

PLANFAVI

janeiro/ março
2016

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas
Departamento de Medicina Preventiva – Unifesp
www.cebrid.epm.br / planfavi-cebrid.webnode.com/
E-mail: cebrid.unifesp@gmail.com

Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Colaboradores: Ana Cecília B. Carvalho (Anvisa),
Juliana Mourão Ravasi, Julino A. R. Soares Neto,
Lucas O. Maia.

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Editorial

Editorial: A contribuição da etnobotânica e da etnofarmacologia à farmacovigilância

A etnofarmacologia e a etnobotânica - ciências que se ocupam, entre outras coisas, do registro de plantas medicinais utilizadas por diversas culturas – podem contribuir com a farmacovigilância. Alguns dados valiosos (toxicidade, contra-indicações, doses diferenciadas e interações) sobre as plantas com restrições de uso indicadas por ribeirinhos, índios e quilombolas do Brasil já foram publicados (1,2). Assim, índios brasileiros utilizam o sumo das folhas da *Vernonia herbacea* (Vell.) Rusby – (Asteraceae) na forma de escarificação, nas pernas de recém-nascidos para “andar mais cedo”; porém, a ingestão do mesmo sumo, levaria o nenê a óbito. As folhas de uma outra planta, a *Rudgea viburnoides* (Cham.) Benth. (Rubiaceae), são utilizadas por quilombolas no preparo de um chá para os casos de insônia. Porém, os entrevistados alertam para possíveis reações adversas, “*embora este chá promova o sono rapidamente, diminui a pressão sanguínea e perda do desejo sexual*”.

Mas como as diversas culturas descobrem tais peculiaridades das plantas?

Da mesma forma que na ciência acadêmica, as experimentações são realizadas por indivíduos específicos daquelas comunidades e que seguem alguns critérios para a seleção de novas plantas/animais como potenciais agentes terapêuticos: a) utilizam a tentativa e erro como uma das estratégias de busca de novas drogas; b) procuram observar o comportamento de certos animais após o consumo de uma determinada planta; c) utilizam os estímulos sensoriais com flores, folhas e bichos - dissecando-os, cheirando-os, e amassando-os que, somados à curiosidade nata desses povos, inicia a elaboração de correlações entre particularidades (morfológicas e organolépticas) de uma planta/animal e seus usos potenciais; d) finalmente, a intuição, que é uma forma de aquisição de conhecimento, abordada por Jung, e de extrema importância na seleção de novos recursos a serem testados.

Este processo é complexo e dinâmico, estando em contínua transformação, portanto não é constituído apenas pelo conhecimento dos antepassados. Nesta dinâmica, quando se suspeita que determinada planta tem um efeito prejudicial (venenosa/tóxica), este conhecimento é disseminado entre os indivíduos da comunidade. Por este motivo, os conhecimentos sobre as plantas abortivas, contraceptivas, venenosas para animais ou humanos, que são contra-indicadas a gestantes, crianças ou idosos, não estão restritos aos especialistas em cura (xamãs, curadores, benzedeiros, parteiras). Pelo contrário, estes especialistas difundem estes conhecimentos entre os membros da comunidade a fim de evitar danos à sua saúde individual ou coletiva. Desta forma, poderíamos traçar um paralelo entre esta prática e o propósito da farmacovigilância, quer seja, coletar, analisar e informar aos consumidores sobre possíveis reações adversas de certos medicamentos.

Portanto, a suspeita de que certas plantas possam ser tóxicas ou produzir reações adversas, baseando-se no registro detalhado dos seus usos nos levantamentos etnobotânicos e etnofarmacológicos, pode ser um instrumento auxiliar à farmacovigilância, na medida em que amplia o conhecimento sobre “o lado ruim” dos recursos vegetais da flora mundial.

1) Rodrigues, E.. Plants of restricted use indicated by three cultures in Brazil (Caboclo-river dweller, Indian and Quilombola). **Journal of Ethnopharmacology**. 111: 295-302, 2007.

2) Rodrigues, E.; Barnes, J. Pharmacovigilance of Herbal Medicines. **Drug Safety**, 36: 1-12, 2013.

Este editorial foi escrito, a convite, pela Dra Eliana Rodrigues e baseado em seus trabalhos na área.

1. Planta em Foco

Tribulus terrestris L. - Zygophyllaceae

Tribulus terrestris (videira da punctura ou abrolhos, «abre-os-olhos»), da família Zygophyllaceae, é uma erva daninha nativa de regiões quentes, temperadas e tropicais do Velho Mundo, como o sul da Europa e sul da Ásia, além da África e da Austrália. Na Europa, foi utilizada como estimulante sexual — para aumentar o impulso e o desempenho — e para o tratamento da impotência durante vários séculos.



Sinonímia popular: videira da punctura, abrolhos ou abrolhos terrestres.

Usos populares: laxante (Grécia Antiga), problemas do fígado, cardiovasculares, para dores de cabeça e exaustão nervosa (China), afrodisíaco (Índia).

Fitoquímica: Suas diversas partes contêm uma variedade de componentes químicos que são medicinalmente importantes, tais como flavonoides glicosilados, saponinas esteroidais e alcaloides. Entre estes, a saponina protodioscina é um dos compostos onde se encontram os principais atrativos desta espécie.

Farmacologia: Esta planta tem sido exaustivamente estudada nos últimos anos em relação aos seus efeitos farmacológicos. Alguns trabalhos revelaram atividade diurética (folhas e frutos), afrodisíaca, imunomoduladora, com aumento da capacidade de fagocitose das células de defesa, além de ação antidepressiva e ansiolítica, entre outras. Embora seja uma planta utilizada há séculos, os mecanismos de ação ainda não se encontram totalmente estabelecidos.

Resumo dos estudos

a) Comportamento sexual com *Tribulus terrestris*.

Singh, S. & Gupta, Y.K. Aphrodisiac activity of *Tribulus terrestris* Linn in experimental models in rats. **Journal of Men's Health** 8: S75-S77, 2011.

No presente estudo, o pó liofilizado obtido da folha seca de *T. terrestris* foi avaliado quanto aos seus efeitos sobre o comportamento sexual de ratos albinos machos, após a administração aguda e subcrônica, e comparado com o Sildenafil, um composto padrão para o tratamento da disfunção erétil. A administração oral de 100 mg/kg do liofilizado provocou um aumento da atividade sexual, bem como uma elevação da massa corporal, dos níveis de testosterona e da quantidade de espermatozoides produzidos nos animais submetidos ao tratamento, resultados semelhantes àqueles obtidos com o composto de referência. Não foram detectados efeitos tóxicos ou reações adversas ao longo do tratamento, porém há a necessidade de novos estudos pré-clínicos e clínicos para confirmar este efeito e eventual ausência de toxicidade.

b) Atividade anti-depressiva de *Tribulus terrestris*.

Wang, Z. et al Effect of *Tribulus terrestris* saponins on behavior and neuroendocrine in chronic mild stress depression rats. **J. Tradit. Chin. Med.** 33(2): 228-232, 2013.

Este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito antidepressivo de saponinas – o principal componente efetivo – extraídas de *T. terrestris* sobre a depressão provocada por estresse crônico moderado em modelos experimentais pré-clínicos. O presente estudo demonstrou que a administração deste composto provocou um efeito antidepressivo devido à redução dos níveis plasmáticos do fator liberador de corticotropina (CRF) e do cortisol, substâncias que geralmente apresentam níveis elevados em situações relacionadas ao estresse. Contudo, os autores salientam que novos estudos, pré-clínicos e clínicos, são necessários para se confirmar este efeito, bem como para esclarecer de forma mais detalhada a ação das saponinas no eixo Hipotálamo – Pituitária – Adrenal (HPA), para que se possa considerar esta planta como uma alternativa para o tratamento da depressão.

Outros estudos:

1) Chhatre, S. et al. Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. **Phcog Rev.** 8 (15), 45-51, 2014.

2) Gauthaman, K. et al. Aphrodisiac properties of *Tribulus terrestris* extract (Protodioscin) in normal and castrated rats. **Life Sci,** 71, 1385-1396, 2002.

2. Reações adversas no Brasil

2.1. Ayahuasca: Efeitos adversos e interações

A ayahuasca é uma bebida psicodélica que tem seu uso ritual regulamentado no Brasil. Seu uso terapêutico vem sendo pesquisado em nosso país e no Exterior. Ela é preparada por meio da decocção de ramos lenhosos do cipó *Banisteriopsis caapi* e das folhas do arbusto *Psychotria viridis*. *P. viridis* contém dimetiltryptamina, um psicodélico que é ativo oralmente pelo bloqueio da enzima monoamina-oxidase A, exercido pelas betacarbolinas, alcaloides presentes em *B. caapi*.

Os efeitos subjetivos e físicos da ayahuasca costumam surgir em cerca de 20 a 40 minutos, têm o pico cerca de uma hora e uma hora e meia da ingestão e costumam desaparecer ou ficar bastante reduzidos após cerca de quatro horas.

Sintomas comuns, considerados como adversos do ponto de vista biomédico, são entendidos como parte da experiência ritual da ayahuasca. Náuseas, vômitos e diarreia são interpretados como parte do processo de 'limpeza' induzido pela preparação. Outros sintomas neurovegetativos comuns como palidez, tremores, sensação de frio e midríase são considerados banais pelos usuários rituais. No pico da experiência também são esperados aumentos discretos da pressão arterial e da frequência cardíaca. Não há relatos de mortes relacionadas ao uso da ayahuasca e os estudos disponíveis sobre toxicidade indicam uma grande margem de segurança.

O efeito adverso mais grave parece ser psiquiátrico: o desencadeamento de episódios psicóticos breves ou, mais raramente, de psicoses crônicas, em indivíduos com predisposição. Pacientes com sintomas psicóticos e maníacos devem ser desencorajados a utilizar a ayahuasca, e essa é a recomendação da legislação que regulamenta o seu uso no Brasil. Segundo a melhor evidência disponível, quando estes cuidados são seguidos, o risco parece ser reduzido. No caso da apresentação de sintomas maníacos ou psicóticos após o uso da ayahuasca, é aconselhável interromper o uso da preparação até o melhor esclarecimento do quadro.

Em relação a interações medicamentosas, embora tenha sido levantado o risco teórico de que a combinação com antidepressivos ISRS pudesse levar a toxicidade serotoninérgica, nunca houve relatos que confirmassem esse risco, embora seja sabido que diversos bebedores rituais de ayahuasca utilizem estas medicações. A combinação com IMAOs, no entanto, deve ser rigorosamente contraindicada.

Texto escrito, a convite, pelo Dr L. F. Tófoli

Leituras recomendadas:

Lima, F. A. S., & Tófoli, L. F. (2011). An Epidemiological surveillance System by the UDV: Mental health recommendations concerning the religious use of Hoasca. In B. C. Labate & H. Jungaberle (Eds.), **The Internationalization of Ayahuasca** (pp. 185–189). Zurich: LIT Verlag.

McKenna, D. J. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. **Pharmacol Ther**, 102: 111–29, 2004.

Gable, R. S. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. **Addiction**, 102: 24–34, 2007.

3. Reações adversas no exterior

3.1. O suco de oxicoco (cranberry) tem efeito anticoagulante?

Oxicoco (português) ou 'cranberry' (inglês) é o nome popular de plantas do gênero *Vaccinium* (*V. macrocarpon*, *V. oxycoccos*), cultivadas nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa. No Brasil, os seus frutos vermelhos e ácidos, consumidos principalmente na forma de suco, recebem outros nomes como arando-vermelho, mirtilo-vermelho e airela. Planta comum na costa leste dos EUA, os seus frutos são usados com fins medicinais desde o século XVII. Das diversas pesquisas avaliando os seus benefícios terapêuticos, decorrem evidências que o suco de oxicoco pode auxiliar no tratamento da infecção urinária recorrente em mulheres. Estudos 'in vitro' relacionam essa atividade à inibição da formação de biofilme bacteriano no urotélio, provavelmente devido à presença de proantocianidinas no fruto; mas, faltam estudos que comprovem a segurança e a eficácia terapêutica de alguma formulação com dosagem definida dos ativos de oxicoco, para o tratamento da infecção urinária. O consumo diário de seu suco na profilaxia dessa infecção, por tempo indeterminado, pode expor os pacientes a efeitos adversos. Em adultos, o seu consumo é contraindicado em indivíduos com histórico de nefrolitíase; e, em crianças, o consumo é restrito a quantidades moderadas devido à menção de desconforto gastrointestinal.

Há alguns relatos de hemorragia em pacientes que consumiram o suco de oxicoco concomitantemente com um medicamento contendo varfarina. Em um deles, um idoso apresentou hemorragia interna fatal ao consumir 2 copos do suco (300-400 mL/dia), durante cerca de 6 semanas antes do óbito, mantendo a dose usual de varfarina. Assim, embora se considere o suco de oxicoco como um produto alimentício, com propriedade antioxidante, o seu consumo deve ser cauteloso principalmente por pacientes hipocoagulados. Estudos posteriores ao episódio, ainda não aprofundados, mas sugerindo a provável interação entre oxicoco e varfarina, levaram uma empresa farmacêutica a incluí-lo na bula de um medicamento comercial contendo varfarina, como um dos produtos a serem usados com cautela por hipocoagulados.

Griffiths, A. P. *et al.* Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. **J R Soc Promot. Health**, 128: 324-326, 2008.

National Center for Complementary and Integrative Health. Cranberry. Disponível em: <https://nccih.nih.gov/health/cranberry>. Acesso: 15/03/2016.

Jepson, R.G. *et al.* Cranberries for preventing urinary tract infections. **Cochrane Db Syst Ver.** 10: CD001321, 2012.

4. Curiosidades

Plantas medicinais e fertilidade masculina.

Alguns estudos procuram avaliar o efeito de determinadas plantas ou extratos de plantas sobre a fertilidade masculina.

Nos anos 50 foi notada uma grande baixa na taxa de fertilidade da população das áreas rurais da China. Foi descoberto que esse fato era devido à grande ingestão de alimentos com óleo de algodão bruto (gossipol). Este composto já foi proposto como anticoncepcional masculino, mas ainda faltam estudos mais conclusivos sobre este efeito. Estudos feitos com o Nim (*Azadirachta indica*), que é tradicionalmente utilizado para tratar varíola, catapora e verrugas, demonstraram efeito anti-fertilidade em ratos. Já o sisal (*Agave sisalana*), que é usado culturalmente para o tratamento de doenças hepáticas, cardíacas e como antisséptico e antibacteriano, provocou uma redução da fecundidade, além de atrofia tubular e perda de células germinativas no epitélio.

Na região andina do Peru, o *Lepidium meyenii* (Maca) é tradicionalmente conhecido por melhorar a fertilidade de homens. Estudos com essa planta comprovaram um aumento da produção de espermatozoides, tanto em quantidade quanto em qualidade.

Esperamos que, no futuro, novos estudos descubram componentes de plantas com potencial contraceptivo masculino que sejam seguros, eficazes e reversíveis. Quem sabe não descubrem algum composto natural que seja capaz de devolver a fertilidade a homens estéreis?

Fonte:

D'Cruz, S.C.; Vaithinathan, S.; Jubendradass, R.; Mathur, P.P. 2010. Effects of plants and plant products on the testis. **Asian J Androl**, 12: 468-479.

Gadelha, I.C.N.; Rangelz, A.H.N.; Silva, A.R.; Blanco, B.S. 2011. Efeitos do gossipol na reprodução animal. **Acta Veterinaria Brasilica**, 5: 129-135.

Gonzales, G.F.; Ruiz, A.; Gonzales, C.; Villegas, L.; Cordova, A. 2001. Effect of *Lepidium meyenii* (maca) roots on spermatogenesis of male rats. **Asian J Androl**, 3: 231-233.

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
IMPRESSO

5. Mitos e Realidades

A lenda da Beladona

As preparações que utilizavam *Atropa beladonna* são conhecidas e utilizadas há muito tempo. Há citações de seu uso pelos antigos hindus e médicos do império romano e idade média. Este arbusto foi denominado *Atropa beladonna* por Carl von Linné e era utilizado para provocar intoxicações mal definidas e geralmente prolongadas.

O nome do gênero é uma referência à Atropos (personagem da mitologia grega) que era inflexível e responsável por cortar a corda ou o fio da vida. Essa denominação é dada pelos efeitos mortais quando ocorre o consumo de quantidades moderadas desta planta. As ménades (personagens da mitologia grega) "com seus olhos de fogo" se entregavam aos adoradores do deus Dionísio/Baco, nas orgias, para depois despedaçá-los e comê-los. Acredita-se que o sumo de beladona era adicionado ao vinho dos bacanais. Estes alcaloides possuem efeitos psicoativos alucinógenos, caracterizados por um estado de embriaguez, seguido de um sono profundo acompanhado de amnésia. Causam delírios e, ao que parece, a sensação de levitação, fato que explica as viagens fantasiosas das supostas bruxas.

A referência *beladonna* (belas senhoras) é dada a prática comum entre as mulheres italianas da Idade Média que pingavam nos olhos o sumo espremido dos frutos da planta provocando a dilatação das pupilas. Nesta época ter pupilas dilatadas e brilhosas era sinônimo de beleza. O principal componente do sumo dos frutos da *Atropa beladonna* é a atropina. Este alcaloide é a base de colírios usados em tratamentos oftalmológicos para causar midríase.

Martinez et al. Alucinógenos naturais: um voo da Europa Medieval ao Brasil. **Quím. Nova** 32: 2501-2507, 2009.

6. Plan-News

6th International Congress on Medicinal and Aromatic Plants – CIPAM 2016

Portugal – 29 maio – 1 junho de 2016

<http://cipam2016.com/cipam/>

XXIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte - 21 a 24 de setembro de 2016

<http://xxivspmb.qui.ufmg.br>

48th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics and the 21st Latin American Congress of Pharmacology in 04-07 October 2016

Foz do Iguaçu, Brazil, for the

Visit the congress website and learn more:

www.sbft.org.br/congressos/2016

Rua Botucatu, 740 – 4º andar

04023-062 – São Paulo – SP

Telefone: 11- 5576-4997

<http://www.cebrid.epm.br>

<http://www.facebook.com/planfavi>