

PLANFAVI

julho/setembro
2017

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicótropas
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),
Giuseppina Negri, Julino A. R. Soares Neto, Lyvia I.G. Freire

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Editorial

Plantas alimentícias, nutracêuticos e plantas medicinais

Ao ser convidado para escrever o editorial do Boletim Planfavi, fiquei pensando sobre o que poderia discutir. Recentemente ministrei uma aula sobre o histórico de uso de plantas medicinais e de outros medicamentos pelo ser humano e então me lembrei das célebres colocações de Paracelso (Theophrastus Bombastus van Hohenheim): “Depende só da dose se um veneno é veneno ou não” que veio a ser mais conhecida como “O muito mata, o pouco cura”. De fato, sabemos que mesmo substâncias inócuas podem apresentar algum risco se ingeridas de forma excessiva. Imaginem então uma substância ou princípio ativo com uma determinada ação específica sobre o organismo: parece-nos bastante óbvio que seu efeito benéfico ocorra em concentrações bem definidas e que doses elevadas possam causar malefícios, como de fato ocorre com princípios ativos naturais e sintéticos. Portanto não é surpreendente que uma planta medicinal possa produzir efeitos adversos ou tóxicos em doses inapropriadas. Aliás, mesmo doses que seriam indicadas para a maioria da população eventualmente podem não ser adequadas para uma parcela das pessoas, como ocorre também com os medicamentos sintéticos.

Mas como justificar que plantas alimentícias também provoquem algum efeito tóxico ou interação com outras substâncias, como é o caso da carambola (cujo excesso é nefrotóxico) ou do suco de toranja (que interfere na metabolização de vários fármacos)? Talvez esta questão

possa ser melhor respondida com uma outra pergunta: qual a diferença entre uma planta alimentícia e uma planta medicinal? Se consultarmos livros sobre medicina popular, ficará claro que várias plantas alimentícias também são usadas como medicinais. Ou seja, parece que a mãe natureza não se preocupou em fazer uma distinção entre o que seria alimento e o que seria remédio.

De uma forma geral, utilizamos como alimento as plantas que são palatáveis e apresentam efeitos nutricionais, mas muitas plantas com boa propriedade nutritiva não são aproveitadas como alimento. O termo alimento funcional é empregado justamente para nutrientes que oferecem comprovado benefício à saúde, enquanto os nutracêuticos podem ser entendidos como suplementos dietéticos com benefícios para a saúde e com propriedades medicinais. Os nutracêuticos muitas vezes são comercializados na forma de comprimidos, cápsulas ou de outras preparações farmacêuticas contendo compostos bioativos, geralmente de plantas.

Ou seja, na prática, uma alimentação rica e equilibrada tem o poder de proporcionar saúde e bem estar e em teoria, tanto o nutracêutico como as plantas medicinais, poderiam ser incluídos como parte da alimentação, respeitando as doses indicadas e formas de preparação.

Esse editorial foi escrito, a convite, pelo Professor Fúlvio Rieli Mendes, professor de farmacologia do Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC.

1. Planta em Foco

Croton antisiphiliticus Martius- Euphorbiaceae

Conhecida popularmente como pé-de-perdiz, canela-de-perdiz ou curraleira, alcanforeira, herba-mular, alcânfora e cocaleira, é um subarbusto ou erva, de ramos lenhosos, folhas lanceoladas, alternas, separadas por entrenós, eretas apoiadas por pecíolos; as flores são unissexuais, dispostas no ápice dos ramos em inflorescências espiciformes. Esta espécie é típica do cerrado e ocorre nos estados de Tocantins, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal, Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Santa Catarina, sendo encontrada nas regiões de campo limpo, campo sujo e campos rupestres.



PARTE DA PLANTA UTILIZADA: Esta espécie é citada em levantamentos etnobotânicos, sendo uma das plantas mais utilizadas pelas comunidades do cerrado. As raízes e folhas são utilizadas na forma de decoctos e garrafadas.

Usos populares: Segundo dados etnofarmacológicos, o extrato hidroalcoólico das raízes é utilizado no tratamento de algumas doenças sexualmente transmissíveis e de infecções do sistema reprodutor feminino e masculino. O seu principal uso, pela população rural do cerrado, é na forma de decoctos e garrafadas para o tratamento de sífilis, inflamação, lesões ulcerativas, eczemas, reumatismos, infecções genitais e câncer venéreo.

Fitoquímica: Os principais constituintes encontrados são os diterpenos, que demonstram grande relevância por apresentar ampla distribuição dentro do gênero. Nas raízes e folhas de *C. antisiphiliticus* foram reportadas a presença do ácido ent-caur-16-en-18-oico, vitexina, ácido quínico, ácido caurenóico, rutina, isoquercitina é isoquercetina ou isoquercitrina? e quercetina.

Farmacologia: Os estudos estão limitados às atividades antimicrobiana, citotóxica e anti-inflamatória. Alguns extratos da raiz, folhas e caule da planta apresentaram ação antimicrobiana frente à cepa de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter baumannii*. Extratos de *C. antisiphiliticus* também apresentaram atividade antitumoral, mostrando-se citostático para MCF-7 (mama) e citotóxico para TK-10 (renal).

Referências

Salatino, A.; et al. (2007). Traditional uses, Chemistry and Pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). **J. Braz. Chem. Soc.** v.18, p.11-33.
Pereira, S., et al. (2012) An ent-Kaurane-Type Diterpene in *Croton antisiphiliticus* Mart. **Molecules**, v.17, p.8851-8858.

Resumo dos estudos

a) *Croton antisiphiliticus* e atividade antiinflamatória

Reis, G. 2014. *Croton antisiphiliticus* Mart. attenuates the inflammatory response to carrageenan-induced pleurisy in mice. **Inflammopharmacology**, v. 22, p.115-126.

Extratos das partes aéreas de *C. antisiphiliticus* foram preparados e fracionados usando solventes de diferentes polaridades. Vitexina e ácido quínico foram isolados da fração aquosa. Nos animais pré-tratados com os extratos, vitexina e ácido quínico, foi observada a redução da inflamação e da concentração dos mediadores próinflamatórios Óxido nítrico (NOx), Teor de Necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina-17. A atividade anti-inflamatória foi atribuída à vitexina e ao ácido quínico.

b) *Croton antisiphiliticus* citotóxico

Femandes, V. et al. 2013. The epimer of kaurenoic acid from *Croton antisiphiliticus* is cytotoxic toward B-16 and HeLa tumor cells through apoptosis induction. **Genetics and Molecular Research**. v. 12, p.1005-1011.

Os diterpenos cauranos são considerados importantes no desenvolvimento de agentes quimioterápicos. Por possuírem propriedades citotóxicas, eles podem induzir a apoptose. A citotoxicidade do ácido ent-caur-16-en-18-oico, isolado das folhas da *C. antisiphiliticus*, foi avaliado em células de melanoma murino (B-16), cólon do útero (HeLa) e fibroblasto (3T3). Entretanto, este diterpeno não foi seletivo entre as linhagens de células tumorais e normais. O mecanismo de ação deste diterpeno é a indução da apoptose, a qual faz parte do mecanismo inato de defesa da célula contra a neoplasia.

Outros estudos:

CARVALHO, F.K. Análise fitoquímica e atividade biológica de *Croton antisiphiliticus* Martius e *Croton heterodoxus* Baillon. Tese (doutorado) -Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2013.

2. Reações adversas no Brasil

Cimicifuga racemosa e risco de dano hepático

Foi feito um relato no NOTIVISA, Sistema Nacional De Notificação de Eventos Adversos, de ocorrência de dano hepático grave com o uso de produto fitoterápico associado contendo *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.) (*Actaea racemosa* L.) para tratamento de sintomas da menopausa. O usuário não fazia uso de nenhum outro medicamento. O quadro apresentado foi hepatite aguda icterícia com significativa insuficiência hepática e, após exclusão de várias possíveis causas, a hipótese diagnóstica foi de hepatite aguda "autoimune-like" causada pela *C. racemosa*, considerando os dados na literatura que suportam a associação da planta com hepatotoxicidade¹.

Há vários relatos internacionais associando o uso de cimicifuga a dano hepático. A Agência Europeia para a Avaliação de Medicamentos (EMA) divulgou um alerta sobre a associação potencial entre produtos fitoterápicos contendo *C. racemosa* e hepatotoxicidade. Foram avaliados 42 relatos de caso de hepatotoxicidade; desses, 16 casos foram considerados suficientemente documentados para relacionar o uso da *C. racemosa* às deficiências hepáticas. Em quatro casos (dois de hepatite autoimune, um de deficiência hepática hepatocelular e um de insuficiência hepática fulminante), havia uma associação temporal entre o início do tratamento com cimicifuga e a ocorrência de reação hepática. Mais dados precisam ser avaliados e estudos realizados, porém, a EMA recomenda que, pacientes com histórico de desordem hepática devem ter cuidado ao usar produtos à base de *C. racemosa*, como também, deve-se ficar atento ao desenvolvimento de sinais e sintomas sugestivos de deficiência hepática, tais como cansaço, perda de apetite, amarelamento da pele e dos olhos ou dor severa na parte superior do estômago com náusea e vômito ou urina escurecida. Neste caso, deve-se procurar imediatamente assistência médica e parar o uso do produto. Além disso, outros cuidados devem ser tomados com o uso de cimicifuga: não deve ser utilizado junto a estrogênios e ou por pessoas que estejam em tratamento de câncer de mama com tumor hormônio dependente sem acompanhamento médico, e, caso ocorra sangramento vaginal durante o uso, o médico deve ser informado^{2,3,4}.

Referências:

- 1 - Notivisa. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em 05 set. 2017.
- 2 - Boletim Informativo do CIM – RS, no 2. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/boletimcimrs/cimicifuga.pdf>. Acesso em 06 set. 2017.
- 3 - EMA. Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing *Cimicifugae racemosae*

rhizoma (black cohosh, root). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/02/WC500074167.pdf. Acesso em 06 set. 2017.

4 - EMA. Community herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizome. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000055.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d. Acesso em 06 set. 2017.

3. Reações adversas no Exterior

Intoxicação por *Gloriosa superba* L.

Gloriosa superba é uma planta da família Colchicaceae muito comum na região tropical da África e em países como Índia, Sri Lanka, Malásia e das Ilhas do Pacífico. É conhecida como lírio de chama, lírio soberbo e lírio rastejante, em referência às suas flores e é tóxica, devido à elevada concentração de colchicina em todas as suas partes.

Um homem de 27 anos deu entrada no Hospital Geral de Chilaw, no Sri Lanka com intensa e aguda dor epigástrica acompanhada de vômitos. Não havia histórico sugestivo de intoxicação alimentar ou envenenamento. Duas horas antes da internação, o paciente tinha consumido um chá de coentro, fornecido por sua cunhada, preparação tradicional naquele país para o tratamento de resfriado. A análise posterior da xícara onde foi preparado o chá indicou a presença de sementes da gloriosa, cuja aparência é similar ao do coentro. O paciente estava com insuficiência respiratória e necessitou de ventilação, além de apresentar insuficiência renal, trombocitopenia e alopecia generalizada durante todo o período de internação. O paciente apresentou um quadro clássico de complicações provocadas pela intoxicação por colchicina e a sua completa recuperação só foi reestabelecida após 15 dias de cuidados hospitalares.

Este caso chama atenção para a possibilidade de uso acidental e/ou intencional de sementes ou extrato de gloriosa e o consequente envenenamento. É difícil identificar o uso inadequado desta planta, uma vez que ela é semelhante ao coentro e pelo fato de provocar múltiplas complicações que se assemelham a uma infecção sistêmica. Trata-se de um bom exemplo do uso de plantas como arma biológica, utilizada como tentativa de homicídio.

Referência:

- Vidanalage, C.J.K et al. 2016. Case report: a rare case of attempted homicide with *Gloriosa superba* seeds. **BMC Pharmacology and Toxicology**. v.17, p.26

3. Curiosidades

Walking Dead com alcaloides

Mortos-vivos (ou zumbis) têm sido o tema de muitas séries de TV e cinema nos últimos anos. Mas na vida real, como uma pessoa se torna zumbi? No Haiti, as crenças espirituais e os rituais Vodou são os responsáveis por estes feitos. De acordo com esses rituais, uma pessoa que morreu pode voltar à vida para vingar a sua morte. Mas muitos são usados como escravos ou são mantidos nestas condições por vingança ou outros motivos. Estes zumbis, cadáveres reanimados por um feiticeiro ou sacerdote, perambulam pelas vilas e ruas de forma estranha vestindo roupas esfarrapadas, apresentando ausência de dentes e pele apodrecida. Mas, por trás desta transformação há algumas substâncias psicoativas que são injetadas no sangue destes zumbis, geralmente em suas feridas. Estas substâncias, uma mistura que pode conter pele de sapo e neurotoxinas do peixe baiacu, são administradas primeiramente ocasionando um estado de morte clínica. Os batimentos cardíacos e respiração ficam imperceptíveis e a pessoa zumbificada é diagnosticada e enterrada como morta. O feiticeiro ou sacerdote desenterra o zumbi num prazo de até 8 horas e administra drogas que causam delírios, como *Datura stramonium* por exemplo. Essa planta, rica em alcaloides tropânicos, administrada em intervalos regulares faz com que essas pessoas continuem com confusão mental e assim, são forçadas a trabalhar gratuitamente, como escravos, para seu dono. Fora dos rituais zumbi, *D. stramonium* tem seu uso como antiasmático e atualmente possui milhares de patentes relacionadas à escopolamina.

Fonte:

Albuquerque, U.P. 2012. Natural Products from Ethnodirected Studies: Revisiting the Ethnobiology of the Zombie Poison. **ECAM**. Article ID 202508.

5. Mitos e Realidades

Do conhecimento popular para a terapêutica

Anos após o final da Revolução Cultural na China (1966-1976), tornaram-se públicos os resultados de projetos científicos desenvolvidos nesse período. Na época, as divulgações dos resultados em periódicos eram proibidas. Um dos projetos que ganhou notoriedade internacional foi o da descoberta de substâncias com marcada ação antimalárica - artemisinina e derivados - a partir de uma

planta nativa da Ásia usada na medicina tradicional chinesa – *Artemisia annua* L (Qinghao), da família do absinto. Youyou Tu foi a pesquisadora principal nesse projeto e recebeu o reconhecimento de sua contribuição a milhões de pacientes, sendo agraciada com o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, em 2015. Na atualidade, encontram-se no mercado medicamentos antimaláricos em associação terapêutica com derivados semi-sintéticos da artemisinina, tais como o arteméter ou o artesunato de sódio. Esses medicamentos são indicados no tratamento da malária sintomática, sem sinais de gravidade, causada por *Plasmodium falciparum*, ou mistas que incluem esse protozoário.

Nas últimas décadas, estudos *in vitro* e *in vivo* tem sugerido que a artemisinina e seus derivados semi-sintéticos apresentam promissores efeitos terapêuticos, além do antimalárico. Ensaios preliminares indicam que esses compostos mostram potencial ação antitumoral, mas têm sido relacionados a alguns casos de hepatotoxicidade, ainda não investigada. Assim, do conhecimento tradicional de uma planta dos jardins chineses foram desenvolvidos medicamentos antimaláricos usados em nível mundial e com possibilidade de aplicação em outras enfermidades.

Referência:

Efferth, T. 2017. From ancient herb to versatile, modern drug: *Artemisia annua* and artemisinin for cancer therapy. **Seminars in Cancer Biology**. *in press*.

Sirima, S.B. et al. 2016. Comparison of artesunate–mefloquine and artemether–lumefantrine fixed-dose combinations for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children younger than 5 years in sub-Saharan Africa: a randomised, multicentre, phase 4 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v.16, p.1123-1133.

5. Plan-News

XIII Jornada Paulista de Plantas Medicinais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP-Araraquara de 22 a 24 de novembro de 2017 <https://www.fcfar.unesp.br/eventos/jppm/home>

II Congresso do NUMEPI – Núcleo de Medicina e Práticas Integrativas da Unifesp. São Paulo, 24 e 25 de novembro de 2017 – Unifesp – SP

Vem aí o XXV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil – Setembro 2018 – aguarde novas notícias

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

IMPRESSO

Rua Botucatu, 740 – 4º andar
04023-062 – São Paulo – SP
Telefone: 11- 5576-4997

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

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

<http://planfavi-cebrid.webnode.com/>