

PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Corpo Editorial: Coordenação Geral: Ricardo Tabach
Equipe de Colaboradores: Ana Cecília Carvalho (Anvisa), Bianca Alves Pereira, Julino A. R. Soares Neto, Lucas O. Maia e Sabrina Alves Pereira.

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ).

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
 Departamento de Medicina Preventiva - UNIFESP

Site: <http://www.cebrid.epm.br> / planfavi-cebrid.webnode.com/

E-mail: cebrid.unifesp@gmail.br

A importância dos aspectos botânicos e agrônômicos na produção de princípios ativos.

O conhecimento sobre os aspectos botânicos e agrônômicos das plantas medicinais é essencial para que se cumpra o objetivo de produzir uma espécie com eficiente ação medicinal. Uma das principais preocupações, tanto da indústria farmacêutica quanto do profissional que prescreve os fitoterápicos, é com relação à variabilidade de princípios ativos da matéria prima.

Espécies dioicas, como a carqueja, ou as que são reproduzidas por sementes, produzem considerável variabilidade de princípios ativos entre os seus descendentes, fato que desestimula a produção de muitas plantas medicinais. No entanto, o dente-de-leão (*Taraxacum officinale* Weber ex F.H. Wigg.) e o hipérico (*Hypericum perforatum* L.), por exemplo, são propagados por sementes, mas são espécies apomíticas, ou seja, a formação de suas sementes ocorre sem a fecundação dos gametas, o que proporciona geração de progênies geneticamente idênticas à planta mãe.

A interação com o ambiente é outro fator que muito contribui para a formação dos princípios ativos, pois esses compostos possuem, como uma de suas principais funções, a adaptação ao meio ambiente. Para exemplificar, muitos vegetais são tóxicos porque possuem alcaloides, substâncias com alta eficiência contra herbívoros, mas há alguns insetos, geralmente coloridos, que se alimentam de plantas tóxicas para se protegerem de predadores, fenômeno denominado de aposematismo. Como exemplo, as larvas da borboleta *Placidula euryanassa*, visando à sua proteção contra predadores, sequestram alcaloides tropânicos da solanácea *Brugmansia suaveolens* (Humb. & Bonpl. ex Willd.). Portanto, insetos podem ser indicativos da presença de alcaloides ou estimuladores da produção desses compostos.

Há alguns fatores que comprometem totalmente a produção de determinado princípio ativo. Alguns desses compostos só surgem após o ataque de micro-organismos ou de insetos e danos mecânicos, por exemplo. Essas substâncias são denominadas de fitoalexinas. Essa informação para a fitoterapia é essencial, principalmente

porque é comum cultivar as plantas medicinais em um local onde serão irrigadas e adubadas, recebendo tratamentos culturais, de maneira que não possibilite a ação de defesa da planta e, consequentemente, a produção do princípio ativo, caso seja uma fitoalexina.

Como exemplo de fitoalexina, pode ser citado o resveratrol da uva, do amendoim ou da amora, dentre outras. Na uva, como já foi estudado, a substância é sintetizada na casca, como resposta, dentre outros, contra dano mecânico, irradiação de luz ultravioleta e infecção causada pelos fungos *Botrytis cinerea* e *Plasmopora viticola*.

Com relação à produção, são vários os fatores que afetam a produção de princípios ativos, mas, felizmente, alguns poucos são predominantes para cada espécie. Um exemplo é o que acontece com a *Mentha x piperita*, a qual, se for produzida em dias longos, reduz o teor de mentofurano, substância indesejável no óleo essencial dessa espécie, por ser uma hepatóxina, e aumenta a produção dos compostos mentona e mentol.

Portanto, a eficácia do uso de uma planta medicinal ou de um fitoterápico depende, e muito, de algumas variáveis que antecedem a manipulação, e que, inclusive, podem colocar em risco a saúde do paciente.

Referências:

Dall'agnol, M.; Schifino-Wittmann, M. T. Apomixia, genética e melhoramento de plantas. **Revista Brasileira de Agrociência**, v.11, n. 2, p. 127-133, 2005.

Farooqi, A.H.A.; Sangwan, N.S.; Sangwan, R.S. Effect of different photoperiodic regimes on growth, flowering and essential oil in *Mentha* species. **Plant Growth Regulation**, v. 29, p. 181-187, 1999.

Trigo, J.R.. The chemistry of antipredator defense by secondary compounds in neotropical lepidoptera: facts, perspectives and caveats. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 11, n. 6, 2000.

Esse editorial foi escrito, a convite, pelo engenheiro agrônomo, Prof. Dr Marcos Roberto Furlan, Vice Reitor e professor titular do curso de Agronomia da Unitaú.

1. Planta em Foco

***Cinnamomum verum* J.S. Presl - Lauraceae**
(sinonímia botânica *Cinnamomum zeylanicum*)

Árvore de até 12 m de altura, aromática, folhas opostas, ovadas trinervadas. Flores pequenas, numerosas, de cor esverdeada-amarelada. Natural do sudoeste da Índia e Sri Lanka, também cultivada em vários países, inclusive o Brasil. A parte usada comercialmente é a casca desprovida da epiderme proveniente do caule principal e/ou de ramificação deste.



Conhecida popularmente como canela-verdadeira, canela da Índia, canela do Ceilão, etc.

Usos populares: Tanto as folhas quanto as flores frescas, na forma de infusão, são utilizadas na medicina popular para problemas digestivo-estomacais e hepato-biliares.

Fitoquímica: Seu aroma é atribuído aos óleos essenciais, composto especialmente pelo trans-cinamaldeído (70-90%), além de fenóis, eugenol, álcool cinamil e seus acetatos e limoneno. Também foram encontrados taninos, mucilagens, cumarinas e procianidinas.

Farmacologia: Seu óleo essencial tem sido testado contra agentes patogênicos em plantas e também como antifúngico e antioxidante (*in vitro* e *in vivo*). Alguns estudos pré-clínicos e clínicos avaliaram suas atividades sobre o diabetes tipo 2. Alguns autores atribuem essa provável ação, similar à insulina, a polímeros polifenólicos da canela.

Lorenzi & Matos, 2008. **Plantas Medicinais do Brasil**. Ed. Plantarum.

Índice Terapêutico Fitoterápico ITF. 2008. 1ª edição. EPUB.

Resumo dos estudos

a. Canela e síndrome metabólica

A síndrome metabólica está associada com a resistência à insulina, aumentos de glicose e lipídios, inflamação, diminuição da atividade antioxidante, aumento do ganho de peso e aumento de glicação das proteínas. A canela tem melhorado todas estas variáveis em estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos. Os estudos *in vitro* também mostraram que os compostos da canela controlam a angiogênese, associada à proliferação de células cancerosas. Os efeitos benéficos da canela pura e/ou extratos aquosos foram evidenciados em estudos clínicos, levando em consideração os seguintes fatores: glicose, insulina, a sensibilidade à insulina, lipídios, capacidade antioxidante, pressão arterial, massa corporal magra e esvaziamento gástrico. Todavia, nem todos os estudos demonstraram efeitos positivos da canela. O tipo e quantidade de canela, bem como as características dos pacientes e os medicamentos que estavam utilizando, influenciaram no resultado. Concluindo, os componentes da canela podem ser importantes na redução e prevenção

dos sinais e sintomas da síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares.

Bolin et al., 2010. Cinnamon: Potential Role in the Prevention of Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. **J Diabetes Sci Technol**. v. 4. p.685-693.

b. Diabetes, obesidade e metabolismo

O objetivo desta revisão foi examinar os resultados de ensaios clínicos randomizados controlados da canela e avaliar a capacidade de reduzir os níveis de glicose no sangue e inibir a glicação de proteínas entre pacientes com diabetes e pacientes insulino-resistentes. Uma revisão sistemática da literatura foi realizada entre janeiro de 2003 e julho de 2008. Cinco estudos de diabéticos tipo 2 e três não-diabéticos ($N_{\text{total}} = 311$) foram elegíveis. Em dois dos estudos, diabéticos mostraram reduções significativas da glicemia em jejum (GJ) de 18-29% e 10,3% apoiado por um teste com não-diabéticos descrevendo uma redução de GJ de 8,4% em relação ao placebo. Outro estudo revelou reduções significativas na resposta da glicose. Três estudos com diabéticos não relataram resultados significativos. Enquanto conclusões definitivas não podem ser tiradas sobre o uso de canela como uma terapia anti-diabética, foi possível verificar propriedades anti-hiperglicemiantes e potencial para reduzir os níveis de glicemia pós-prandial.

Kirkham et al. 2009. **The potential of cinnamon to reduce blood glucose levels in patients with type 2 diabetes and insulin resistance**. *Diabetes Obes Metab*. v.11. p.1100-13.

c. Efeito anti-hipertensivo da Canela.

Esse trabalho investigou os efeitos anti-hipertensivos agudo e crônico do extrato metanólico de casca de canela (EMCC) em ratos hipertensos induzidos por L-NAME. Para avaliar os efeitos crônicos, os animais foram tratados com L-NAME (40 mg/kg/dia) mais o veículo ou L-NAME (40 mg/kg/dia) em combinação com captopril (20 mg/kg/dia) ou EMCC (300 mg/kg/dia) e comparado com o grupo controle, por quatro semanas. A pressão arterial foi medida e amostras de sangue foram recolhidas para a determinação do perfil de lipídios. Na administração crônica, EMCC e captopril previniram o aumento da pressão arterial e do peso dos órgãos, bem como os danos histológicos de tecidos e foram capazes de reverter o depleção de óxido nítrico (NO) no tecido. Esses estudos mostraram que o EMCC possui efeitos anti-hipertensores e de proteção de órgãos que podem resultar da sua capacidade para aumentar a produção endógena de NO e/ou a regular a dislipidemia.

Nyadjeu, et al. 2013. Acute and chronic antihypertensive effects of *Cinnamomum zeylanicum* stem bark methanol extract in L-NAME-induced hypertensive rats. **Bmc Complementary and Alternative Medicine**. v. 13. n. 27.

Outros estudos:

- Hassan et al., 2012. Aqueous Bark Extract of *Cinnamomum Zeylanicum*: A Potential Therapeutic Agent for Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) Rats. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**. v. 11. p. 429-435.
- Mathew et al. 2004. Studies on the antioxidant activities of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark extracts, through various *in vitro* models. **Food Chemistry**. v. 94. p. 520-528.

2. Reações adversas no Brasil

2.1. O Comércio Informal de Drogas Vegetais Psicoativas.

Artigo publicado por um dos membros do Planfavi alerta para o perigo de consumir produtos de origem vegetal sem as garantias de qualidade e segurança estabelecidas pelas agências sanitárias.

O estudo teve como objetivo avaliar o risco associado ao consumo de drogas vegetais psicoativas comercializadas informalmente em Diadema, SP. Além da pesquisa etnográfica, o estudo utilizou os parâmetros da microbiologia, farmacognosia e dados de farmacovigilância para determinar o risco.

Os resultados revelaram que diversas drogas vegetais são indicadas como estimulantes ou depressoras do sistema nervoso central. Para as análises laboratoriais foram selecionadas 16 possíveis espécies e adquiridas múltiplas amostras, totalizando 52 lotes. Destes, 80.8% apresentaram micro-organismos indicadores de risco, e apenas nove das 16 espécies foram confirmadas como autênticas pela farmacognosia. Dados da literatura também indicaram a possibilidade de interações com medicamentos, o surgimento de reações adversas e possíveis contraindicações. Assim, deve-se evitar o uso de produtos não avaliados pela Anvisa.

Soares JAR, Kato EM, Bugno A, Galduróz JCF, Marques LC, Macrini T, Rodrigues E. Informal Trade of Psychoactive Herbal Products in the City of Diadema, SP, Brazil: Quality and Potential Risks. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. Versão *on line*. 2013.

3. Reações adversas no Exterior

3.1. Contaminação e adulteração de produtos medicinais vegetais

Recentemente (2013), pesquisadores do Reino Unido realizaram uma revisão de estudos sobre adulteração e contaminação de produtos medicinais de origem vegetal. Os resultados revelaram adulterações principalmente com drogas sintéticas, como aminopirina, fenilbutazona, fenacetina, dexametasona, indometacina, diazepam, entre outras. Foram encontrados contaminantes como poeira, pólen, insetos, micro-organismos, toxinas, pesticidas, metais pesados e outros produtos químicos (óxido de etileno, fenciclidina, entre outros). Os principais produtos vegetais contaminados e/ou adulterados foram: remédios tradicionais indianos, chineses ou árabes, *Hypericum* spp., *Piper methysticum*, *Aloe vera*, *Ephedra* sp., *Taxus cuspidata*, *Valeriana* sp, *Chelidonium majus*, *Aristolochia* sp., *Arnica montana*, *Panax ginseng*, *Passiflora* spp., *Ginkgo biloba*, *Cannabis* spp., *Cinnamomum* spp., *Camellia sinensis*, entre outras. As reações adversas mais severas foram agranulocitose, meningite, falência múltipla de órgãos, acidente vascular cerebral, envenenamento perinatal, por metais pesados, carcinomas,

hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, rabdomiólise, acidose metabólica, edema cerebral, coma e morte. Os autores concluíram que a adulteração e/ou contaminação dos produtos medicinais de origem vegetal podem causar efeitos adversos graves, tornando-se necessário um controle mais rigoroso de qualidade desses produtos.

Posadzki et al.,2013. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. **Eur J Clin Pharmacol**. 69: 295-307.

4. Curiosidades

O Anel de Tucum?

Conhecida popularmente como Tucum e cientificamente como *Bactris setosa*, esta planta pertence à família das Arecaceae e ocorre na Colômbia, Venezuela, Equador, Peru e Brasil. É uma palmeira nativa do norte do Brasil, podendo ser encontrada no Acre e no Amazonas com distribuição restrita ao Vale do Juruá. Para os povos da floresta, o tucum sempre foi considerado uma planta muito leal e de muita utilidade por estar sempre por perto, sendo utilizada para várias finalidades. De suas folhas é feita uma fibra utilizada em cordoaria, tecelagem e cestaria; a casca do coco, marrom e de pequenas dimensões, é aproveitada para a escultura de pequenos adornos; e as sementes fornecem um óleo comestível, do qual também se obtém sabão, cosméticos e medicamentos; o epicarpo é usado na defumação da borracha. A semente também é utilizada para confecção de instrumentos musicais regionais (maracás), de artesanatos e na confecção do Anel de Tucum. Um anel preto que representa um sinal de compromisso, de quem o usa, com a "Igreja dos Pobres", como sinal da aliança com a causa indígena e com as causas populares. Também é um símbolo de solidariedade de pessoas que lutam e se engajam em movimentos sociais. Na época do Império, quando o ouro era usado em grande escala entre os opressores, principalmente nos anéis, os negros e os índios, não tendo acesso ao ouro, criaram o Anel de Tucum como símbolo de pacto matrimonial, de amizade entre si e de resistência. Relatos indicam que sua origem remonta às quebradeiras de coco daquela região, que, na clandestinidade, começaram a se organizar para exigir melhores condições de vida e de trabalho.

Abreu, R., Nunes, NL., 2012. Tecendo a tradição e valorizando o conhecimento tradicional na Amazônia: o caso da "linha do tucum".

<<http://www.scielo.br/pdf/ha/v18n38/02.pdf>> Acessado em 10/01/2013.

Anel de Tucum.

<<http://pipira.wordpress.com/2009/10/13/anel-de-tucum/>> Acessado em 10/01/2013.

Gaspar Ed. O caminho da cruz, 2001. <<http://books.google.com.br/books?>> Acessado em 17/01/2013.

5. Mitos e Realidades

Planta medicinal antirressaca

Cientistas da Universidade da Califórnia (EUA) descobriram que um componente de uma planta medicinal utilizada em ressaca pode combater os efeitos da intoxicação alcoólica aguda, bem como os sintomas da abstinência do álcool. Isso abre a possibilidade de que o composto venha a ser usado tanto no atendimento a pacientes em coma alcoólico quanto como um medicamento de apoio para quem quer deixar o vício da bebida.

O composto, chamado dihidromiricetina, foi extraído da planta medicinal Hovênia (*Hovenia dulcis*), que possui vários nomes populares no Brasil, como cajueiro-japonês, banana-do-japão, caju-do-japão, gomari, uva-japonesa e outros. Os pesquisadores descobriram que essa substância bloqueia a ação do álcool sobre o sistema nervoso central, além de levar à redução voluntária no consumo de álcool.

O álcool normalmente reforça a ação dos receptores GABA-A diminuindo a atividade cerebral, reduzindo a capacidade de comunicação e aumentando a sonolência - sintomas comuns da embriaguez. A dihidromiricetina inibe os efeitos do álcool sobre os receptores cerebrais GABA-A. Esse composto também não apresentou efeitos colaterais nos testes iniciais, feitos em animais de laboratório.

Segundo os autores, o próximo passo da pesquisa é avaliar o fármaco em voluntários humanos. A expectativa é que, além de combater o mal-estar provocado pela bebida entre aqueles que não querem parar de beber, o composto possa ser usado em situações mais graves, de intoxicação alcoólica, e no auxílio a pessoas que querem deixar o vício.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 76 milhões de pessoas são viciadas em álcool em todo o

mundo, dentre as quais apenas 13% recebem um tratamento médico adequado. Ainda segundo a OMS, a principal causa dessa falta de apoio aos alcoólatras é a inexistência de medicamentos eficazes que possam auxiliar nos tratamentos. Mas vale ressaltar que a utilização dessa planta, para tais fins, ainda encontra-se em fase de teste.

Planta medicinal é nova esperança no combate ao alcoolismo, 2012. *Redação do Diário da Saúde*. Disponível em: <<http://www.diariodasaude.com.br/>> Acessado em: 17/04/2013.

7. PLAN-NEWS

21º Congresso de Biólogos do CRBio-01 – ConBio
14 a 17/07/2013, Universidade Santa Cecília (Unisantia), Santos - SP.
<http://www.crbio01.gov.br/congressocrbio/portal/>

IV Simpósio de Plantas Medicinais do Vale do São Francisco
18 a 21/09/2013, Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf), em Juazeiro - BA.
<http://www.plamevasf.univasf.edu.br/>

II Simpósio Internacional sobre o Uso de Plantas Medicinais em Psiquiatria 4 e 5 de novembro de 2013.
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) em São Paulo/SP.
<http://www.cebrid.epm.br/sjpm>

19º Simpósio Mineiro de Plantas Medicinais
29 e 30 de novembro de 2013.
Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) em Divinópolis – MG.
<http://19SPMB.webnode.com>

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
IMPRESSO

Rua Napoleão de Barros, 925 – 1º andar
04024-002 – São Paulo – SP
Telefone: 0xx11- 5576-4997
Site: <http://www.cebrid.epm.br>
<http://www.facebook.com/planfavi>

