

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS

Corpo Editorial : Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Equipe de Colaboradores : Daniel de Santi ,Julia Movilla,
Paulo Mattos, Juliana Lanini

Supervisão Geral: E A Carlini



CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas
Psicotrópicas

Departamento de Psicobiologia - UNIFESP

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

E-mail: cebrid@psicobio.epm.br

Editorial:

Este número do Boletim Planfavi está sendo lançado durante a realização do XX Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil (XX SPMB) e X Congresso Internacional de Etnofarmacologia, em São Paulo. O XXSPMB comemora, em 2008, quarenta anos de existência consolidando-se, assim, como um dos mais importantes eventos da agenda científica do País.

Veja quais foram as recomendações aprovadas no I Simpósio, realizado em 1967 em São Paulo:

1. *Publicação dos trabalhos do simpósio*
2. *Envio de sugestões e/ou planejamento para pesquisas específicas em Produtos Naturais de Interesse Farmacológico para a Comissão de Estudo de Produtos Naturais do CNPq e para a Fapesp*
3. *Levantamento das linhas de trabalho e das possibilidades de cooperação dos vários laboratórios*
4. *Divulgação deste cadastro, ainda em 1967.*
5. *Envio à Comissão de Estudo de Produtos Naturais do CNPq de todos os resultados de trabalhos, que a Comissão deverá divulgar periodicamente a todos os interessados no uso dos resultados.*
6. *Estudar a possibilidade de agrupamento regional dos laboratórios.*
7. *Preocupação com a carência de núcleos autênticos de pesquisa em Farmacologia Clínica*
8. *Estímulo à formação interdisciplinar de pesquisadores*
9. *Realização de um novo Simpósio, em São Paulo, em local a ser determinado.*

Algumas das preocupações e dificuldades existentes em 1967 continuam até hoje, apesar dos inegáveis avanços ocorridos nas últimas décadas. Será que naquela época existia algum órgão equivalente ao CGen??

Ricardo Tabach

Alerta: Carambola, fruto proibido?

Recentemente a carambola (*Averrhoa carambola*) ganhou destaque não por seu sabor característico, beleza exótica ou por suas qualidades nutricionais e medicinais, mas sim pela sua proibição decretada por lei (lei 4152 de março de 2008) na cidade de Jauá a todos os portadores de insuficiência renal. Além de proibir o consumo da fruta (suco, compotas ou outras formas), obriga a todos os estabelecimentos de saúde, bares, restaurantes e similares a afixarem um cartaz alertando ao público em geral, principalmente os portadores da doença renal, sobre a toxicidade da fruta (multa de R\$500,00 no caso de não cumprimento da lei)

Neto et al., (1996) descreveram problemas relacionados ao uso da carambola em 6 pacientes renais do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Os sinais e sintomas apareceram após a ingestão de 2-3 frutas ou 150-200ml do suco da mesma, variando de sintomas "leves", como insônia e soluços, até casos de agitação, confusão mental e morte (um caso). Recentemente (2003), os mesmos autores descreveram um total de 32 casos com uma taxa de mortalidade de 21% e sugerem a presença de um composto neurotóxico nesta planta que potencializa os efeitos do sistema gabaérgico. Estes relatos são ligados somente às pessoas com insuficiência renal ou portadores de diabetes e hipertensão arterial que, por ventura, apresentem lesão renal

NETO *et al.* – Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in 32 uraemic patients: treatment and outcome. **Nephrol Dial Transplant** 18: 120-125, 2003.

CAROLINO *et al.* – Convulsant activity and neurochemical alterations induced by a fraction obtained from fruit *Averrhoa carambola* (Oxalidaceae: Geraniales). **Neurochem Int** 46: 523-531, 2005.

1. Planta em Foco

Psidium guajava L.

A goiabeira é um arbusto ou árvore pequena da família Mirtaceae, originária do Brasil; vegeta em quase todo território nacional.

As partes empregadas são: raízes, casca, folhas, fruto e botão floral.



Nome científico: *Psidium guajava* L.

Nome popular: goiaba, araçá-goiaba, araçú-guaçú, araçá-guaba, araçú-uaçú, guaiaba-vermelha, guaiava.

Usos populares: dor de garganta, vômito. Irritações estomacais, vertigem, para regular ciclo menstrual, dor de dente, contra ressaca, ferimentos e ulcerações cutâneas, queimadura de sol, irritações nos olhos e conjuntivite.

1.1 Resumo dos Estudos

a. Atividade hepatoprotetora do extrato das folhas de *Psidium guajava* Linn.

ROY, C.K.; KAMATH, J.V.; ASAD, M. – Hepatoprotective activity of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *Indian J Exp Biol.* **44**(4):305-11, 2006.

O estudo avalia a atividade hepatoprotetora do extrato das folhas de *Psidium guajava* (250 e 500mg/kg) em lesão hepática causada por tetracloreto de carbono, paracetamol ou tioacetamida.

Os efeitos observados foram comparáveis à silimarina, um conhecido hepatoprotetor. Nos ensaios agudos com as diferentes hepatotoxinas, a *P. guajava* reduziu as concentrações séricas de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e bilirrubina, sendo que a maior dose (500mg/kg) preveniu o aumento do peso do fígado quando comparado ao controle tratado com a hepatotoxina. Na lesão crônica induzida por tetracloreto de carbono a maior dose foi a mais efetiva, revelando boa atividade hepatoprotetora desta preparação.

b. Extrato fermentado das folhas de guava inibem indução de LPS e expressão de COX-2 e iNOS em macrófagos de camundongos pela inibição do fator de transcrição NF-kappaB.

CHOI, S.Y.; HWANG, J.H.; PARK, S.Y.; JIN, Y.J.; KO, H.C.; MOON, S.W.; KIM, S.J. – Fermented guava leaf extract inhibits LPS-induced COX-2 and iNOS expression in Mouse macrophage cells by inhibition of transcription factor NF-kappaB. *Phytotherapy Research.* **22**(8):1030-4, 2008.

O objetivo deste estudo foi elucidar o mecanismo de ação da atividade antiinflamatória das folhas de *Psidium guajava* (goiabeira). Para melhorar a atividade biológica do extrato das folhas de goiabeira, os autores as fermentaram com *Phellinus linteus*, *Lactobacillus plantarum* e *Saccharomyces cerevisiae*.

O extrato etanólico das folhas fermentadas inibiu a produção de óxido nítrico (NO) induzido por lipopolissacarídeo (LPS) e prostaglandina E₂ (PGE₂). A análise por Western blot mostrou que houve uma diminuição da concentração proteica da ?? indutora da óxido nítrico sintetase (iNOS) e da ciclooxigenase-2 (COX₂) em células RAW 264.7 e uma inibição da atividade de transcrição de NF-κB. A análise imunológica revelou que o extrato das folhas fermentadas suprimiu a degradação do I-κBα induzida por LPS.

Os resultados indicam que atividade do extrato das folhas de goiabeira fermentadas está envolvida com a inibição da iNOS e COX₂ através da down-regulation da via do NF-κB e revelam parcialmente a base molecular para as propriedades antiinflamatórias desta planta.

c. Identificação de um novo peptídeo de estocagem rico em glicose das sementes de guava (*Psidium guajava*), com atividade contra bactérias Gram-negativas.

PELEGRINI, P.B.; MURAD, A.M.; SILVA, L.P.; DOS SANTOS, R.C.; COSTA, F.T.; TAGLIARI, P.D.; BLOCH, C.J.R.; NORONHA, E.F.; MILLER, R.N.; FRANCO, O.L – Identification of a novel storage glycine-rich peptide from guava (*Psidium guajava*) seeds with activity against Gram-negative bacteria. *Peptides* **29**(8):1271-9, 2008.

Os autores isolaram o peptídeo Pg-AMP1 a partir das sementes de *Psidium guajava* e o purificaram através de coluna de sefarose e HPLC de fase reversa. Pg-AMP1 não apresentou atividade inibitória frente à fungos, mas resultou em clara redução do crescimento de *Klebsiella sp.* e *Proteus sp.*, os principais patógenos envolvidos nas infecções hospitalares do trato urinário e gastro-intestinal.

O sequenciamento do peptídeo revelou clara identidade com a família das proteínas vegetais ricas em glicina, sendo o Pg-AMP1 a primeira proteína desta família com atividade frente às bactérias gram-negativas. Além disso, Pg-AMP1 apresentou homologia estrutural em 3D à enterotoxina de *Escherichia coli*, e outras proteínas bacterianas, revelando que sua ação pode ser devida a formação de polímeros.

Os autores concluem que Pg-AMP1 apresenta potencial para contribuir com o desenvolvimento de novos antibióticos a partir de fontes naturais.

1.2 Outras Publicações

- JORGE, GUTIÉRREZ, R.M.; MITCHELL, S.; SOLIS, R.V. – *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology* **117**(1):1-27, 2008.
- GONÇALVES, F.A; ANDRADE NETO, M.; BEZERRA, J.N.; MACRAE, A.; SOUSA, O.V.; FONTELES-FILHO, A.A.; VIEIRA, R.H. – Antibacterial activity of GUAVA, *Psidium guajava* Linnaeus, leaf extracts on diarrhea-causing enteric bacteria isolated from Seabob shrimp, *Xiphopenaeus kroyeri* (Heller). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* **50**(1):11-5, 2008.

2. Reações adversas no Exterior

2.1. Morte por ingestão de Ayahuasca? Título de trabalho leva à conclusões equivocadas.

O Journal of Analytical Toxicology (dezembro de 2005) traz um trabalho intitulado "A fatal intoxication following the ingestion of 5 methoxy - N,N- methyltryptamine in na Ayahuasca preparation", no qual é apresentado o caso de um homem de 25 anos que foi encontrado morto após consumir extratos de ervas contendo B-carbolina e triptamina alucinogênicas. Na autópsia não foram encontradas as causas anatômicas da morte. A análise toxicológica de vísceras e fluidos revelou a presença de DMT, harmalina, harmina, tetrahydroharmina e 5-Me-DMT. Foi descartada a intoxicação por amina alucinógena como causa da morte, considerada por causa indeterminada.

Trata-se, em nossa opinião, de uma publicação com um título infeliz, pois atribui a morte apenas à ingestão da preparação vegetal. No entanto, ao longo do texto, percebe-se que esta relação Ayahuasca + morte não procede. De fato, na história do caso está dito: Um homem de 25 anos acampou com família e amigos em um parque nacional, bebeu algum tipo de "tônico de ervas" e foi dormir. Foi encontrado morto na manhã seguinte. Investigação indicou que o morto havia ingerido uma preparação da casca de uma árvore sul-americana "coasca" (sic) e aproximadamente 4 horas mais tarde ele ingeriu triptamina.

Os achados toxicológicos revelaram a presença no sangue, estômago, bile, cérebro, rins, fígado e urina de DMT, 5-Me-DMT, tetrahydroharmina, harmina e harmalina. Chama a atenção que a concentração de 5-Me-DMT, que não é encontrada na Ayahuasca, foi de 10 a 100 vezes maior que a concentração de DMT e poderia ser a responsável pelo fato.

SKLEROV, J.; LEVINE, B.; MOORE, K.A.; KING, T.; FOWLER, D. – A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation. *Journal of Analytical Toxicology* 29(8): 838-41, 2005.

2.2. Reações alérgicas e *Echinacea*.

Entre julho de 1996 e novembro de 1998, o ADRAC (Australian Drug Evaluation Committee) recebeu 37 notificações de suspeitas de reações adversas relacionadas ao uso da equinácea (*Echinacea sp*). A planta, que se tornou popular por suas propriedades curativas e preventivas em casos de gripes e resfriados, foi relacionada a 21 casos de reações alérgicas, incluindo casos de broncoespasmos, urticária, dispnéia e edemas. A relação de causalidade foi confirmada em 19 dos casos. O aparecimento dos sintomas variou desde alguns minutos até "alguns meses" após o início do tratamento; e a recuperação dos pacientes se deu após suspensão do uso da *Echinacea* e tratamento adequado dos sinais alérgicos.

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 18(1), 1999.

2.3. Caso de hipersensibilidade do tipo 1 em paciente idoso pelo uso do ginseng

Um homem de 73 anos que possuía um histórico de *diabetes mellitus* apresentou erupções generalizadas na pele e falência renal aguda após uso de ginseng (*Panax ginseng* e *Panax quinquefollius*). A dose, duração e tempo de aparecimento dos sintomas não foram registrados. A dosagem dos níveis de IgE confirmaram o diagnóstico de hipersensibilidade do tipo 1.

ABDULLAH *et al.* – Type I hypersensitivity reaction to ginseng – a case report. *Allergy* 83 Suppl.:5491601, 2007.

3. Reações adversas no Brasil

3.1. Reações Adversas e Intoxicações por plantas medicinais no Brasil: dados do CEATOX-SP

O CEATOX-SP (Centro de Assistência Toxicológica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP) dirigido pelo Dr. Anthony Wong, desenvolve diversas atividades dentro da área de toxicologia e recebe também um número considerável de notificações de reações adversas a medicamentos, que são analisadas e discutidas por um grupo multidisciplinar.

De 2002 a 2007 o CEATOX atendeu 91.283 casos incluindo intoxicações e eventos adversos envolvendo medicamentos, produtos químicos industriais, drogas de abuso e acidentes com animais peçonhentos. Desse total, 55.014 casos foram relacionados com medicamentos, onde 137 envolveram problemas com fitoterápicos. Muitos dos casos notificados foram tentativas de suicídio, onde o paciente ingeriu não somente fitoterápicos, mas diversos medicamentos e outras substâncias.

FONTE: Banco de Dados do CEATOX-SP

3.2- Casos de Intoxicações Voluntárias por *Datura!*

Um estudo realizado em parceria pela USP e UFG nas emergências de dois hospitais (um em Ribeirão Preto e um em Goiânia) aponta a *datura* (*Brugmansia suaveolens* ou *Datura suaveolens*) como responsável por vários casos de intoxicações "voluntárias" ou "intencionais". Segundo os autores, de janeiro de 2001 a dezembro de 2005 foram registrados 641 casos de intoxicações envolvendo plantas e destes, 20 foram diagnosticados como "intoxicações voluntárias" por *B. suaveolens*. Em todos os casos houve diagnóstico de síndrome anticolinérgica, com midríase, enrubecimento da pele, alucinações e agitação, seguidas de arritmias cardíacas e coma. Os sintomas apareceram cerca de 5-10 minutos após a ingestão do chá das folhas da *datura* e em dois dos casos houve óbito.

A *datura* apresenta em sua composição anticolinérgicos potentes e, devido a seu fácil acesso e baixo custo, é bastante utilizada para fins "recreativos". Políticas de divulgação dos riscos inerentes ao uso da *datura* devem ser adotadas a fim de alertar os usuários e minimizar tais problemas.

OLIVEIRA & REZENDE-JÚNIOR – Intoxication with an herbal tea of *Brugmansia suaveolens* leaves. II Simpósio Internacional de Pós-Graduação e Pesquisa - FCFRP/USP, 2006.

4. Mitos e Realidades

Conta uma lenda que o príncipe Amáraco, filho do rei de Chipre, dedicava-se à arte de fabricar perfumes. Um dia, ele conseguiu criar uma fragrância única, surpreendentemente agradável, e ficou maravilhado com sua criação, mas ao carregar o jarro que continha este perfume, deixou-o cair ao chão e quebrar-se, perdendo o raro perfume. Profundamente entristecido, o jovem começou a definhar, até morrer. Reconhecendo a dedicação do jovem príncipe, os deuses transformaram seu corpo sem vida numa planta muito aromática: a manjerona (*Origanum majorana* L.; *Majorana hortensis* M.)

A mitologia grega faz referência à manjerona como a erva preferida de Afrodite, a deusa do amor, que a teria usado para curar as feridas de Enéias. Aliás, para o povo grego, a planta era símbolo da felicidade, tanto que era plantada na frente das casas como sinal de boas-vindas. Usada na Antiguidade como afrodisíaca, também apresentava propriedades relaxantes: o poeta Virgílio destaca seus poderes para favorecer um sono repousante e tranquilo.

FELIPE, G. – **No Rastro de Afrodite** – Plantas Afrodisíacas e Culinária. Ateliê Editorial 310 p, 2004.

5. Curiosidades

O vinho da jurema, preparado à base da planta brasileira *Mimosa hostilis*, é usado pelos remanescentes índios e caboclos do Brasil. Diz-se que tal bebida produz sonhos tão vivos e intensos que a pessoa sente com delícias como se fossem reais as alucinações da fantasia provocada por esta planta. A jurema sintetiza uma potente substância alucinógena, a dimetilriptamina (DMT), responsável por seus efeitos.

Os efeitos desse vinho são muito bem descritos por José de Alencar no romance *Iracema*. A obra, que trata do tema da miscigenação, conta a história do encontro do português Martim com a índia tabajara Iracema. Um amor impossível, uma vez que Iracema era filha do pajé e a virgem guardiã do licor da jurema, ícone fundamental da cultura e da religião da tribo:

“Estrangeiro, Iracema não pode ser tua serva. É ela que guarda o segredo da jurema e o mistério do sonho.

Sua mão fabrica para o Pajé a bebida de Tupã” (Alencar, 1994, p. 14).

Na impossibilidade de ter Iracema como mulher, o português recorre ao licor da jurema para dormir e, então, sonha que ela está em seus braços. Sem Martim perceber, sob o efeito da jurema, Iracema estava na realidade em seus braços quebrando seus votos de virgindade e ferindo as regras da hospitalidade tabajara impostas a Martim.

Assim, numa leitura mais crítica, Iracema apresenta duas imagens distintas: como donzela romântica, virgem e pudica, seduzida por um estrangeiro; ou, por outro lado, como uma mulher indutora do pecado, fazendo-se valer o “segredo da jurema” para alterar os níveis de consciência de Martim e seduzi-lo.

FONTE: Livro informativo sobre drogas psicotrópicas-CEBRID; Iracema, José de Alencar, 1994.

6. PLAN-NEWS

• Anote em sua agenda :

II Congresso de Fitoterápicos del Mercosur / II Reunion de la Sociedade Latinoamericana de Fitoquímica. Belo Horizonte, 3 a 6 de dezembro de 2008.

Maiores informações:

<http://www.dataplant.org.br/ufmg/plantasamerindias/espanhol.html>

• Pesquisa do CEBRID investiga reações adversas no Brasil.

Neste trabalho, são investigadas reações adversas e casos de intoxicações causadas por plantas medicinais sob uma nova metodologia, através de entrevistas realizadas diretamente com raizeiros (vendedores de ervas *in natura*), profissionais da saúde (que lidam ou lidaram com problemas alvo do estudo) e consumidores de ervas medicinais. O método (entrevistas semi-estruturadas e levantamentos bibliográficos exaustivos sobre os temas levantados junto aos investigados), não visa estabelecer causalidades, mas sim levantar hipóteses sobre as informações obtidas pelo método qualitativo. A primeira parte do trabalho (entrevistas com os raizeiros) forneceu dados preliminares para dois dos painéis apresentados no XX SBPM. Mais dados serão apresentados em breve. É esperar para ver!

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE
PLANTAS MEDICINAIS
CEBRID – DEPARTAMENTO DE
PSICOBIOLOGIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

Rua Botucatu, 862 – 1º andar

04023-062 – São Paulo – SP

Telefone: 0xx11- 2149-0161

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

IMPRESSO