

## "SINFRONIO COUTINHO, PILOCARPINA E JABORANDI"

Dr. Galba Volpini \*, Dr. O. P. van Bijsterveld \*\* e Dr. Wilson Hoehne \*\*

A pilocarpina é o principal alcalóide obtido das folhas dos "jaborandis". Suas propriedades farmacológicas eram conhecidas popularmente nos locais onde crescia, na América do Sul, particularmente no Brasil. Foi apresentada ao mundo científico pelo Dr. Sinfrônio Coutinho, médico graduado pela Faculdade de Medicina da Bahia em 1853.

Sinfrônio Coutinho, viajando pelo centro de sua província natal (Pernambuco) ouviu falar de uma planta denominada vulgarmente de Nhaguarandi ou Iaguaramdi, reputada como suorífica e anestésica (usada como goma de mascar para aliviar dores de dente). Era pouco empregada por lhe atribuirem propriedades tóxicas. O Dr. Coutinho procurou conhecer a planta. Fazendo uso em si mesmo, verificou ter satisfeitas propriedades sudoríferas e sialagogas. Depois de ter empregado em larga escala o jaborandi, partiu para a Europa levando uma boa quantidade desse vegetal. O médico pernambucano forneceu ao Prof. Baillon, botânico e presidente da Sociedade Lineana, alguns espécimes, o qual classificou-os no Boletim mensal da Sociedade Lineana de Paris, de 6 de Janeiro de 1875.

O trabalho original sobre o Jaborandi surgiu em "Journal de Thérapeutique", de 10 de março de 1874, com o título "Note sur un nouveau médicament diaphorétique et sialogogue: le Jaborandi du Brésil". Coutinho expressou-se assim:

"Les conquêtes scientifiques du dix-neuvième siècle, remarquables par leur caractère précis, pratique et positif, sont assurées dans l'avenir d'une importance incontestable.

La médecine, en particulier, science complexe, mais toute d'application, peut, grâce à l'initiative de l'immortel Bichat, se montrer fière des réformes dont elle est actuellement l'objet.

Parmi les sciences qui la composent l'anatomie générale, l'histologie, la physiologie, la chimie biologique, l'anatomie pathologique, la clinique, toutes ces branches des connaissances médicales, ont fait des progrès tellement grands que quelques esprits hardis autant qu'ingénieux ont cru pouvoir déjà poser les bases d'une médecine expérimentale.

Mais, dans ce grand mouvement, la thérapeutique, la branche la plus utile de la médecine, demeure la moins avancée, malgré les efforts méritoires qu'ont faits pour la pousser sur la route du progrès quelques esprits ennemis de l'empirisme systématique.

Appuyée, aujourd'hui, sur les données précises de l'histoire naturelle, de la physiologie et de la chimie, la thérapeutique doit être enfin remplacée sur de nouvelles bases. Nous devons pour arriver à ce but rejeter les faux médicaments préconisés par le charlatanisme ou par un enthousiasme irréfléchi, et nous efforcer de préciser le mode d'action des substances actives. L'arsenal thérapeutique, toujours trop pauvre malgré ses richesses, offre en effet plus d'une lacune, en même temps qu'il est encadré par bien des substances absolument inertes.

N'est-ce pas à la thérapeutique que pourrait s'appliquer le mot d'Hamlet: *The-re is something rotten in the science* (il y a quelque chose de gâté dans la science)?

Tant d'imperfections n'on point échappé aux hommes éminents qui se sont les plus occupés de la thérapeutique. Si la voie d'élimination des médicaments était bien connue, a dit le professeur Bouchardat, un service immense serait rendu à la thérapeutique. Or le professeur Gubler a fait connaître les voies d'élimination des médicaments; il a fait voir combien leur action était liée à cette élimination. Dans ses travaux se trouvent à la fois et la répousse aux affirmations des autoritaires, qui se retranchent encore derrière les remparts démantelés de la thérapeutique d'un autre âge, et l'énoncé d'une réforme nécessaire.

C'est dans le but non-seulement de faire connaître un nouveau et très-puissant médicament mais encore de concourir, pour notre faible part, au mouvement de réforme dont nous parlons, que nous avons pris la plume.

Deux grandes divisions peuvent survivre sans conteste aux innombrables subdivisions créées par l'empirisme.

Les moyens dont dispose la thérapeutique peuvent en effet se réduire à deux actions principales: 1.º l'action spoliatrice; 2.º l'action reconstituante, en donnant à ces deux mots leur sens le plus général.

Il nous semble que ces deux modes d'action résument l'expression nette et précise du *modus agendi* de la plupart des substances médicamenteuses actives.

(1) Il serait peut-être plus rationnel de grouper dans une classe générale, appelée médication spoliatrice, les médications dites: vomitive, purgative, expectorante, diurétique, sudorifique, antiphlogistique, etc., et de les désigner selon leur action élective sur les organes: médication spoliatrice par la peau, par les reins, etc.

\* Serviço de Oftalmologia Sanitária da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

\*\* Hospital Real dos Olhos da Universidade de Utrecht, Holanda.

\*\*\* Professor de Botânica aplicada à Farmácia, da Universidade de São Paulo.

Parmi les médications comprises dans la classe spoliatrice (1), aucune assurément n'est si féconde en résultats thérapeutiques que la médication spoliatrice par la peau; et si à cette action élective d'un médicament on pouvait associer en même temps l'action spoliatrice par la mugueuse des bouches et par les glandes salivaires, ou aurait certainement trouvé un agent thérapeutique de premier ordre, dont la découverte comblerait une lacune immense et se préterait aux applications les plus importantes.

Il est admis, en effet, que certaines substances médicamenteuses ont le pouvoir d'activer la sécrétion de la sueur, ce qui leur a fait donner le nom de sudorifiques; mais il n'est point démontré que ces substances possèdent réellement l'action qui leur est attribuée; il suffit de séparer ou d'atténuer l'action du calorique résidant dans la température élevée de l'infusion administrée au malade pour voir s'évanouir tout effet sudorifique. Sans doute, l'ammoniaque et quelques-uns de ses sels possèdent une action excitante diffusible qui réagit sur la peau d'une façon assez nette; mais dans ce cas encore nous manquons d'une action qui puisse être comparée à la sudation provoquée à l'aide du calorique dans un espace restreint, dont l'air est porté à 45 ou 50 degrés.

Or, dans la plupart des cas où l'inflammation des organes internes réclame une spoliation énergique et étendue, l'état du malade ne permet d'user ni du bain d'étuve sèche, ni du bain de vapeur; quant aux moyens réputés sudorifiques, ils n'amènent que des résultats insignifiants et ne sauraient actuellement servir aux indications pressantes. Il y a donc là une lacune. Nous la croyons d'autant plus regrettable que nous sommes convaincu que l'accroissement temporaire des fonctions de la peau peut rendre dans les maladies viscérales des services considérables; ce besoin a d'ailleurs été senti par la médecine de tous les temps. Les affections dites *a frigore* sont caractérisées par une fluxion centripète des liquides; la principale indication réside dans la révulsion périphérique d'une abondante excrétion sudorale résume de la façon la plus heureuse.

Dans tous ces cas, le médecin ne se heurte que trop souvent devant l'inanité des sudorifiques dont dispose la matière médicale, le calorique en étant excepté, bien entendu.

Il y aurait donc une grande importance à fournir à la thérapeutique un sudorifique vrai, un médicament portant son action vers la peau, en tant qu'organe exhalant, et cela en dehors du concours du calorique.

Eh bien! ce sudorifique vrai existe. J'ai découvert cette précieuse substance que je rapporte de mon pays, le Brésil, et qui,

après m'avoir été très-utile pendant plusieurs années dans ma pratique vient d'être employée dans le service de M. Gubler, sous ses yeux, et a donné, devant le savant professeur de thérapeutique de l'école de Paris, des preuves incontestables de son efficacité.

Le *jaborandi*, nom sous lequel les Indiens désignent la nouvelle substance, est un arbuste qui croît dans l'intérieur de quelques provinces du nord du Brésil et dont les feuilles ressemblent assez à celles du laurier d'Apollon.

Dans un travail qui se publiera prochainement, travail relatif à l'action de cet intéressant médicament dans un certain nombre d'affections viscérales et dyscrasiques, je me propose de faire l'histoire naturelle de cet arbuste, de donner, par conséquent, ses caractères botaniques, auxquels j'ajournerai l'analyse chimique, ainsi que des planches représentant la plante en entier avec les détails les plus importants.

La feuille du *jaborandi* n'est odorante qu'autant qu'on la froisse entre les doigts; dans ce cas elle exhale une odeur légèrement aromatique. Son goût est un peu acré sans amertume et ne rappelle, à ma connaissance, aucune plante usitée en médecine.

Le mode d'emploi est des plus simples: il suffit de concasser les feuilles et les petits rameaux et d'en faire infuser de quatre à six grammes dans une tasse d'eau chaude. — Dix minutes après l'administration de cette infusion, qu'il n'est pas nécessaire de boire chaude, le sujet qui aura pris la précaution de se coucher et de se bien couvrir est promptement envahi par des sueurs qui ne cessent de se produire pendant quatre et cinq heures et qui sont telles qu'il doit changer de linge plusieurs fois dans cet espace de temps. Pendant ce temps, surviennent une abondante sécrétion salivaire et une excrétion bronchique non moins abondante; de telle façon que la personne peut à peine parler tant la bouche se remplit promptement de liquide. Cette excrétion peut, comme quantité, égaler un litre et plus. Un malade atteint d'une forte bronchite dans le service de M. Gubler, et à qui j'administrai une tasse de cette infusion, comparait l'effet produit à un bain de vapeur interne. C'est donc à la fois un diaphorétique puissant et un énergique sialagogue. Il n'existe pas, que je sache, dans la matière médicale un seul diaphorétique de cette importance. — Tous agissent plus ou moins à titre d'infusion chaude.

Trousseau et Pidoux, Bouchardat, tous les thérapeutistes ont décrit une classe nombreuse de médicaments sudorifiques mais tous sont d'accord à reconnaître que c'est au calorique que ces substances empruntent leur présumée action. Le *jaborandi* agit par lui-même, même à froid; je

crois donc rendre un réel service à la thérapeutique en faisant connaître ce précieux médicament. Le jaborandi comblera une lacune que la matière médicale s'est appliquée à combler, depuis des siècles, sans jamais y arriver.

En terminant ce modeste travail, qu'il me soit permis d'exprimer ma gratitude envers M. le professeur Gubler, qui m'a accueilli avec une si grande bienveillance, et qui a ouvert si libéralement les portes de son service à la plante brésilienne que j'avais eu l'honneur de lui présenter. C'est un bonheur pour moi de prouver combien sont justes et fondées les prévisions de M. Gubler exprimées dans l'épigraphie de ce travail.

Oui! ces lointains pays du nouveau monde, si peu connus, si peu explorés contiennent des richesses immenses que la thérapeutique possédera un jour, grâce aux efforts des hommes de labeur et de progrès de nos pays nouveaux de l'Amérique du Sud. — Tous, animés du même esprit que moi, feront connaître les résultats de leur recherches, en les confiant à la France qui éclaire encore le monde malgré ses revers et se trouve toujours, généreuse et puissante, à la tête du progrès et de l'esprit humain".

Deve-se a Adolf Weber a introdução da pilocarpina na terapêutica oftalmica, como hipotensor, em 1877. Quando aplicada no olho causa constrição pupilar, espasmo da acomodação e um aumento transitório da pressão intra-ocular, seguido por uma queda mais persistente. A miose perdura de algumas horas até um dia. O mecanismo da diminuição da pressão intra-ocular no glaucoma crônico simples ainda é assunto controverso. O efeito local tem inicio dentro de aproximadamente 20 minutos, alcança o máximo de 30 a 60 minutos e perdura 6 horas em média.

A Pilocarpina foi isolada por Hardy, sua constituição química foi determinada por Pinner e sua síntese realizada por Preobrashenski (1933).

O Brasil é o único produtor e exportador mundial de Jaborandi. Suas folhas são industrializadas pelo Laboratório Merck, proprietário de duas usinas, uma no Piauí, outra no Maranhão. A coleta da planta desempenha importante atividade econômica para esses dois estados, realizada principalmente pela população dos municípios situados nos vales dos rios Parnaíba, Meirim, Grajaú, Pindaré, Tapecuru e Munim.

Algumas espécies de plantas apresentam em comum a propriedade de anestesiarem levemente a língua e outras mucosas orais, com abundante secreção de saliva. As mais conhecidas são os "jaborandis" do gênero *Pilocarpus* da família Rutaceae; as Piperaceas dos gêneros *Ottonia* e *Piper*, que têm algumas espécies com estas propriedades e denominadas "Falsos jaborandis"; nas

Compostas, o *Spilanthes acmella* e suas variedades, conhecidas como "Jambú", "Agrião do Pará", apresentam as mesmas propriedades. Os princípios ativos se encontram nas folhas, nas Piperaceas, nas raízes.

O gênero *Pilocarpus* apresenta cerca de 20 espécies descritas, naturais das regiões tropicais e sub-tropicais da América do Sul e Central, com grande parte no Brasil, de Norte ao Sul.

Estas espécies produzem em maior ou menor quantidade a "pilocarpina" (C 11 H 16 O2 N2) além de outros alcaloides como isopilocarpina, pilocarpidina e pilosina; óleos voláteis, resinas e outros compostos.

Quase todas as espécies são conhecidas como "jaborandi" e nos estados sulinos, no Paraguai e na Argentina (Misiones), ainda como "Ibirataiba" e "Cutia branca". Nos estados nordestinos é ainda denominada "Arruda do mato". O nome 'jaborandi' que é o mais usado para estas espécies, parece ser uma corruptela da expressão indígena "ia-mbor-endí" significando "o que faz babar", devido às propriedades sialagogas e muco-secretoras das folhas das plantas. Tal propriedade é utilizada pelos caçadores que lavam as vias nasais dos cães de caça com o decocto das folhas, para fazê-los recuperar o olfato.

Na indústria farmacêutica são, atualmente, usadas três espécies do gênero *Pilocarpus* por apresentarem um teor mais elevado de pilocarpina. São o *Pilocarpus jaborandi* Holmes, com 0,72% de pilocarpina, o "Jaborandi de Pernambuco"; o *Pilocarpus microphyllus* Stapf com 0,84% do alcalóide, o "Jaborandi do Maranhão", e o *Pilocarpus pennatifolius* Lem. var. *selloanus* Hassler, com 0,5% de alcalóide o "Jaborandi do Paraguai".

O *P. jaborandi* e o *P. microphyllus* são encontrados, respectivamente, em Pernambuco e no Maranhão, nas matas das restigas do litoral, e nas serras litorâneas e nas matas e campos dos vales dos rios. A última espécie é encontrada nas matas dos estados do Paraná e Sta. Catarina, Paraguai e Argentina, que são limitrofes. Alguns botânicos (Cowan, L. Smith, 1973) consideram a variedade *selloanus* Hassler, sinônima de *P. pennatifolius* Lem. devido a identidade da estrutura anatômica. Esta última espécie é de grande dispersão geográfica, pois é encontrada desde o norte da Bahia até o sul do Brasil, apresenta teor bem menor do alcalóide, e tem diferenças morfológicas nas folhas. É possível que a atual variedade, de área geográfica restrita, seja uma forma geográfica.

O gênero *Pilocarpus* Vahl. (1796), significando "frutos pilosos", é constituído de plantas arbóreas de até 7 m de altura, em geral menores, ou pequenos arbustos, com folhas opostas, verticiladas ou alternadas,

em geral compostas e imparipinadas, ou simples, ou raro paripinadas, herbáceas ou subcoriáceas, agrupadas em fascículos nos ápices dos ramos.

As inflorescências são terminais, formando espigas ou racimos.

As flores são pequenas, esverdeadas, sésseis ou pediceladas, com bráctea ou bractéola na base; bissexuadas, cálice de 4-5 segmentos, curtos e ciliados; pétalos 4-5 iguais, patentes (bem abertos) em geral coriáceos; estames 4-5, inseridos sob o disco; ovário globoso deprimido, glabro ou piloso com os carpelos separados entre si e unidos somente pelo estilete, com dois óvulos em cada cavidade; estilete curto, estigma capitado e pentalobado, em geral achado.

Fruto com 1 a 5 carpídios (frutículos) separados entre si, originados da mesma flor, sobre uma haste comum, cada carpídio em forma de concha bivalva, abrindo-se pelos bordos na maturação e projetando a semente, as paredes do fruto marcadas de sulcos transversais mais ou menos curvados, em geral pilosos e com uma semente. O gênero se caracteriza pelos cotilédones (Folhas rudimentares do embrião) grossos e carnosos e pelas flores sempre regulares (simétricas) e pequenas, dispostas geralmente sobre uma haste reta terminal, formando espigas ou racimos.

As partes usadas como droga são as folhas, às vezes misturadas com os carpídios, principalmente das três espécies citadas, que se diferenciam pelos seguintes caracteres:

1. **Pilocarpus jaborandi** Holmes, "Jaborandi de Pernambuco". (Espécie praticamente extinta, não se tem notícias de quaisquer plantas vivas, devido à catação devastadora de material para exportação e extração do princípio ativo). Folhas imparipinadas, alternas, com 4-5 pares de foliolos (e um folíolo terminal), glabras. Foliolos de contorno elítico, oblongos e oblongo-ovalados, com 4-10 cms. de compr. e 1, 5-4,5 cms. larg. base desigual com peciolo curto, ápice emarginado (com um entalhe em V), margem inteira e levemente

revoluta; lâmina verde-escura na parte superior e amarelo-acastanhada na inferior (no material seco), coriácea e quebradiça. (0,72% de pilocarpina).

2. **Pilocarpus micropyllus** Stapf. "Jaborandi do Maranhão". (Espécie em vias de extinção, pelos motivos já apontados). Folhas imparipinadas, opostas, com raquis de 12 a 6 cms. de compr. com 2-3 pares de foliolos pequenos, obovados a rombo-ovados, muito glabros, de 1,5-5 cms. de compr. e 1,5-3 cms. de larg., sésseis, exceto o folíolo terminal que é peciolulado, base acuminada, ápice profundamente marginado, margem inteira e revoluta, lâmina cinzenta a verde-amarelada (material seco), coriácea, com metade da espessura de **P. Jaborandi**. (0,84% pilocarpina).

3. **Pilocarpus pennatifolius** Lemp. var. **selloanus** Hassler. "Jaborandi do Paraguai". (Considerado como sinônimo de **P. pennatifolius** (Cowan, L. Smith, 1973)). Folhas paripinadas, com 2 a 4 pares de foliolos opostos. curtos peciolulados, obovados a elítico-oblongos, de 6-15 (7,5-9) cms. compr. e 3-5 cms. larg., base cuneada, ápice cuneado, margem inteira, lâmina glabra, textura coriácea. (0,5% de pilocarpina).

#### SUMARIO

Os autores fazem uma revisão sobre a introdução do jaborandi na terapêutica, citam integralmente o trabalho original de S. Coutinho, fazem considerações sobre a farmacologia e produção da pilocarpina e descrevem a botânica dos jaborandis.

#### SUMMARY

The authors pass in review the introduction of jaborandi in therapeutics, cite totally the original article by Dr. S. Coutinho, make considerations about the pharmacology and production of pilocarpine and describe the botany of the jaborandis.

#### BIBLIOGRAFIA

- COUTINHO, S. — Note sur un nouveau médicament diaphorétique et sialagogue: le Jaborandi du Brésil. de 10 de Março de 1974, nº 5.  
SIMON, J. M. S. T. — Glaucomas, p. 517 — 1973. Barcelona.  
Textbook of Pharmacognosy, Youngken, Y., p. 451, 1950.  
COWAN, RICHARD, S. e LYMAN B. SMITH — Rutaceae in Reitz, Flora Ilustrada Catarinense, p. 26, 1973.