). Essa classe inclui desde compostos voláteis simples, como o limoneno e o mircenol, até macromoléculas complexas, como os carotenoides e os triterpenos. Com base no número de unidades de isopreno, os terpenos são classificados em hemiterpenos (C₅), monoterpenos (C₁₀), sesquiterpenos (C₁₅), diterpenos (C₂₀), triterpenos (C₃₀), tetraterpenos (C₄₀) e politerpenos (GERSHENZON, 2007).

A biossíntese dos terpenos ocorre por duas principais rotas metabólicas: a via do mevalonato (MVA), localizada no citoplasma, e a via do metileritritol fosfato (MEP), no plastídeo. Essas vias convergem para a produção de isopentenil pirofosfato (IPP) e dimetilalil pirofosfato (DMAPP), os blocos básicos para a formação dos diferentes tipos de terpenos. A ampla diversidade estrutural dos terpenos está associada à atividade de enzimas específicas como as terpene sintases (TPS), que introduzem rearranjos e ciclos no esqueleto carbônico (VRANOVÁ, 2013).

Os terpenos são componentes essenciais dos óleos essenciais, responsáveis por aromas característicos de flores, frutos e folhas, além de desempenharem papel ecológico como repelentes de herbívoros, atrativos de polinizadores e agentes antimicrobianos. Compostos como o limoneno (encontrado em cítricos), o linalol (presente na lavanda) e o carvacrol (no orégano) demonstram propriedades bioativas significativas e têm sido investigados como potenciais fitoterápicos (BAKKALI, 2008).

Diversos terpenos apresentam atividade anti-inflamatória, por inibirem a expressão de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 β , TNF- α , iNOS e COX-2. O β -cariofileno, por exemplo, atua como agonista seletivo do receptor canabinoide CB₂, exercendo efeitos anti-inflamatórios e analgésicos em modelos experimentais

de dor e colite (GERTSCH, 2008). Essa atividade sugere aplicações terapêuticas em doenças inflamatórias crônicas e autoimunes, como artrite reumatoide e doença de Crohn.

Além disso, vários terpenos apresentam atividade antimicrobiana contra bactérias multirresistentes. O carvacrol e o timol, por exemplo, atuam desestabilizando a membrana citoplasmática bacteriana, promovendo vazamento de íons e alterações morfológicas. Essas substâncias mostraram eficácia contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa*, tornando-se alternativas promissoras para o desenvolvimento de coadjuvantes antibióticos (NAZZARO, 2013).

Outras atividades descritas incluem efeitos antitumorais, hepatoprotetores, neuroprotetores e ansiolíticos. O limoneno, por exemplo, mostrou potencial quimiopreventivo por induzir a apoptose e inibir a proliferação celular em linhagens tumorais de mama e pulmão. Já o linalol e o borneol apresentam propriedades sedativas e ansiolíticas mediadas por modulação do sistema GABAérgico (RUSSO, 2015). No entanto, muitos desses efeitos ainda precisam ser validados em estudos clínicos para confirmação de segurança e eficácia em humanos.

ALCALOIDES: ESTRUTURAS NITROGENADAS E APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

Os alcaloides são uma classe ampla de metabólitos secundários nitrogenados, majoritariamente de origem vegetal, caracterizados pela presença de pelo menos um átomo de nitrogênio em sua estrutura, geralmente em um anel heterocíclico. Esses compostos apresentam considerável diversidade estrutural e farmacológica, o que os torna importantes fontes de agentes terapêuticos. São tradicionalmente classificados com base em sua origem biossintética em alcaloides verdadeiros (derivados de aminoácidos), pseudoalcaloides e protoalcaloides (DEWICK, 2009).

A biossíntese dos alcaloides envolve vias derivadas de aminoácidos como fenilalanina, tirosina, triptofano, lisina e ornitina. Por meio de complexas reações enzimáticas, as plantas produzem esqueleto carbônico e grupos funcionais específicos que conferem a esses compostos propriedades farmacológicas potentes. Um exemplo clássico é a morfina, derivada da tirosina, que atua como analgésico opiáceo. Outro é a quinina, extraída da *Cinchona officinalis*, usada no tratamento da malária (CORDELL, 1981).

Os alcaloides desempenham papel ecológico importante nas plantas, funcionando como mecanismos de defesa contra herbívoros, patógenos e até mesmo competidores vegetais. Essa função defensiva está relacionada à sua alta reatividade biológica, frequentemente mediada pela interação com receptores, canais

iônicos ou enzimas. No ambiente clínico, essas mesmas propriedades bioativas têm sido exploradas para o desenvolvimento de fármacos potentes, especialmente em áreas como analgesia, oncologia e neuropsiquiatria (CUSHNIE, 2014).

Do ponto de vista farmacológico, os alcaloides apresentam atividades antitumorais, antiparasitárias, antimicrobianas, anti-hipertensivas e neuroativas. Um exemplo de destaque é a vincristina, um alcaloide indólico extraído de *Catharanthus roseus*, que inibe a formação do fuso mitótico, sendo amplamente usada no tratamento de leucemias e linfomas. A berberina, por sua vez, é um alcaloide isoquinolínico com propriedades antimicrobianas, hipoglicemiantes e anti-inflamatórias, com eficácia demonstrada contra bactérias multirresistentes (IMENSHAHIDI, 2016).

Outro grupo de destaque são os alcaloides tropânicos, como a atropina e a escopolamina, extraídos de *Atropa belladonna* e *Datura stramonium*, que atuam como antagonistas muscarínicos. Esses compostos são usados no manejo de condições como bradicardia, intoxicações colinérgicas e como adjuvantes em anestesia. Além disso, alcaloides purínicos como cafeína, teobromina e teofilina atuam como estimulantes do sistema nervoso central, com aplicações em distúrbios respiratórios e neurológicos (HEINRICH, 2009).

Apesar de seu potencial, muitos alcaloides também apresentam toxicidade significativa em doses elevadas ou uso inadequado, exigindo controle rigoroso. A estricnina, por exemplo, é um potente antagonista de receptores glicinérgicos, podendo causar convulsões fatais. Isso ressalta a importância de estudos fitoquímicos, farmacológicos e toxicológicos rigorosos antes da aplicação terapêutica de novos alcaloides isolados de plantas medicinais (WINK, 2015).

APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS EM DOENÇAS INFECCIOSAS E INFLAMATÓRIAS

A crescente resistência microbiana e a limitação de terapias eficazes para doenças inflamatórias crônicas têm impulsionado a busca por novos agentes bioativos na natureza, especialmente entre os metabólitos secundários produzidos por plantas medicinais. Flavonoides, terpenos e alcaloides têm sido amplamente estudados por sua capacidade de modular processos infecciosos e inflamatórios por mecanismos diversos, incluindo inibição da proliferação microbiana, neutralização de toxinas e regulação de vias celulares inflamatórias (GIBBONS, 2004).

No combate a doenças infecciosas, esses metabólitos atuam não apenas como antibióticos diretos, mas também como moduladores da resistência bacteriana. Estudos demonstram que flavonoides como a galangina e a quercetina podem inibir bombas de efluxo bacterianas, aumentando a eficácia de antibióticos convencionais contra cepas resistentes como *Staphylococcus aureus* MRSA e *Escherichia coli* ESBL

(STERMITZ, 2000). Além disso, terpenos como carvacrol e timol desestabilizam membranas celulares bacterianas, comprometendo a integridade estrutural e promovendo a morte celular (BURT, 2004).

Outro exemplo relevante é o da berberina, alcaloide isoquinolínico que, além de exercer ação antibacteriana direta, atua como inibidor da topoisomerase bacteriana e reduz a formação de biofilme. Seu uso combinado com antibióticos tem mostrado efeitos sinérgicos promissores. Estudos também relatam atividade antifúngica de compostos como o linalol contra *Candida albicans*, sugerindo múltiplos alvos moleculares para esses metabólitos (YORDANOV, 2020).

No contexto das doenças inflamatórias, flavonoides como a luteolina, apigenina e naringenina demonstraram inibir vias de sinalização pró-inflamatórias, como NF- κ B e MAPK, reduzindo a produção de citocinas como IL-1 β , IL-6, TNF- α e mediadores como PGE2 e óxido nítrico. Essas ações resultam em efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores benéficos em modelos de colite, artrite reumatoide e inflamações pulmonares (KIM, 2004).

Os terpenos, especialmente o β -cariofileno e o limoneno, também demonstraram potencial em modelos inflamatórios. O β -cariofileno, por atuar no receptor CB2, modula a resposta imune de forma seletiva, reduzindo a inflamação sem os efeitos psicoativos associados aos canabinoides clássicos. Já o borneol, um monoterpene comum em várias espécies medicinais, demonstrou capacidade de reduzir a migração de neutrófilos e o edema em modelos experimentais de inflamação aguda (KLAUKE, 2014).

Esses achados evidenciam que os metabólitos secundários vegetais não apenas atuam como protótipos de fármacos, mas também podem ser usados como adjuvantes terapêuticos, potencializando o efeito de medicamentos existentes ou reduzindo seus efeitos adversos. A combinação de compostos bioativos com agentes farmacológicos tradicionais representa uma abordagem inovadora para o manejo de infecções resistentes e inflamações crônicas, além de abrir novas frentes para terapias mais seguras, naturais e economicamente viáveis (ZHAI, 2021).

PERSPECTIVAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FITOTERÁPICOS BASEADOS EM METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

O avanço da biotecnologia e da farmacognosia tem impulsionado o redescobrimto dos metabólitos secundários como fontes estratégicas para o desenvolvimento de novos fitoterápicos. Compostos como flavonoides, terpenos e alcaloides oferecem estruturas químicas altamente diversificadas, que podem ser usadas tanto diretamente quanto como esqueletos para síntese de análogos semissintéticos ou totalmente sintéticos. O sucesso de fármacos como a artemisinina

e a paclitaxel, oriundos de fontes vegetais, reforça a viabilidade de produtos naturais como base terapêutica (CRAGG, 2013).

Atualmente, uma das maiores oportunidades está no uso racional de plantas medicinais com base em evidências científicas sólidas. Os avanços em técnicas de espectrometria de massas, RMN e biologia molecular permitem a identificação e caracterização precisa dos metabólitos bioativos. Isso favorece a padronização de extratos, essencial para garantir reprodutibilidade e segurança dos fitoterápicos. Estudos clínicos recentes com compostos como curcumina, resveratrol e berberina demonstram benefícios concretos em doenças inflamatórias, metabólicas e infecciosas (ULRICH-MERZENICH, 2010).

Além disso, há um movimento crescente no desenvolvimento de fitoterápicos multitarget, ou seja, capazes de agir sobre diferentes alvos moleculares simultaneamente. Isso é especialmente relevante em doenças multifatoriais como câncer, diabetes e doenças neurodegenerativas, onde uma única molécula com múltiplas atividades pode oferecer vantagens sobre terapias convencionais altamente específicas. Metabólitos secundários com atividade antioxidante, anti-inflamatória e imunomoduladora são candidatos promissores nesse contexto (SECA, 2018).

Outra perspectiva importante envolve o uso de sistemas nanoestruturados para veiculação de metabólitos secundários. Muitos compostos naturais apresentam baixa solubilidade, biodisponibilidade limitada ou instabilidade metabólica. O uso de nanopartículas, lipossomas e sistemas micelares pode superar essas limitações, aumentando a eficácia terapêutica e reduzindo os efeitos colaterais. Ensaios pré-clínicos com nanoformulações de curcumina, quercetina e limoneno têm mostrado resultados promissores (BHATT, 2022).

A sustentabilidade também é um ponto-chave na pesquisa atual. A superexploração de espécies vegetais pode comprometer a biodiversidade, sendo necessária a adoção de estratégias como cultivo controlado, uso de resíduos agroindustriais como fonte de compostos bioativos e aplicação de biotecnologias como cultura de células vegetais e engenharia metabólica. Isso garante o fornecimento contínuo e ético dos metabólitos para produção em escala (ATANASOV, 2021).

Por fim, políticas públicas de incentivo à pesquisa em plantas medicinais, como aquelas promovidas por programas nacionais e pela OMS, são essenciais para consolidar o uso terapêutico seguro e eficaz dos fitoterápicos. A integração entre conhecimento tradicional, validação científica e inovação tecnológica permite a valorização dos recursos naturais, com benefícios tanto para a saúde pública quanto para a economia de países megadiversos como o Brasil (WORLD, 2019).

DESAFIOS NA PADRONIZAÇÃO, REGULAMENTAÇÃO E USO CLÍNICO DOS COMPOSTOS VEGETAIS BIOATIVOS

Apesar do grande potencial terapêutico dos metabólitos secundários, diversos desafios ainda limitam sua plena incorporação na prática clínica. Um dos principais entraves é a padronização dos extratos vegetais, que frequentemente apresentam variações na composição química devido a fatores como espécie vegetal, condições de cultivo, sazonalidade e método de extração. Essas variações afetam diretamente a reprodutibilidade dos efeitos farmacológicos e dificultam a definição de doses terapêuticas precisas (COS, 2006).

A complexidade química dos extratos vegetais, por conterem múltiplos compostos ativos e sinérgicos, também representa um obstáculo na caracterização dos mecanismos de ação. Muitas vezes, o efeito observado não pode ser atribuído a um único componente isolado, o que desafia os paradigmas da farmacologia clássica e exige abordagens integrativas, como estudos de metabolômica, redes de interação molecular e sistemas biológicos em larga escala (WILLIAMSON, 2001).

No campo da regulamentação, há um notável descompasso entre o conhecimento científico e os marcos regulatórios vigentes em muitos países. Enquanto alguns sistemas de saúde, como o europeu e o chinês, possuem legislações específicas e consolidadas para fitoterápicos, outros ainda carecem de normas claras para avaliação de segurança, eficácia e controle de qualidade. No Brasil, a ANVISA tem avançado nesse sentido com a publicação de resoluções específicas, mas ainda há necessidade de harmonização com padrões internacionais (AGÊNCIA, 2014).

Outro desafio relevante é a realização de ensaios clínicos robustos com compostos vegetais. Embora muitos extratos apresentem eficácia em modelos *in vitro* e *in vivo*, são escassos os estudos clínicos bem desenhados que confirmem esses efeitos em humanos. Fatores como financiamento limitado, dificuldade de obtenção de patentes e complexidade no desenho experimental contribuem para essa lacuna, dificultando a validação científica e o reconhecimento terapêutico formal de muitos compostos naturais (HEINRICH, 2020).

A questão da segurança e possíveis interações medicamentosas também devem ser consideradas. Apesar da percepção comum de que “natural é seguro”, alguns metabólitos secundários podem apresentar toxicidade em altas doses ou quando combinados com fármacos convencionais, como ocorre com a hipericina do *Hypericum perforatum* (erva-de-São-João), que interage com medicamentos como antidepressivos, anticoncepcionais e antivirais. Portanto, é essencial estabelecer perfis toxicológicos claros para cada composto ou formulação (IZZU, 2012).

Por fim, a valorização do conhecimento tradicional deve ser acompanhada por processos éticos e científicos rigorosos. O acesso e uso de recursos genéticos e saberes associados precisam respeitar os direitos das comunidades tradicionais, conforme estabelece a Convenção sobre Diversidade Biológica e a legislação nacional correlata. O desenvolvimento de fitoterápicos modernos não deve ocorrer à custa da biopirataria ou da exploração indevida de populações locais, mas sim em modelos cooperativos e sustentáveis (INTERNATIONAL, 2009).

INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS NATURAIS

A incorporação de novas tecnologias tem revolucionado a pesquisa com produtos naturais, permitindo o avanço na identificação, caracterização e aplicação terapêutica dos metabólitos secundários. Entre essas inovações, destaca-se a metabolômica, uma abordagem analítica que possibilita o mapeamento global dos metabólitos presentes em um organismo ou extrato vegetal. Ao integrar dados com genômica e transcriptômica, a metabolômica permite compreender melhor os perfis bioquímicos das plantas medicinais e suas respostas a diferentes condições ambientais ou estímulos (WOLFENDER, 2019).

Outra inovação importante é o uso de técnicas avançadas de espectrometria de massas (MS) e ressonância magnética nuclear (RMN), que aumentaram significativamente a capacidade de elucidação estrutural de compostos naturais complexos. Equipamentos de alta resolução, como o Orbitrap e o TOF-MS, permitem análises precisas mesmo com quantidades mínimas de amostra, viabilizando a identificação de novos princípios ativos em matrizes vegetais anteriormente pouco exploradas (LIU, 2012).

A biotecnologia vegetal também tem contribuído para o aprimoramento da produção de metabólitos secundários. O cultivo de células, tecidos e raízes transformadas de plantas em biorreatores oferece uma alternativa sustentável à extração direta do material vegetal, além de permitir o aumento da produção de compostos desejados. Estratégias como elicitação, engenharia metabólica e uso de genes heterólogos vêm sendo aplicadas para modular vias biossintéticas específicas, otimizando a obtenção de princípios ativos em larga escala (TIWARI, 2021).

No campo da farmacotecnologia, o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada e nanoencapsulação tem permitido melhorar a estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade dos compostos naturais. Tecnologias como nanopartículas poliméricas, lipossomas e nanocápsulas lipídicas vêm sendo amplamente utilizadas para formulações contendo flavonoides, terpenos e alcaloides, com resultados

promissores em modelos de câncer, infecção e doenças neurodegenerativas (DA, 2020).

A aplicação de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina representa outra fronteira inovadora no estudo dos produtos naturais. Modelos computacionais estão sendo utilizados para prever atividades biológicas, otimizar estruturas químicas e identificar combinações sinérgicas entre compostos. Essas ferramentas têm acelerado significativamente o processo de triagem de candidatos bioativos, reduzindo custos e tempo na fase pré-clínica de desenvolvimento de novos fitoterápicos (CHEN, 2018).

Por fim, a integração de bancos de dados de compostos naturais, como o NPASS, NAPRALERT e o TCMID, fornece uma base sólida para a pesquisa racional baseada em dados. Esses repositórios armazenam informações químicas, farmacológicas e etnobotânicas de milhares de metabólitos secundários, permitindo o cruzamento de informações para novos achados. Em conjunto, essas inovações tecnológicas consolidam uma nova era para o desenvolvimento de produtos naturais mais eficazes, seguros e acessíveis (ZENG, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os compostos bioativos derivados de plantas medicinais, especialmente os metabólitos secundários como flavonoides, terpenos e alcaloides, representam uma fonte inestimável de novas terapias. Seu amplo espectro de atividades farmacológicas, aliado à diversidade estrutural única, coloca os produtos naturais em posição de destaque na busca por alternativas aos medicamentos sintéticos, especialmente frente ao aumento da resistência antimicrobiana, doenças inflamatórias crônicas e condições degenerativas (NEWMAN, 1981).

Apesar do potencial promissor, a efetiva aplicação clínica desses compostos ainda depende da superação de inúmeros desafios científicos e regulatórios. A complexidade dos extratos vegetais, a dificuldade de padronização e a escassez de ensaios clínicos controlados impedem que muitos produtos naturais avancem da bancada para o leito clínico. Neste contexto, a validação científica rigorosa é essencial para garantir segurança, eficácia e qualidade (EFFERTH, 2011).

As novas tecnologias têm desempenhado papel crucial nesse cenário. O uso de ferramentas analíticas de alta resolução, biotecnologia vegetal, inteligência artificial e sistemas de liberação controlada não apenas amplia o conhecimento sobre os metabólitos secundários, mas também favorece o desenvolvimento de formulações mais eficazes e estáveis. Essas inovações permitem maior controle sobre a produção, caracterização e aplicação dos compostos bioativos, favorecendo sua entrada em mercados regulados (ATANASOV, 2021).

Ademais, é necessário considerar o aspecto ético e sustentável da exploração dos recursos vegetais. A valorização do conhecimento tradicional deve ocorrer com respeito às comunidades detentoras desses saberes, garantindo repartição justa de benefícios e evitando práticas de biopirataria. A pesquisa e o desenvolvimento de produtos fitoterápicos devem se alinhar aos princípios da biodiversidade e da justiça social (DUTFIELD, 2000).

O fortalecimento de políticas públicas, investimentos em pesquisa interdisciplinar e a articulação entre universidades, indústria e comunidades tradicionais são caminhos essenciais para consolidar o papel dos produtos naturais na saúde pública. Em países megadiversos como o Brasil, esse potencial ainda é subutilizado, apesar da vasta biodiversidade e do conhecimento etnofarmacológico acumulado ao longo de gerações (CALIXTO, 2005).

Portanto, os compostos bioativos vegetais devem ser encarados não apenas como promessas terapêuticas, mas como vetores de inovação, soberania científica e valorização cultural. O futuro da farmacologia vegetal dependerá da capacidade de integrar ciência, tecnologia, ética e tradição, promovendo saúde com base no uso racional e responsável dos recursos naturais.

REFERÊNCIAS

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Brasília: Diário Oficial da União; 2014.
- Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Supuran CT. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):200–216.
- Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils—a review. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(2):446–475.
- Bhatt P, Baravkar AA, Sawant S, et al. Nanoformulations of phytochemicals: a strategy for enhancing bioavailability and therapeutic efficacy. *Front Pharmacol.* 2022;13:803022.
- Boots AW, Haenen GRMM, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol.* 2008;585(2–3):325–337.
- Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *Int J Food Microbiol.* 2004;94(3):223–253.
- Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res.* 2000;33(2):179–189.

Calixto JB. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal view. *J Ethnopharmacol.* 2005;100(1–2):131–134.

Chen H, Engkvist O, Wang Y, Olivecrona M, Blaschke T. The rise of deep learning in drug discovery. *Drug Discov Today.* 2018;23(6):1241–1250.

Cordell GA. Introduction to alkaloids: a biogenetic approach. Wiley-Interscience; 1981.

Cos P, Vlietinck AJ, Berghe DV, Maes L. Anti-infective potential of natural products: how to develop a stronger in vitro 'proof-of-concept'. *J Ethnopharmacol.* 2006;106(3):290–302.

Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(4):564–582.

Cragg GM, Newman DJ. Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(6):3670–3695.

Cushnie TP, Cushnie B, Lamb AJ. Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(5):377–386.

da Silva CF, Maia PI de S, Lopes SC, et al. Nanostructured systems containing natural products for wound healing: an overview. *Curr Pharm Des.* 2020;26(30):3790–3802.

D'Archivio M, Filesi C, Vari R, Scazzocchio B, Masella R. Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. *Int J Mol Sci.* 2010;11(4):1321–1342.

Dewick PM. Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach. 3rd ed. Wiley; 2009.

Dutfield G. Sharing the benefits of biodiversity: Access regimes and intellectual property rights. *Sci Public Policy.* 2000;27(2):87–98.

Efferth T, Koch E. Complex interactions between phytochemicals. The multi-target therapeutic concept of phytotherapy. *Curr Drug Targets.* 2011;12(1):122–132.

Erdman JW, Balentine D, Arab L, et al. Flavonoids and heart health: Proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop. *J Nutr.* 2007;137(3 Suppl 1):718S–737S.

Gershenzon J, Dudareva N. The function of terpene natural products in the natural world. *Nat Chem Biol.* 2007;3(7):408–414.

Gertsch J, Leonti M, Raduner S, et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(26):9099–9104.

Gibbons S. Anti-staphylococcal plant natural products. *Nat Prod Rep.* 2004;21(2):263–277.

Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem*. 2002;13(10):572–584.

Heinrich M, Appendino G, Efferth T, et al. Best practice in research – Overcoming common challenges in phytopharmacological research. *J Ethnopharmacol*. 2020;246:112230.

Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. 2nd ed. Churchill Livingstone; 2009.

Heinrich M, Teoh HL. Galanthamine from snowdrop – the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. *J Ethnopharmacol*. 2004;92(2-3):147–162.

Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): a clinical review. *Phytother Res*. 2016;30(11):1745–1764.

International Treaty on Plant Genetic Resources for Food and Agriculture. Rome: FAO; 2009.

Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract*. 2012;21(5):404–428.

Kim HP, Son KH, Chang HW, Kang SS. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J Pharmacol Sci*. 2004;96(3):229–245.

Klauke AL, Racz I, Pradier B, Markert A, Zimmer AM, Gertsch J, Zimmer A. The cannabinoid CB2 receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(4):608–620.

Liu Y, Kerns EH. High throughput ADME screening: the current landscape. *Drug Discov Today*. 2012;17(9–10):442–448.

Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):727–747.

Nazzaro F, Fratianni F, De Martino L, Coppola R, De Feo V. Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Pharmaceuticals*. 2013;6(12):1451–1474.

Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod*. 2020;83(3):770–803. By

Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*. 2016;5:e47.

Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod*. 2000;63(7):1035–1042.

Russo R, Corasaniti MT, Bagetta G, Morrone LA. Exploitation of cytotoxicity of some essential oils for translation in cancer therapy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:397821.

Seca AML, Pinto DCGA. Plant secondary metabolites as anticancer agents: successes in clinical trials and therapeutic application. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):263.

Spencer JP. The impact of flavonoids on memory: physiological and molecular considerations. *Chem Soc Rev*. 2009;38(4):1152–1161.

Stermitz FR, Lorenz P, Tawara JN, Zenewicz LA, Lewis K. Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydrnocarpin, a multidrug pump inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(4):1433–1437.

Tiwari KN, Jadhav SK, Tripathi M, et al. Plant cell culture technologies: a promising approach towards the production of high-value bioactive metabolites. *Plant Cell Tissue Organ Cult*. 2021;145:543–567.

Tu Y. Artemisinin — A gift from traditional Chinese medicine to the world (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016;55(35):10210–10226.

Ulrich-Merzenich G, Panek D, Zeitler H, Vetter H, Wagner H. Drug development from natural products: exploiting synergistic effects. *Indian J Exp Biol*. 2010;48(3):208–219.

Verpoorte R. Secondary metabolism. In: *Metabolic Engineering of Plant Secondary Metabolism*. Springer; 2007.

Vincken JP, Heng L, de Groot A, Gruppen H. Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. *Phytochemistry*. 2007;68(3):275–297.

Vranová E, Coman D, Gruissem W. Network analysis of the MVA and MEP pathways for isoprenoid synthesis. *Annu Rev Plant Biol*. 2013;64:665–700.

Williamson EM. Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine*. 2001;8(5):401–409.

Wink M. Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. *Medicines*. 2015;2(3):251–286.

Wink M. Plant secondary metabolism: diversity, function and its evolution. *Nat Prod Commun*. 2010;5(10):1235–1250.

Winkel-Shirley B. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress. *Curr Opin Plant Biol*. 2002;5(3):218–223.

Wolfender JL, Litaudon M, Touboul D, Queiroz EF. Innovative omics-based approaches for prioritisation and targeted isolation of natural products – new strategies for drug discovery. *Nat Prod Rep.* 2019;36(6):855–868.

World Health Organization. WHO Global Report on Traditional and Complementary Medicine 2019. Geneva: WHO; 2019.

World Health Organization. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Geneva: WHO; 2013.

Yordanov ND, Angelova M, Iliev I, Stoyanova A. Antifungal activity of essential oil components against *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2020;34(1):149–154.

Zeng X, Zhang P, He W, et al. NPASS: natural product activity and species source database for natural product research, discovery and tool development. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D1217–D1222.

Zhai B, Zhang P, Liu M, et al. Synergistic effects of berberine hydrochloride with antibiotics against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–10.