

# Terpenóides com atividade sobre o Sistema Nervoso Central (SNC)

*Carolina S. Passos, Marcelo D. Arbo, Stela M. K. Rates, Gilsane L. von Poser\**

*Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, 90610-000 Porto Alegre-RS, Brasil*

**RESUMO:** Os terpenóides constituem um vasto grupo de metabólitos secundários com ações sobre o SNC, destacando-se suas atividades sedativa, ansiolítica, antinociceptiva, anticonvulsivante, pró-convulsivante e alucinógena. Neste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica sobre terpenóides com ações descritas no SNC, enfocando moléculas e sistemas neurotransmissores relacionados com sua atividade. As substâncias abordadas encontram-se divididas em mono, sesqui, di, tri e meroterpenóides e incluem compostos isolados e plantas que apresentam ação principalmente sobre os sistemas neurotransmissores GABAérgico, glutamatérgico, dopaminérgico e opióide.

**Unitermos:** Terpenóides, sistema nervoso central, neurotransmissores.

**ABSTRACT:** “**Terpenoids with activity in the Central Nervous System (CNS)**”. The terpenoids are a large group of secondary metabolites which display many activities in the CNS, such as sedative, ansiolytic, antinociceptive, anticonvulsant, pro-convulsant and hallucinogenic. In this work we performed a research on terpenoids that exert effects on the CNS, focusing molecules and neurotransmitter systems related to their actions. The substances approached were classified as mono, sesqui, di, tri and meroterpenoids and include isolated compounds and plants which exert activities mainly on GABAergic, glutamatergic, dopaminergic and opioid neurotransmitter systems.

**Keywords:** Terpenoids, central nervous system, neurotransmitters.

## INTRODUÇÃO

Produtos naturais constituem uma importante fonte de pesquisa visando a descoberta de novas substâncias com atividades farmacológicas (Butler, 2004; Albuquerque & Hanazaki, 2006). Compostos isolados de fontes vegetais também fornecem moldes estruturais para a obtenção de substâncias sintéticas e, além disso, podem ser empregados como ferramentas na identificação de mecanismos de ação (McKeena, 1996).

Plantas com atividade psicoativa exercem importantes efeitos sobre a consciência, as emoções e a cognição e, devido a esses efeitos, têm sido utilizadas há bastante tempo com finalidades terapêuticas, espirituais e recreacionais. A investigação farmacológica de produtos naturais que apresentam atividade sobre o sistema nervoso central (SNC) tem auxiliado a compreensão das bases neuroquímicas de muitas doenças. Extratos vegetais e produtos isolados exercem suas ações através de interações com moléculas endógenas transdutoras de sinal (neurotransmissores) (O’Konor & Roth, 2005; Barbosa-Filho et al., 2006; Cardoso-Lopes et al., 2008; Quintans-Júnior et al., 2008; Sousa et al., 2008; Subhan et al., 2008).

Dentre os metabólitos secundários vegetais,

os terpenóides, substâncias cuja origem biossintética deriva de unidades do isopreno, constituem o maior grupo. Na medicina popular, assim como na terapêutica, plantas contendo derivados terpênicos têm sido usadas como sedativas, tranqüilizantes e anticonvulsivantes. Muitos óleos voláteis possuem uma grande variedade de atividades farmacológicas, tais como ansiolítica, anticonvulsivante e antinociceptiva. Compostos como linalool, limoneno e citronelol possuem ação anticonvulsivante, enquanto mentol e mirceno, atividade analgésica. Muitos derivados monoterpênicos têm demonstrado atividades sobre o SNC, incluindo sedativa, antinociceptiva e antidepressiva (Pergentino de Souza et al., 2007; Sousa et al., 2007; Perazzo et al., 2007, 2008; Leite et al., 2008).

O presente trabalho propõe uma revisão sobre terpenos com ações descritas no SNC, enfocando principalmente os sistemas neurotransmissores relacionados a estas. A pesquisa bibliográfica incluiu um período de 10 anos (1997-2007) e foi realizada em sites de busca especializados (Pubmed, Science Direct, Web of Science, Scopus, Scirus), empregando-se diferentes combinações das seguintes palavras-chave: *central nervous activity, terpenes, monoterpene, sesquiterpene, diterpene, saponins* e alguns terpenos

classicamente reconhecidos por sua atividade central, tais como *valepotriates*, *ginkolides*, *forskolin*, *linalool*, *ginsenosides*, *tujone* e *cannabinoids*. Foram também consultadas referências citadas nos artigos encontrados na busca inicial.

## MONOTERPENÓIDES

### Linalool

O linalool (**1**) é um monoterpeneo presente no óleo volátil de muitas plantas aromáticas. Muitas espécies que sintetizam essa substância são empregadas em práticas de medicina tradicional, como *Aeolanthus suaveolens* G. Dom (Lamiaceae) que é utilizado como anticonvulsivante na Amazônia brasileira (Re et al., 2000). Estudos farmacológicos com o linalool demonstraram que este apresenta um amplo espectro de ação em modelos experimentais de epilepsia em camundongos, destacando-se proteção contra convulsões induzidas por pentilenotetrazol, picrotoxina e eletrochoques (Silva Brum et al., 2001).

Em estudo de Elisabetsky et al. (1995) verificou-se que o linalool é capaz de inibir a ligação de [<sup>3</sup>H] glutamato e de [<sup>3</sup>H]dizocilpina a membranas do córtex cerebral, o que indica a participação da transmissão glutamatérgica em seu mecanismo de ação. Em trabalho posterior (Silva Brum et al., 2001), que avaliou os efeitos do linalool sobre a liberação (basal e estimulada por K<sup>+</sup>) de [<sup>3</sup>H]glutamato e sobre a recaptção de [<sup>3</sup>H]glutamato por sinaptossomas do córtex cerebral de camundongos, foi demonstrada uma redução significativa na liberação de glutamato estimulada por K<sup>+</sup> e também na sua recaptção. Esses dois estudos sugerem a atuação do linalool no sistema glutamatérgico.

Os efeitos antinociceptivos descritos para este monoterpeneo (Peana et al., 2004a) também podem estar relacionados à atividade sobre a neurotransmissão glutamatérgica, visto que o antagonismo a receptores NMDA é capaz de provocar analgesia supra-espinhal mediada pela estimulação de receptores opióides centrais e de receptores dopaminérgicos D1/D2 (Peana et al., 2004b).

### $\alpha$ -Tujona

$\alpha$ -Tujona (**2**) é um monoterpeneo que ocorre em muitas plantas, incluindo espécies do gênero *Artemisia* e *Salvia*. Devido aos seus efeitos alucinógenos, é o componente psicotrópico do absinto, bebida cujo uso recreacional atingiu a popularidade no século XIX e começo do século XX.

Os efeitos agudos da  $\alpha$ -tujona incluem, principalmente, convulsões, enquanto a ingestão crônica do absinto pode levar a alucinações, sonolência, tremores, convulsões e paralisia, uma síndrome chamada absintismo (Deilm et al., 2004). Os mecanismos que acarretam estes efeitos ainda não foram completamente elucidados, mas incluem antagonismo não-competitivo de receptores GABA<sub>A</sub>, responsáveis pela ação pró-convulsivante (Höld et al., 2000), e

desensibilização de receptores 5-HT<sub>3</sub> (Deilm et al., 2004). Apesar da similaridade estrutural da tujona com o  $\Delta^1$ -tetraidrocannabinol ( $\Delta^1$ -THC), a hipótese da ativação de receptores canabinóides CB<sub>1</sub> não foi demonstrada experimentalmente (Meschler & Howlett, 1999).

### Borneol

(+)-Borneol é um monoterpeneo bicíclico presente no óleo volátil de muitas plantas medicinais, incluindo *Valeriana officinalis* L. (Valerianaceae), *Matricaria chamomilla* L. (Asteraceae) e *Lavandula officinalis* Chaix & Kitt. (Lamiaceae). Extratos destas plantas são usados tradicionalmente para aliviar sintomas de ansiedade, cansaço e insônia, e também para provocar analgesia e anestesia. Estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostraram que altas concentrações (>1,5mM) de (+)- e (-)-borneol (**3**) ativam diretamente receptores GABA<sub>A</sub>, com fraca atividade agonista parcial. Apesar da fraca potência, a eficácia destes compostos na modulação positiva de respostas mediadas por GABA é equivalente ao anestésico etomidato e muito maior que a do diazepam e do neuroesteróide 5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ -ol-20-ona. No entanto a modulação positiva sobre o canal não está relacionada à ligação no sítio benzodiazepínico (Granger et al., 2005).

### Valepotriatos

Os valepotriatos (**4**) constituem o mais importante grupo químico presente em vegetais da família Valerianaceae (*Valeriana officinalis* L., *Valeriana wallichii* D.C., *Valeriana edulis* Nutt.) (Bos et al., 2002). Esses iridóides, substâncias instáveis quimicamente, são capazes de potencializar a anestesia induzida por hexobarbital, diminuir a agressividade, apresentar efeitos anticonvulsivantes (modelos de convulsões induzidas por pentilenotetrazol e estriçnina), aumentar o tempo de sono induzido por barbitúricos, reduzir a atividade locomotora e exercer efeitos sedativos dose-dependentes (Ortiz et al., 1999). Também foi demonstrado que uma mistura de valepotriatos, bem como extratos de valeriana, foram capazes de atenuar os sintomas provocados pela síndrome de abstinência de benzodiazepínicos sem induzir efeitos tóxicos significativos. Esses resultados, juntamente com outros trabalhos, sugerem que os efeitos dos valepotriatos sobre o SNC se devem a sua atuação sobre a neurotransmissão GABAérgica (Ortiz et al., 1999; Poyares et al., 2002).

### Outros monoterpénóides

Muitos componentes presentes em óleos voláteis potenciam a neurotransmissão GABAérgica, indicando a sua potencialidade para o desenvolvimento de fármacos ansiolíticos e/ou anticonvulsivantes. Estudos eletrofisiológicos *in vitro* com *cis*-jasmona, jasmim-lactona, óxido de linalool e metil-jasmonato demonstraram que todos potencializaram significativamente a corrente iônica induzida por GABA. Além disso, *cis*-jasmona e metil-

jasmonato prolongaram o tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos (Hossain et al., 2004). Um comportamento semelhante foi observado para os isômeros da R(-) e S(+) da carvona, que aumentaram o tempo de latência de convulsões induzidas por pentilenotetrazol e picrotoxina, respostas mediadas por receptores GABA<sub>A</sub>, indicando um efeito depressor sobre o SNC (Pergentino de Souza et al., 2007).

Por outro lado, as propriedades convulsivas de muitos óleos voláteis são conhecidas desde a segunda metade do século XIX. Os óleos voláteis pró-convulsivantes contêm um ou vários monoterpenos oxigenados, a maioria são cetonas bicíclicas, todas muito similares na estrutura química e biossíntese. O mecanismo de ação deste efeito tóxico ainda é desconhecido, entretanto os óleos voláteis compartilham com o pentilenotetrazol a mesma ação inibitória sobre a respiração celular em fatias de cérebro de ratos, levando a perda do gradiente tecidual de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> e ao aumento significativo da excitabilidade celular. Entre os monoterpenos cuja toxicidade pode se manifestar através de crises convulsivas, estão cineol, fenchona, pinocanfona, pulegona, cânfora, tujona e sabinilacetato (Burkhard et al., 1999).

O extrato hidroalcoólico de *Aloysia polystachya* Griseb. (Verbenaceae), planta aromática nativa da América do Sul e popularmente usada no tratamento de distúrbios gastrintestinais e como sedativa, possui atividades ansiolítica, no labirinto em cruz elevado; e antidepressiva, no teste da natação forçada, em roedores. Estudos químicos reportaram a presença de muitos compostos monoterpênicos no óleo volátil desta planta, principalmente  $\alpha$ - e  $\beta$ -tujona e carvona, juntamente com limoneno, sabineno,  $\beta$ -pineno, carvacrol e eucarvona (Mora et al., 2005). Já a exposição prolongada ao óleo volátil de limão (*Citrus limon* L.), que possui grande quantidade de limoneno, provocou ação ansiogênica no labirinto em cruz elevado (Ceccarelli et al., 2004).

Em um *screening in vitro* de plantas utilizadas na medicina popular no tratamento de disfunções cognitivas, foram encontradas algumas espécies com atividade inibidora da enzima acetilcolinesterase, tais como *Ruta graveolens* L. (Rutaceae), *Lavandula angustifolia* Miller (Lamiaceae), *Rosmarinus officinalis* L. (Lamiaceae), *Petroselinum crispum* (Mil.) Nym. Ex A. W. Hill. (Apiaceae), *Mentha spicata* L. (Lamiaceae) e *Pimpinella anisum* L. (Apiaceae) que contêm óleos voláteis com grande quantidade e diversidade de monoterpenos (Adersen et al., 2006). Estudo semelhante, realizado com plantas utilizadas no Líbano, demonstrou a mesma atividade para *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae), que contém citral em seu óleo volátil, e *Salvia triloba* L.f. (Lamiaceae). Extratos etanólicos destas mesmas plantas também apresentaram ligação a receptores GABA<sub>A</sub> (Salah & Jäger, 2005). A inibição da atividade da acetilcolinesterase também já foi relatada para o óleo volátil de *Centella asiatica* L. (Apiaceae),

que contêm os monoterpenos acetato de bornil,  $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -pineno e  $\gamma$ -terpineno (Howes & Houghton, 2003).

## SESQUITERPENÓIDES

### Ácido valerênico

O ácido valerênico (**5**) é um sesquiterpeno encontrado em *Valeriana officinalis* e também em outras espécies de *Valeriana*. Essa substância é capaz de potencializar a atividade do GABA no SNC por exercer um efeito inibitório sobre a enzima ácido  $\gamma$ -aminobutírico transaminase, enzima responsável pela inativação do GABA no tecido cerebral (Houghton, 1999). Assim como os valepotriatos e o borneol, o ácido valerênico também contribui para a ação depressora do SNC e para os efeitos calmantes descritos para extratos de valeriana (Ortiz et al., 1999).

Dietz et al. (2005) realizaram estudo com o objetivo de investigar os efeitos de extratos de valeriana e de ácido valerênico sobre receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>5a</sub>. Nesse trabalho foi demonstrado que duas frações do extrato bruto de valeriana, diclorometano (DCM) e éter de petróleo (EP), apresentaram alta afinidade de ligação a esse subtipo de receptor, sendo a afinidade da fração EP maior que a da fração DCM (a concentração de ácido valerênico na fração EP é mais alta que na fração DCM). Esses resultados podem contribuir para a elucidação do mecanismo do efeito sedativo exercido por valeriana, visto que a serotonina é um neurotransmissor envolvido na regulação do ciclo de sono e vigília e também do ritmo circadiano através da ação sobre receptores cerebrais acoplados a proteína G, como 5-HT<sub>5a</sub>.

### Artemisinina

Artemisinina (**6**), lactona sesquiterpênica obtida de folhas de *Artemisia annua* L. (Asteraceae) e empregada no tratamento de malária cerebral provocada por cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina, apresenta caráter hidrofóbico e tem a capacidade de atravessar membranas biológicas, incluindo a barreira hematoencefálica, facilmente. Em ensaios *in vivo* foi possível observar que a administração de altas doses de artemisinina causou redução nas atividades de estereotipia induzida por apomorfina e hiperatividade induzida por bromocriptina, sugerindo atividade sedativa possivelmente mediada pelo antagonismo de receptores dopaminérgicos pós-sinápticos do tipo D<sub>2</sub>. A atividade sedativa foi corroborada pela capacidade apresentada por essa substância de potencializar o tempo de sono induzido por barbitúricos (Amos et al., 2003).

### Outros sesquiterpenóides

Estudos farmacológicos com sesquiterpenos isolados de *Polygonum viscosum* Buch-Ham. Ex D. Don (Polygonaceae) indicaram atividade analgésica do tipo opióide no teste da placa-quente. Entre os compostos, ácido viscozulênico apresentou atividade moderada, enquanto ácido viscosúmico e viscoazucina atividade fraca. Na avaliação do efeito geral sobre o SNC no teste do campo aberto, viscoazucina e viscoazulona exibiram significativa atividade depressora central, evidenciada pela diminuição da atividade locomotora. Da mesma forma, ácido viscosúmico apresentou ação depressora moderada e ácido viscozulênico ação fraca (Datta et al., 2004).

## DITERPENÓIDES

### Gincolídeos

O extrato padronizado de *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae), EGb-761, apresenta efeitos antioxidante e modulador de muitos sistemas neurotransmissores, tais como serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico e colinérgico, além de provocar aumento no fluxo sanguíneo cerebral. O gincolídeo B (7), um dos principais constituintes terpênicos desse extrato, é um potente antagonista do receptor do fator de agregação plaquetária (PAF). No SNC, a ativação do PAF estimula a geração do segundo mensageiro trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>), que atua mobilizando o Ca<sup>2+</sup> intracelular ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>), evento associado com processos de excitotoxicidade. Receptores PAF são expressos tanto em neurônios quanto em células gliais. Em neurônios hipocâmpais, alguns receptores PAF estão co-localizados com receptores NMDA, responsáveis por processos como potenciação de longa duração, que atua na consolidação de memória (MacLennan et al., 2002).

Em estudo de Brochet et al. (1999), foi demonstrado que gincolídeo B e bilobalídeo (um sesquiterpeno que corresponde a aproximadamente 3% de EGb-761) provocaram redução no tempo de sono induzido por pentobarbital sódico em camundongos e também aumentaram o tempo de latência para início do sono. No entanto, esse efeito não foi observado para gincolídeo A, outro diterpeno presente em EGb-761, e para uma fração desse extrato livre de trilactonas terpênicas (gincolídeos A e B e bilobalídeo). Esses resultados indicam o envolvimento dos constituintes terpênicos de EGb-761 na redução do tempo de sono induzido por barbitúricos e sugerem a atuação destas substâncias como estimulantes do SNC, podendo contribuir para o entendimento do mecanismo pelo qual EGb-761 auxilia na melhora da capacidade cognitiva.

### Forscolina

Forscolina (8), um diterpeno isolado de *Plectranthus forskohlii* Willd. (Lamiaceae), apresenta propriedades anti-hipertensivas em modelos animais além de ser um potente ativador específico da enzima adenilato ciclase. Esta enzima está envolvida em eventos celulares mediados por segundos mensageiros, bastante importantes em processos envolvidos na transmissão neuronal (McKeena, 1996). Esse diterpeno é empregado experimentalmente como um ativador da adenilato ciclase, provocando aumento na geração de AMPc. Wang & Zhuo (2002) demonstraram que co-aplicação de forscolina e serotonina causou facilitação da resposta sináptica mediada por receptores NMDA em neurônios sensitivos da medula espinhal.

### Salvinorina A

Salvinorina A (9) é o constituinte ativo de *Salvia divinorum* Epling & Játiva (Lamiaceae), planta usada pelos índios Mazatecas de Oaxaca (México) em rituais místico-religiosos devido as suas propriedades alucinógenas. Em humanos, uma dose de 200 a 500 µg deste diterpeno produz alucinações profundas com duração de aproximadamente uma hora, potência similar a dos alucinógenos sintéticos dietilamina do ácido lisérgico (LSD) e 2,5-dimetóxi-4-bromanfetamina (DOB, cápsula do vento). *S. divinorum* vem sendo usada como um substituto da maconha (Sheffler & Roth, 2003). Curiosamente, diferente de outras substâncias alucinógenas clássicas, o alvo molecular responsável por sua ação não são os receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que salvinorina A é um agonista pleno dos receptores opióides κ, responsável pelos efeitos analgésico e psicotomimético (Sheffler & Roth, 2003; Yan & Roth, 2004; Prisinzano, 2005; John et al., 2006; McCurdy et al., 2006).

## TRITERPENÓIDES

### Ginsenosídeos

Ginsenosídeos são saponinas triterpênicas encontradas em *Panax ginseng* C. A. Meyer (Araliaceae). Alguns estudos têm demonstrado que o ginseng é capaz de provocar efeitos benéficos no SNC como, por exemplo, melhora na aquisição de aprendizado e na consolidação de memória em alguns modelos experimentais e, também, diminuição da morte neuronal associada a processos isquêmicos e a toxicidade provocada por glutamato. Em estudo realizado com saponinas totais de ginseng, observou-se que estas são capazes de inibir a ação do glutamato mediada por receptores NMDA, sendo que o ginsenosídeo Rg<sub>3</sub>, um dos constituintes majoritários, apresentou maior potência para inibição de sinais mediados por NMDA (Kim et al., 2002).

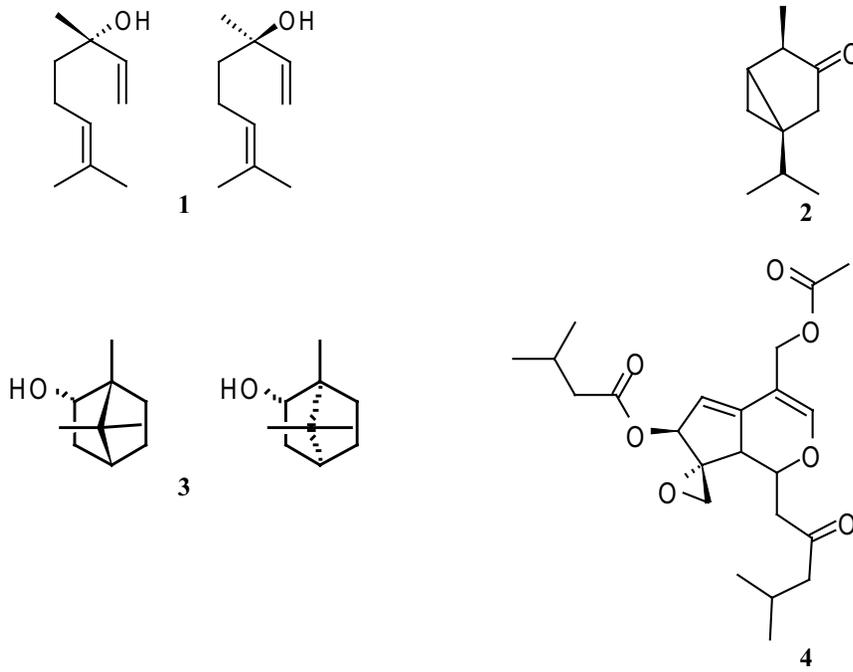


Figura 1. Estrutura química de alguns monoterpenóides.



Figura 2. Estrutura química de alguns sesquiterpenóides.

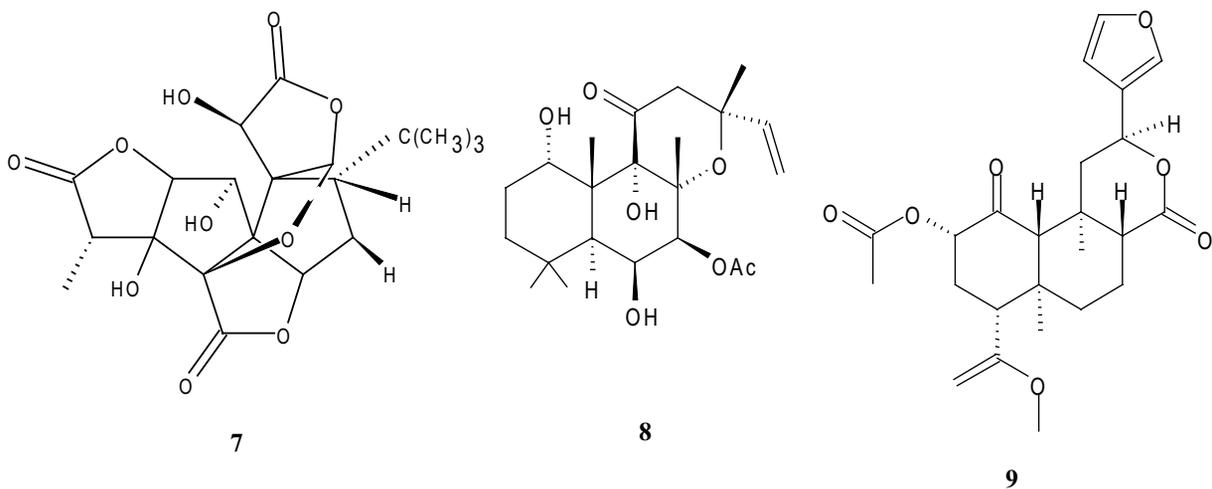
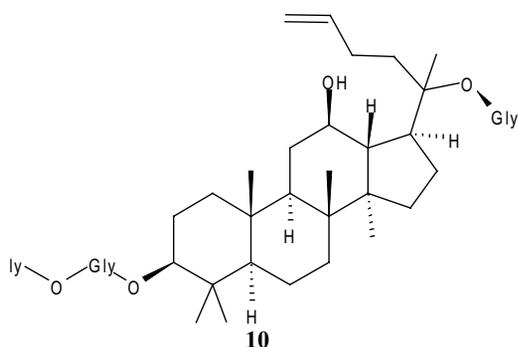


Figura 3. Estrutura química de alguns diterpenóides.

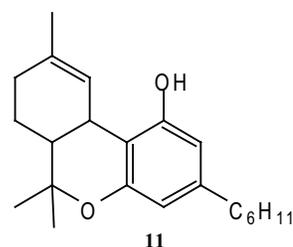


**Figura 4.** Estrutura química do triterpenóide ginsenosídeo  $R_{g1}$ .

Li et al. (2007) avaliaram os efeitos do ginsenosídeo  $R_{g2}$  sobre a neurotoxicidade induzida por glutamato em células PC12. Os autores verificaram que essa saponina atenuou os efeitos neurotóxicos provocados por glutamato em todas as doses testadas (0,05; 0,1 e 0,2  $\mu\text{mol/L}$ ), sugerindo uma atividade neuroprotetora mediada por inibição do influxo de  $\text{Ca}^{2+}$ , diminuição da peroxidação lipídica e sub-regulação da expressão de fatores pró-apoptóticos. Também foi observado que o ginsenosídeo  $R_{g2}$  é capaz de inibir a formação do peptídeo beta-amilóide A $\beta$ 1-40, podendo representar uma estratégia potencial para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Os ginsenosídeos  $R_{b1}$  (10) e  $R_{g1}$  também apresentaram atividade neuroprotetora sobre diferentes tipos de células neuronais (Radad et al., 2006). Lim et al. (1997) demonstraram que a administração intracerebroventricular do ginsenosídeo  $R_{b1}$  protegeu neurônios hipocámpais (CA1) contra o dano letal isquêmico, provavelmente através de uma atividade sequestradora de radicais livres. Em ensaio *in vitro*, os ginsenosídeos  $R_{b1}$  e  $R_{g1}$  protegeram neurônios da medula espinhal contra a excitotoxicidade induzida por glutamato e ácido caínico, bem como do estresse oxidativo provocado por peróxido de hidrogênio (Liao et al., 2002).

Os ginsenosídeos também têm apresentado efeitos benéficos em alguns modelos de doenças neurodegenerativas, como Parkinson (Radad et al., 2006). Em ensaios com culturas de células dopaminérgicas foi demonstrado que os ginsenosídeos  $R_{b1}$  e  $R_{g1}$  aumentaram a sobrevivência dessas células e promoveram crescimento neurítico após exposição à MPP<sup>+</sup> ou glutamato (Radad et al., 2004a; 2004b). Os mecanismos envolvidos no efeito protetor destes compostos sobre os neurônios dopaminérgicos ainda não estão completamente elucidados. No entanto, já foi demonstrado que alguns ginsenosídeos inibem a recaptação de dopamina em sinaptossomas de ratos.



**Figura 5.** Estrutura química do meroterpenóide  $\Delta^1$ -tetraidrocanabinol (THC).

Também foi verificado que o ginseng provocou supressão do estresse oxidativo induzido pela auto-oxidação da dopamina e que atenuou processos apoptóticos induzidos por MPP<sup>+</sup> (Radad et al., 2006).

As raízes de ginseng são tradicionalmente utilizadas para tratar doenças psiquiátricas, como ansiedade e depressão. Estudos empregando modelos animais de ansiedade indicaram que *P. ginseng* apresenta atividade ansiolítica provavelmente relacionada à presença de saponinas (Cha et al., 2004; Park et al., 2005; Carr et al., 2006). A avaliação da atividade ansiolítica dos ginsenosídeos  $R_{b1}$ ,  $R_{g1}$ ,  $R_{g3}$ -R e  $R_{g3}$ -S, bem como de uma mistura dos ginsenosídeos  $R_{g5}$  e  $R_k$ , no modelo do labirinto em cruz elevado indicou que  $R_{b1}$ ,  $R_{g1}$  e a mistura de  $R_{g5}$  e  $R_k$  apresentaram atividade ansiolítica caracterizada pelo aumento significativo no número de entradas e no tempo gasto nos braços abertos. Além disso, o ginsenosídeo  $R_{b1}$  e a mistura de  $R_{g5}$  e  $R_k$  provocaram uma diminuição da atividade locomotora similar àquela provocada pelo diazepam (Cha et al., 2005). Em trabalho posterior, Carr et al. (2006) avaliaram a atividade de extrato de *P. ginseng*, de frações saponínicas e não-saponínicas do extrato e dos ginsenosídeos  $R_{b1}$ ,  $R_{g1}$  e  $R_o$  no mesmo modelo comportamental. Os pesquisadores observaram atividade ansiolítica para o extrato de ginseng (1200 ng/kg), para a fração saponínica do extrato (100 mg/kg) e para o ginsenosídeo  $R_{b1}$  (5 e 10 mg/kg). Ainda nesse estudo, foi demonstrado que  $R_{b1}$  não provocou alterações significativas na atividade locomotora.

O mecanismo envolvido na atividade ansiolítica dos ginsenosídeos ainda não está completamente elucidado. No entanto, é provável que o complexo receptor GABA<sub>A</sub>-benzodiazepínico esteja relacionado a essa atividade. Além disso, os efeitos sedativos atribuídos à administração de doses elevadas de ginseng, junto com a atividade ansiolítica causada pelo emprego de doses menores, apóiam a hipótese do envolvimento do sistema GABAérgico no mecanismo de ação dos

ginsenosídeos (Park et al., 2005).

### Outros triterpenóides

Estudo com plantas utilizadas na Coreia para aprimorar as funções cognitivas, verificou ação inibidora da acetilcolinesterase para *Dioscorea batatas* Deene (Dioscoreaceae), que apresenta, entre outros constituintes, a saponina esteroideal dioscina, e *Bupleurum falcatum* L. (Apiaceae), que tem entre seus metabólitos secundários uma série de saponinas triterpênicas (saicosídeos) com efeitos sedativos e analgésicos (Oh et al., 2004).

O extrato alcoólico de *Centella asiatica* (L.) Urban. (Apiaceae) mostrou ter um efeito tranqüilizante quando administrado em ratos, atividade atribuída ao triterpeno bramosídeo. Já o ácido asiático, triterpeno obtido também de *C. asiatica*, protegeu neurônios corticais da excitotoxicidade glutamatérgica *in vitro*, demonstrando o potencial terapêutico dessa planta no tratamento de enfermidades do SNC (Howes & Houghton, 2003).

Poligalasoninas, de *Polygala tenuifolia* Willd. (Polygalaceae), possuem propriedades antagonistas de receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, sendo esta planta indicada na Medicina Tradicional Chinesa para o tratamento de psicoses. O extrato aquoso de *P. tenuifolia* prolongou o tempo de sono induzido por hexabarbital, efeito atribuído à presença de onjisaponina F, sugerindo atividade GABAérgica para este componente (Howes & Houghton, 2003).

O extrato hidroalcoólico das partes subterrâneas de *Pfaffia glomerata* Spreng. (Amaranthaceae), comercializada no Brasil como uma substituta do ginseng (*Panax* spp.), apresentou atividade depressora do SNC no teste de convulsões induzidas por pentilenotetrazol e efeito amnésico no teste da esQUIVA inibitória. Os principais constituintes deste extrato são saponinas nortriterpênicas derivadas do ácido pífico (De Paris et al., 2000).

## MEROTERPENÓIDES

### Canabinóides

*Cannabis sativa* L. (Cannabaceae) vem sendo utilizada, há séculos, pela humanidade para diversos fins, tais como, alimentação, rituais religiosos e práticas medicinais, onde apresenta grande potencial terapêutico, apesar de suas propriedades psicotrópicas. O seu uso medicinal é permitido hoje em alguns estados norte-americanos e países como Holanda, Bélgica e Canadá, para aliviar sintomas relacionados ao tratamento de câncer, AIDS, esclerose múltipla e síndrome de Tourette. A atividade biológica da planta se deve a uma série de compostos com 21 átomos de carbono, os canabinóides, estruturas terpenofenólicas que não foram

isoladas de qualquer outra espécie vegetal ou animal. Dentre os canabinóides, o mais importante, devido ao seu efeito psicotrópico, é o  $\Delta^1$ -tetraidrocannabinol ( $\Delta^1$ -THC) (11). No SNC, algumas atividades terapêuticas relatadas são analgésica, controle de espasmos em pacientes portadores de esclerose múltipla, ansiolítica e anticonvulsivante, mas podem ser acompanhadas de efeitos adversos como alterações na cognição e memória, euforia, depressão e sedação (Honório et al., 2006).

No final da década de 80, foi descoberto que o THC se liga especificamente a receptores canabinóides acoplados à proteína G no encéfalo, principalmente nas áreas do controle motor, no córtex cerebral e nas vias da dor. Dois tipos de receptores canabinóides são conhecidos atualmente: receptores CB1, localizados no encéfalo, e receptores CB2, que se localizam no sistema periférico sendo expressos principalmente por células imunes (Bear et al., 2002; Honório et al., 2006). Os receptores CB1 e CB2 junto com os ligantes canabinóides endógenos (anandamida, 2-AG, noladin éter, virodamina e NADA) constituem o sistema endocannabinóide. Os endocannabinóides são derivados do ácido araquidônico, o que os diferencia estruturalmente dos fitocannabinóides (Grotenhermen, 2005).

Leweke et al. (2004) relataram que os receptores canabinóides e seus ligantes endógenos estão alterados em pacientes esquizofrênicos. Estudos com WIN 55,212-2, um agonista sintético de receptores canabinóides, indicaram que a ativação de receptores CB1 pode estar associada com o desenvolvimento de psicoses (Arguello & Jentsch, 2004). O canabidiol, um fitocannabinóide que atua como antagonista de receptores CB1, vem sendo estudado como uma possível substância antipsicótica. Estudo de Zuardi et al. (1991) indicou que o canabidiol reduziu de forma significativa os efeitos psicóticos causados pelo  $\Delta^1$ -THC em animais e humanos. O perfil farmacológico apresentado por essa substância mostrou-se semelhante ao de antipsicóticos atípicos (Moreira & Guimarães, 2005). As propriedades antipsicóticas do canabidiol também foram investigadas em estudos clínicos nos quais se verificou que o tratamento com esse fitocannabinóide atenuava os efeitos psicóticos (Bosi et al., 2003; Leweke et al., 2006).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de plantas contendo terpenos na medicina popular é bem conhecido; estudos científicos sobre a atividade dos terpenóides sobre o SNC são mais recentes. Estes estudos incluem, além da avaliação em modelos de doenças neuropsiquiátricas, também a busca dos seus alvos moleculares de ação. As atividades avaliadas *in vivo* estão relacionadas aos propósitos de uso popular como sedativo e ansiolítico. Os alvos moleculares estudados são, principalmente, os sistemas neurotransmissores GABAérgico, glutamatérgico,

dopaminérgico e opióide. De uma forma geral, o conjunto dos dados demonstra o potencial terapêutico, e em alguns casos tóxico, dessa classe de metabólitos secundários, sugerindo a necessidade de estudos de relação estrutura-atividade, visando à modulação de suas propriedades biológicas e possibilitando a obtenção de protótipos farmacológicos mais eficazes e seguros.

## REFERÊNCIAS

- Adersen A, Gauguin B, Gudiksen L, Jäger AK 2006. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. *J Ethnopharmacol* 104: 418-422.
- Albuquerque UP, Hanazaki N 2006. As pesquisas etnorientadas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. *Rev Bras Farmacogn* 16(Supl.): 678-689.
- Amos S, Vhindo BA, Abbah J, Vongtau HO, Edmond I, Binda L, Akah PA, Wambebe C, Gamaniel KS 2003. Postsynaptic dopamine (D<sub>2</sub>)-mediated behavioural effects of high acute doses of artemisinin in rodents. *Brain Res Bull* 62: 255-260.
- Arguello PA, Jentsch JD 2004. Cannabinoid CB1 receptor-mediated impairment of visuospatial attention in the rat. *Psychopharmacology* 177: 141-50.
- Barbosa-Filho JM, Medeiros KCP, Diniz MFFM, Batista LM, Athayde-Filho PF, Silva MS, Cunha EVL, Almeida JRGS, Quintans-Júnior LJ 2006. Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase. *Rev Bras Farmacogn* 16: 258-285.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA 2002. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. Porto Alegre: Artmed.
- Bos R, Woerdenbag, HJ, Pras N 2002. Determination of valepotriates. *J Chromatogr A* 967: 131-146.
- Bosi DC, Hallak JEC, Dursun SM, Deakin JFW, Zuardi AW 2003. Effects of cannabidiol on (s)-ketamine-induced psychopathology in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 17 (Suppl): A55.
- Brochet D, Chermat R, DeFeudis FV, Drieu K 1999. Effects of single intraperitoneal injections of an extract of *Ginkgo biloba* (EGb 761) and its terpene trilactone constituents on barbitol-induced narcosis in the mouse. *Gen Pharmacol* 33: 249-256.
- Burkhard PR, Burkhardt K, Haenggeli C-A, Landis T 1999. Plant-induced seizures: reappearance of an old problem. *J Neurol* 246: 667-670.
- Butler MS 2004. The role of natural product chemistry in drug discovery. *J Nat Prod* 67: 2141-2153.
- Cardoso-Lopes EM, Carreira RC, Agripino DG, Torres LMB, Cordeiro I, Bolzani VS, Dietrich SMC, Young MCM 2008. Screening for antifungal, DNA-damaging and anticholinesterase activities of Brazilian plants from the Atlantic Rainforest - Ilha do Cardoso State Park. *Rev Bras Farmacogn* 18 (Supl.): 655-660.
- Carr MN, Bekku N, Yoshimura H 2006. Identification of anxiolytic ingredients in ginseng root using the elevated plus-maze test in mice. *Eur J Pharmacol* 531: 160-165.
- Cha HY, Seo JJ, Park JH, Choi KJ, Hong JT, Oh KW 2004. Anxiolytic effects of total saponin fraction from *Ginseng radix rubra* on the elevated plus-maze model in mice. *J Ginseng Res* 28: 132-135.
- Cha HY, Park JH, Hong JT, Yoo HS, Song S, Hwang BY, Eun JS, Oh KH 2005. Anxiolytic-like effects of ginsenosides on the elevated plus maze model in mice. *Biol Pharm Bull* 28: 1621-1625.
- Ceccarelli I, Lariviere WR, Fiorenzani P, Sacerdote P, Aloisi AM 2004. Effects of long-term exposure of lemon essential oil odor on behavioral, hormonal and neuronal parameters in male and female rats. *Brain Res* 1001: 78-86.
- Datta BK, Datta SK, Chowdhury MM, Khan Th, Kundu JK, Rashid MA, Nahar L, Sarker SD 2004. Analgesic, antiinflammatory and CNS depressant activities of sesquiterpenes and a flavonoid glycoside from *Polygonum viscosum*. *Pharmazie* 59: 222-225.
- De Paris F, Neves G, Salgueiro JB, Quevedo J, Izquierdo I, Rates SMK 2000. Psychopharmacological screening of *Pfaffia glomerata* Spreng. (Amaranthaceae) in rodents. *J Ethnopharmacol* 73: 261-269.
- Deiml T, Haseneder R, Zieglgänsberger W, Rammes G, Eisensamer B, Rupprecht R, Hapfelmeier G 2004.  $\alpha$ -Thujone reduces 5-HT<sub>3</sub> receptor activity by an effect on the agonist-induced desensitization. *Neuropharmacol* 46: 192-201.
- Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR 2005. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT<sub>5a</sub> receptor in vitro. *Mol Brain Res* 138: 191-197.
- Elisabetsky E, Silva Brum, LF, Souza DO 1995. Anticonvulsant properties of linalool on glutamate related seizure. *Phytomedicine* 6: 113-119.
- Granger RE, Campbell EL, Johnston GAR 2005. (+)- And (-)-borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant  $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$  GABA<sub>A</sub> receptors. *Biochem Pharmacol* 69: 1101-1111.
- Grotenhermen F 2005. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 4: 507-530.
- Höld KM, Sirisoma NS, Ikeda T, Narahashi T, Casida JE 2000.  $\alpha$ -Thujone (the active component of absinthe):  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 3826-3831.
- Honório KM, Arroio A, Ferreira da Silva AB 2006. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Quim Nova* 29: 318-325.
- Hossain SJ, Aoshima H, Koda H, Kiso Y 2004. Fragrances in Oolong tea that enhance the response of GABA<sub>A</sub> receptors. *Biosci Biotechnol Biochem* 68: 1842-1848.
- Houghton PJ 1999. The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J Pharm Pharmacol* 51: 505-512.
- Howes M-JR, Houghton PJ 2003. Plants used in Chinese and Indian traditional medicine for improvement of memory and cognitive function. *Pharmacol Biochem Behav* 75: 513-527.
- John TF, French LG, Erlichman JS 2006. The antinociceptive effect of salvinorin A in mice. *Eur J Pharmacol* 545: 129-133.
- Kim S, Anh K, Oh TH, Nah SY, Rhim H 2002. Inhibitory effect of ginsenosides on NMDA receptor-mediated signals in rat hippocampal neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 296: 247-254.

- Leite MP, Fassin Jr. J, Baziloni EMF, Almeida RN, Mattei R, Leite JR 2008. Behavioral effects of essential oil of *Citrus aurantium* L. inhalation in rats. *Rev Bras Farmacogn* 18 (Supl.): 661-666.
- Leweke FM, Gerth CW, Klosterkotter J 2004. Cannabis-associated psychosis: current status of research. *CNS Drugs* 18: 895-910.
- Leweke FM, Koethe D, Gerth CW 2006. Cannabidiol as an antipsychotic: a double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol vs amisulpride in acute schizophrenics. 2005 Symposium on the Cannabinoids, Burlington, Vermont, International Cannabinoid Research Society *apud*: Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimaraes FS. Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res* 39: 421-429.
- Li N, Liu B, Dluzen DE, Jin Y 2007. Protective effects of ginsenoside R<sub>g2</sub> against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells. *J Ethnopharmacol* 111: 458-463.
- Liao B, Newmark H, Zhou R 2002. Neuroprotective effects of ginseng total saponin and ginsenosides Rb1 and Rg1 on spinal cord neurons in vitro. *Exp Neurol* 173: 224-234.
- Lim JH, Wen TC, Matsuda S, Tanaka J, Maeda N, Peng H, Aburaya J, Ishihara K, Sakanaka M 1997. Protection of ischemic hippocampal neurons by ginsenoside Rb1, a main ingredient of ginseng root. *Neurosci Res* 28: 191-200.
- MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF 2002. The CNS effects of *Ginkgo biloba* extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol* 67: 235-257.
- McCurdy CR, Sufka KJ, Smith GH, Warnick JE, Nieto MJ 2006. Antinociceptive profile of salvinorin A, a structurally unique kappa opioid receptor agonist. *Pharmacol Biochem Behav* 83: 109-113.
- McKeena D 1996. Plant hallucinogens: springboards for psychotherapeutic drug discovery. *Behav Brain Res* 73: 109-115.
- Meschler JP, Howlett AC 1999. Thujone exhibits low affinity for cannabinoid receptors but fails to evoke cannabimimetic responses. *Pharmacol Biochem Behav* 62: 473-480.
- Mora S, Díaz-Véliz G, Millán R, Lungenstrass H, Quirós S, Coto-Morales T, Hellión-Ibarrola MC 2005. Anxiolytic and antidepressant-like effects of the hydroalcoholic extract from *Aloysia polystachya* in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 82: 373-378.
- Moreira FA, Guimaraes FS 2005. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *Eur J Pharmacol* 512: 199-205.
- O'Connor, KA, Roth BL 2005. Screening the receptorome for plant-base psychoactive compounds. *Life Sci* 78: 506-511.
- Oh MH, Houghton PJ, Whang WK, Cho JH 2004. Screening of Korean herbal medicines used to improve cognitive function for anti-cholinesterase activity. *Phytomed* 11: 544-548.
- Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P 1999. Effects of *Valeriana officinalis* extracts on [<sup>3</sup>H]flunitrazepam binding, synaptosomal [<sup>3</sup>H]GABA uptake, and hippocampal [<sup>3</sup>H]GABA release. *Neurochem Res* 24: 1373-1378.
- Park JH, Cha HY, Seo JJ, Hong JT, Han K, Oh KW 2005. Anxiolytic-like effects on ginseng in the elevated plus-maze model: comparison of red ginseng and sun ginseng. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 895-900.
- Peana AT, De Montis MG, Nieddu E, Spano MT, D'Aquila PS, Pippia P 2004a. Profile of spinal and supra-spinal antinociception of (-)-linalool. *Eur J Pharmacol* 485: 165-174.
- Peana AT, De Montis MG, Sechi S, Sircana G, D'Aquila PS, Pippia P 2004b. Effects of (-)-linalool in the acute hyperalgesia induced by carrageenan, L-glutamate and prostaglandin E<sub>2</sub>. *Eur J Pharmacol* 497: 279-284.
- Perazzo FF, Carvalho JCT, Rodrigues M, Morais EKL, Maciel MAM 2007. Comparative anti-inflammatory and antinociceptive effects of terpenoids and an aqueous extract obtained from *Croton cajucara* Benth. *Rev Bras Farmacogn* 17: 521-528.
- Perazzo FF, Lima LM, Maistro EL, Carvalho JE, Rehder VLG, Carvalho JCT 2008. Effect of *Artemisia annua* L. leaves essential oil and ethanol extract on behavioral assays. *Rev Bras Farmacogn* 18: 686-689.
- Pergentino de Souza D, Farias Nóbrega FF, Almeida RN 2007. Influence of the chirality of (R)-(-)- and (S)-(+)-carvone in the central nervous system: a comparative study. *Chirality* 19: 264-268.
- Poyares DR, Guillemineault C, Ohayon M, Tufik S 2002. Can valerian improve the sleep insomnia after benzodiazepine withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 539-545.
- Prisinzano TE 2005. Psychopharmacology of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. *Life Sci* 78: 527-531.
- Quintans-Júnior LJ, Almeida JRGS, Lima JT, Nunes XP, Siqueira JS, Oliveira LEG, Almeida RN, Athayde-Filho PF, Barbosa-Filho JM 2008. Plants with anticonvulsant properties - a review. *Rev Bras Farmacogn* 18 (Supl.): 798-819.
- Radad K, Gille G, Moldzio R, Saito H, Rausch WD 2004a. Ginsenosides Rb1 and Rg1 effects on mesencephalic dopaminergic cells stressed with glutamate. *Brain Res* 17: 41-53.
- Radad K, Gille G, Moldzio R, Saito H, Ishige K, Rausch WD 2004b. Ginsenosides Rb1 and Rg1 effects on survival and neurite growth of MPP<sup>+</sup>-affected mesencephalic dopaminergic cells. *J Neural Transm* 111: 37-45.
- Radad K, Gille G, Liu L, Rausch WD 2006. Use of ginseng in medicine with emphasis in neurodegenerative disorders. *J Pharmacol Sci* 100: 175-186.
- Re L, Barocci S, Sonnino S, Mencarelli A, Vivani C, Paolucci G, Scarpantonio A, Mosca E 2000. Linalool modifies the nicotinic receptor-ion channel kinetics at the mouse neuromuscular junction. *Pharmacol Res* 42: 177-181.
- Salah SM, Jäger AK 2005. Screening of traditionally used Libanese herbs for neurological activities. *J Ethnopharmacol* 97: 145-149.
- Sheffler DJ, Roth BL 2003. Salvinorin A: the 'magic mint' hallucinogen finds a molecular target in the kappa opioid receptor. *Trends Pharmacol Sci* 24: 107-109.
- Silva Brum LF, Emanuelli T, Souza DO, Elisabetsky E 2001. Effects of linalool glutamate release and uptake in

- mouse cortical synaptossomes. *Neurochem Res* 26: 191-194.
- Sousa DP, Nóbrega FFF, Claudino FS, Almeida RN, Leite JR, Mattei R 2007. Pharmacological effects of the monoterpene  $\alpha,\beta$ -epoxy-carvone in mice. *Rev Bras Farmacogn* 17: 170-175.
- Sousa FCF, Melo CTV, Citó MCO, Félix FHC, Vasconcelos SMM, Fonteles MMF, Barbosa-Filho JM, Viana GSB 2008. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. *Rev Bras Farmacogn* 18: 642-654.
- Subhan N, Alam MA, Ahmed F, Shahid IJ, Nahar L, Sarker SD 2008. Bioactivity of *Excoecaria agallocha*. *Rev Bras Farmacogn* 18: 521-526.
- Wang GD, Zhuo M 2002. Synergistic enhancement of glutamate-mediated responses by serotonin and forskolin in adult mouse spinal dorsal horn neurons. *J Neurophysiol* 87: 732-739.
- Yan F, Roth BL 2004. Salvinorin A: a novel and highly selective  $\kappa$ -opioid receptor agonist. *Life Sci* 75: 2615-2619.
- Zuardi AW, Rodrigues JA, Cunha JM 1991. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology* 104: 260-264.