

PLANFAVI

Nº 38

abril/junho
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.

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Editorial

Alerta

Editorial:

O Boletim PLANFAVI é sem dúvida, uma importante atividade do CEBRID; aliás é praticamente inédita no nosso meio não tendo até agora, pelo menos de nosso conhecimento, outro(s) programas semelhante(s) no Brasil ou em língua portuguesa.

A análise que o PLANFAVI tem recebido de fora é altamente gratificante, sendo mesmo reconhecido seu valor científico e ao mesmo tempo, a linguagem simples da abordagem bastante elogiada pelos leitores.

O seu funcionamento é bastante prático: professores de algumas universidades e alguns alunos de PG do CEBRID – DMP, trabalham por três meses, reuniões através da internet, portanto não presenciais, discutindo cada tópico do próximo boletim, iniciando por escolha das plantas que devem constar no mesmo. Após muita discussão chega-se a um ponto comum, sendo em seguida distribuída a tarefa a ser redigida por cada um. É escrito uma primeira versão, amplamente discutida e corrigida por todos os participantes e finalmente, a cada trimestre, o Boletim PLANFAVI é publicado. Estamos agora no número 38. Sempre são abordados temas sobre reações adversas produzidas pelas plantas e mais notícias diversas (ver exemplos nos dois últimos boletins publicados).

Pretende-se agora fazer uma modificação nesta execução, de maneira a permitir a participação dos alunos de pós-graduação e graduação, cumprindo uma importante tarefa da universidade: atrair jovens com desejo e potencial para participar de atividades acadêmicas extra-curriculares.

Para esta finalidade está sendo solicitado que a atividade seja enquadrada dentro das atividades curriculares de pós-graduação. Caso isto seja realizado, este curso, agora com créditos, poderá ampliar em muito seu alcance dentre as atividades de formações de novos pesquisadores no campo de plantas medicinais, dos quais o Brasil tanto precisa.

E.A. Carlini
Professor Emérito

Livro, informação e prevenção

“Sinitox vai à escola” é o nome do projeto que o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas divulga para levar conhecimento sobre prevenção de intoxicações em colégios da região metropolitana do Rio de Janeiro. Durante a visita, ocorrerá uma palestra sobre o tema e a doação do livro “Plantas Tóxicas ao alcance de crianças: transformando risco em informação”, que apresenta em seu conteúdo informações acerca das características e propriedades de uma variedade destas plantas.

O livro foi baseado em um levantamento da presença de plantas tóxicas em colégios do município do Rio de Janeiro, no período de 2008 a 2010, que identificou 23 espécies deste tipo de plantas ao alcance de crianças.

Com base na ideia de que a informação é uma forma de prevenção, o livro vem contribuir com a popularização da ciência, trazendo conhecimentos úteis sobre algumas plantas tóxicas que podem ser encontradas não só em colégios, mas também em outros lugares onde crianças têm acesso, como jardins de condomínios e de praças. A prevenção contra intoxicações sempre esteve na pauta de discussões do Sinitox, sendo a informação um instrumento que o Sistema vem utilizando para conscientizar seus diversos públicos sobre esta questão.

Como o levantamento das espécies vegetais tóxicas foi construído segundo metodologia científica e todas as informações sobre as plantas apresentadas no livro (parte tóxica, princípio ativo e sintomas de intoxicação) são referenciadas pelas autoras, sua leitura também é de interesse de estudantes de nível superior e pós-graduação, pois permite aprofundamentos sobre o assunto.

Embora este projeto seja destinado a unidades de ensino do Rio de Janeiro, instituições de todo o país podem adquirir exemplares do livro sobre plantas tóxicas, bastando entrar em contato com o Sinitox e fazer a solicitação. O intuito desta medida é possibilitar que a ação tenha abrangência nacional. Os custos da postagem são de responsabilidade do requisitante.

Fonte: <http://sinitox.iciet.fiocruz.br/livro-informa%C3%A7%C3%A3o-e-preven%C3%A7%C3%A3o>

1. Planta em Foco

Withania somnifera. - Solanaceae

Sub arbusto, lenhoso, cresce em regiões secas e subtropicais e pode atingir 1,50m de altura. Suas folhas, que atingem 30-80 mm de comprimento e 20-50 mm de largura, são alternas, com margens inteiras ou ligeiramente onduladas, e suas flores são amarelas. O seu fruto vermelho brilhante é colhido no outono, e as sementes servem para o plantio na primavera seguinte. As raízes são as partes mais utilizadas terapeuticamente.



Sinonímia popular: também conhecido como Withania, ginseng indiano, e Cereja de Inverno.

Usos populares: afrodisíaco, tonificante, anti-inflamatório, adstringente.

Fitoquímica: Os principais componentes da raiz são alcaloides e uma classe denominada witanolídeos (lactonas esteroidais). Mais de uma dezena de alcaloides, 35 witanolídeos, e vários sitoindosídeos foram isolados e estudados a partir desta planta. Grande parte da atividade farmacológica tem sido atribuída a dois principais witanolídeos, withaferinas A e D.

Farmacologia: pode ser utilizado numa variedade de disfunções músculo-esqueléticas, como por exemplo artrite e reumatismo, como tônico para aumento da energia com consequente melhora da saúde e no aumento da longevidade. É um potente antioxidante e anti-inflamatório. *Withania* tem propriedades quimio-protetoras como adjuvante em pacientes submetidos à quimioterapia e à radioterapia e também é utilizada como um adaptógeno terapêutico para pacientes com estresse, insônia e como um estimulante imunológico em pacientes com baixa contagem de células brancas do sangue.

Referências:

Mishra, L.C. *et al.* Scientific Basis for the Therapeutic Use of *Withania somnifera* (Ashwagandha): A Review. *Altern Med Rev*, 5(4): 334-346. 2000.

Umadevi, M. *et al.* Traditional And Medicinal Uses of *Withania somnifera*. *The Pharma Innovation* 1(9): 102-110, 2012.

Para que serve a Ashwagandha

<http://www.plantasquecuram.com.br/ervas/ashwagandha.html#.V19g4fkrLIU>. Acesso em: 10 jun 2016.

Ashwagandha (ginseng indiano) http://pharmakondf.com.br/Pharmakon/arquivos/INSUMOS_FARMACEUTICOS/A/Ashwagandha_-_Ginseng_Indiano_3.pdf Acesso em: 10 jun 2016.

Radix Withaniae <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16713e/s16713e.pdf#page=381>. Acesso em: 10 jun 2016.

Resumo dos estudos

a) *Withania* e ansiedade

Cooley, K *et al.* Naturopathic Care for Anxiety: A Randomized Controlled Trial ISRCTN 78958974 *PLoS ONE* 4 (8): e6628. 2009

Os transtornos de ansiedade estão entre as desordens psiquiátricas mais prevalentes, geralmente associadas à considerável cronicidade, morbidade e incapacidade, com o aumento do risco para outras doenças e prejuízos na qualidade de vida.

Neste trabalho, pacientes diagnosticados com ansiedade entre moderada e grave por no mínimo 6 semanas foram divididos em 2 grupos: um grupo foi submetido ao tratamento com cuidados naturopáticos (incluindo dieta, técnicas de relaxamento e 300mg de *Withania* por dia) e outro com intervenção psicoterápica (psicoterapia, técnicas de relaxamento e placebo). Após 12 semanas de tratamento, o nível de ansiedade apresentou uma redução significativamente maior (56,5%) no grupo tratado com *Withania* quando comparado com o grupo submetido à intervenção psicoterapêutica (30,5%). Diferenças significativas também foram observadas em parâmetros como saúde mental, concentração, fadiga, atividade social e vitalidade entre outros. Nenhuma reação adversa ou efeito colateral foi observado ao longo do tratamento

b) *Withania* e atividade cognitiva

Pingali, U. *et al.* Effect of standardized aqueous extract of *Withania somnifera* on tests of cognitive and psychomotor performance in healthy human participants. *Pharmacogn Res* 6 (1): 12-19, 2014.

Neste trabalho foi avaliado o efeito da *Withania* sobre o desempenho cognitivo e psicomotor em pacientes saudáveis. Vinte voluntários do sexo masculino foram tratados com um extrato aquoso obtido de raízes e folhas de *Withania* (2 cápsulas de 250mg / 2 x ao dia) ou placebo ao longo de 14 dias. Os parâmetros cognitivos e psicomotores foram avaliados no dia 1 (pré- tratamento) e três horas após a ingestão da última dose (dia 15). Decorridos 14 dias sem a ingestão do medicamento ("washout"), os voluntários foram novamente submetidos ao tratamento, seguindo os mesmos procedimentos observados na primeira fase. Os resultados obtidos revelaram efeito positivo desta planta sobre o desempenho cognitivo e motor como, por exemplo, tempo de reação, nível de atenção e concentração entre outros. Embora os mecanismos de ação não estejam esclarecidos, alguns estudos pré-clínicos sugerem o envolvimento do sistema colinérgico nestes efeitos. Estudos clínicos multicêntricos ainda são necessários para confirmar a eficácia terapêutica desta planta em doenças associadas com o prejuízo das funções cognitivas e psicomotoras.

Para saber mais:

Andrade, C *et al.* A double -blind, placebo-controlled evaluation of the anxiolytic efficacy of ethanolic extract of *Whitania somnifera*. *Indian J Psychiatric* 42 (3) 295-301. 2000.

Singh, G *et al.* Biological activities of *Withania somnifera*. *Ann Biol Res*, 1: 56-63, 2010.

2. Reações adversas no Brasil

2.1. Uso da Ibogaína na dependência de drogas

Foi recentemente divulgado na mídia a informação que um jovem de 29 anos teria morrido após o uso de ibogaína no tratamento de dependência química em uma clínica no interior de São Paulo. Há também relatos de mortes no tratamento não-controlado de toxicod dependentes com ibogaína na Holanda, na França e na Suíça. No caso brasileiro, o jovem era usuário de cocaína e estava se tratando em uma clínica não autorizada, a qual foi interdita por não possuir licença sanitária e condições de higiene. O laudo de sua morte ainda não foi divulgado e, assim, não se sabe se a morte está relacionada diretamente ao uso do produto.

A ibogaína é o principal alcaloide indólico obtido da raiz da Iboga, planta africana denominada como *Tabernanthe iboga*, de onde podem ser extraídos vários alcalóides psicoativos. Derivados dessa espécie são utilizados em rituais religiosos há anos para alterar a consciência e purificar os usuários, sendo atualmente utilizada no tratamento de dependentes químicos por reduzir os sintomas da abstinência e o desejo de retornar às drogas. Embora já tenham sido feitos estudos com o uso da espécie e seus derivados, ainda não existe nenhum medicamento aprovado no Brasil contendo a iboga ou seus derivados. A espécie *Tabernanthe iboga* e seus derivados não fazem parte da lista de plantas/substâncias proscritas no Brasil, porém, seu uso como medicamento não está regulamentado, uma vez que a Anvisa não recebeu nenhum pedido de registro. Dessa forma, o único modo de utilizar a substância no país é por meio da manipulação em farmácias autorizadas, a partir da prescrição de profissional habilitado. Como se trata de uma planta estrangeira, a importação é prejudicada por não ter sido demonstrada ainda sua segurança e eficácia no Brasil aos órgãos de vigilância sanitária.

O produto usado no caso ocorrido foi importado do Canadá, o qual, por não estar regulamentado, não se conhece a real composição, se contém apenas a ibogaína ou outros ativos da espécie *Tabernanthe iboga*. Essa é uma complicação comum no uso de produtos importados, ocorrendo também com os derivados da maconha, os quais apresentam composição muito variável a cada lote produzido, assim, a situação ideal era a regulamentação destes produtos no país. A toxicod dependência é uma condição social muito preocupante, a qual poderia ser muito beneficiada com uma alternativa vinda da Iboga, mas com produtos padronizados e em clínicas de tratamento adequadas

Referências:

Paciente morre durante tratamento com ibogaína em Paulínia. http://correio.rac.com.br/conteudo/2016/06/campinas_e_rmc/432345-paciente-morre-durante-tratamento-com-ibogaina-em-paulinia.html#. Acesso em: 10 jun 2016.

A droga, ibogaína. <http://super.abril.com.br/ciencia/a-droga-ibogaina>. Acesso em: 10 jun 2016.

Bartlett, M. F., Dickel, D. F., Taylor, W. I. The Alkaloids of *Tabernanthe iboga*. Part IV. The Structures of Ibogamine, Ibogaine, Tabernanthine and Voacangine. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01534a036>. Acesso em: 10 jun 2016.

3. Reações adversas no exterior

3.1. *Dioscorea quinqueloba* e Nefrite

Dioscorea é um gênero com cerca de 600 espécies de plantas, distribuídas principalmente nas regiões tropicais e subtropicais, sendo amplamente utilizadas em países orientais para o tratamento de aterosclerose, infarto do miocárdio e asma. No Brasil, diferentes nomes são dados a algumas espécies do gênero *Dioscorea* (Dioscoreaceae) como "inhame" no Nordeste e no Sul e "cará" no Sudeste. Um homem com 52 anos de idade foi admitido com erupção cutânea e sensação de queimadura após ter ingerido um extrato obtido da raiz de *Dioscorea quinqueloba*. No dia seguinte à ingestão, o paciente apresentou náuseas, vômito e diarreia. Ele tinha histórico de hipertireoidismo e fazia uso de 5mg de metimazol uma vez ao dia.

Testes laboratoriais revelaram eosinofilia e níveis elevados de IgE; além disso, por meio de biópsia foi diagnosticada nefrite intersticial aguda, caracterizada pela infiltração de células inflamatórias no interstício renal como eosinófilos, linfócitos e neutrófilos. O exame de urina detectou elevada excreção de sódio e proteínas, além da presença de sangue.

Com a interrupção da ingestão do extrato, a função renal foi progressivamente recuperada e o paciente foi dispensado quando os níveis de creatinina foram reduzidos de 2,7mg/dL para 1,1mg/dL. Este é o primeiro relato de caso, comprovado através da biópsia, de nefrite intersticial aguda provocada pela ingestão de *Dioscorea quinqueloba*.

Kim, H Y e col. Acute interstitial nephritis induced by *Dioscorea quinqueloba*. **BMC Nephrology** 15:143, 2014.

4. Curiosidades

Um cacto sagrado chamado Peiote.

Os europeus não apenas saquearam as riquezas da América, mas também interferiram na cultura dos seus habitantes. Exploradores espanhóis conheceram uma pequena planta verde, esférica, macia e sem espinhos, que formava colônias de pequenos botões, chamada pelos nativos de "peyotl" ("hículi, huatari"), cuja denominação botânica é *Lophophora williamsii* (Cactaceae). Era considerada uma planta divina pelos nativos e favorecia a comunicação com seus deuses, além de curar enfermidades e predizer o futuro. Também a utilizavam para dar vitalidade e coragem nas batalhas.

Os exploradores espanhóis, querendo impor sua cultura, associaram o uso e efeitos do peiote na vida social e religiosa como obra do demônio. Essa repressão não foi bem sucedida e acabou ocorrendo uma associação dos cultos nativos com o catolicismo, que também foi condenado pelos representantes da igreja por meio da inquisição.

A química do peiote foi desvendada por alguns pesquisadores alemães no século XIX. Os alcaloides, alguns alucinógenos, tiveram seus efeitos avaliados em animais e até nos próprios pesquisadores. Entre estes alcaloides, destaca-se a mescalina, que é uma das primeiras substâncias psicodélicas de origem natural. O uso da mescalina e do peiote, assim como o seu cultivo, é proibido no Brasil.

Silva, G. C. ; Valente, L.M.M. **Peiote, o cacto sagrado.**
SBQ On-line, 1998

5. Mitos e Realidades

Fava-de-calabar, a fava do julgamento

Em meados do século 19, missionários europeus tomaram contato com o hábito dos nativos da província de Calabar (Nigéria) de utilizar as sementes de uma planta conhecida como fava-de-calabar, para julgar indivíduos que supostamente praticaram um delito. Nos cerimoniais, os que vomitassem a beberagem, seriam inocentes e, os que morressem, seriam culpados. Os nativos acreditavam que a semente possuía o poder de revelar e destruir a feitiçaria.

Nesse período as sementes foram levadas para a Europa, onde se iniciaram os estudos botânicos, químicos e biológicos. A planta foi identificada como *Physostigma venenosum* Balf. (Leguminosae) e foi isolado o alcaloide fisostigmina, que encontrou uso inicial no tratamento do glaucoma. Com a evolução das pesquisas verificou-se sua atividade terapêutica nos casos de miastenia grave.

Nas décadas de 1870, Thomas R. Fraser constatou que a fisostigmina era um antagonista da atropina em nível fisiológico, mostrando utilidade nos casos de envenenamentos por *Datura stramonium* e *Atropa belladonna* (Solanaceae).

No início do século 20, Otto Loewi, estabeleceu o mecanismo de ação da fisostigmina. E, em 1936, recebeu o prêmio Nobel por seu trabalho em esclarecer o papel da acetilcolina e dos neurotransmissores.

Assim, a fava-de-calabar, usada por nativos africanos, despertando o interesse de pesquisadores contribuiu no desenvolvimento de uma série de carbamatos, dos quais se podem destacar a rivastigmina empregada no tratamento da doença de Alzheimer, além de inseticidas como o aldicarb, usado no controle de insetos, ácaros e nematoides.

Balick, M. J.;Cox, P. A. **Plants, people, and culture: the science of ethnobotany.** New York: Scientific American. 1996.

Howes, M-J. R.; Houghton, P.J. Ethnobotanical Treatment Strategies Against Alzheimer's Disease. **Curr Alzheimer Res**, 9, 67-85, 2012.

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. 04-07 de outubro de 2016. Foz do Iguaçu, Brazil, for the Visit the congress website and learn more: www.sbftc.org.br/congressos/2016

XII Congresso Mundial de Farmacêuticos de Língua Portuguesa. Gramado, 8 a 10 de novembro de 2016.
<http://congressomundial.org.br/main.php>.

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>