

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 Carvalho (Anvisa),
Bianca Alves Pereira, Juliana Mourão Ravasi,
Julino A. R. Soares Neto, Lucas O. Maia e
Sabrina Alves Pereira.

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Editorial

A discussão sobre o uso medicinal da *Cannabis sativa* L. (maconha) e dos compostos extraídos desta planta nunca esteve tão presente no Brasil. O debate ganhou repercussão nacional após a divulgação do caso da garota Anny Fischer, cujos pais conseguiram na justiça a autorização para importação e uso de um extrato de *Cannabis* rico em canabidiol (CBD). Hoje, cinco meses depois, a ANVISA já autorizou 58 solicitações semelhantes e indicou uma possível reclassificação do CBD, que passaria de substância proscrita para de uso controlado. No entanto, a decisão da agência já foi adiada duas vezes. Enquanto isso, inúmeras pessoas, portadoras de variadas enfermidades, aguardam avidamente esta reclassificação, que representa a esperança de uma qualidade de vida melhor. Além disso, facilitará também a realização de estudos com o CBD, necessários para a construção de um corpo de evidências que comprove eficácia e segurança deste canabinoide. Ao mesmo tempo, a regulamentação do uso medicinal da maconha é debatida no Senado Federal, a partir de um projeto de iniciativa popular cujo relator é o senador Cristovam Buarque.

Um dos primeiros estudos clínicos do uso do CBD foi realizado pelo CEBRID na década de 1970, avaliando o seu efeito em pacientes epiléticos durante 4 meses. Os resultados demonstraram efeito anticonvulsivante significativo e ausência de toxicidade – verificada através de análises de sangue, urina, atividade elétrica cerebral e cardíaca, exames clínicos e neurológicos¹. Mais recentemente, um levantamento norte-americano – que entrevistou pais de crianças com epilepsias refratárias em tratamento com extratos de maconha ricos em CBD – constatou uma redução maior que 80% na frequência das convulsões em 53% dos entrevistados². Em ambos os estudos, os efeitos adversos relatados foram sonolência e cansaço.

No entanto, frente aos impeditivos burocráticos e econômicos impostos pela legislação atual, que impossibilitam à maior parte da população importar os medicamentos contendo canabinoides, uma prática que

tem se tornado cada vez mais comum é a produção caseira de extratos. Algo que traz grande preocupação no âmbito da saúde, pois, embora a maconha seja utilizada na medicina popular há milênios, sem haver relatos de mortes por intoxicação, a ocorrência de reações adversas aumenta na medida em que se eleva a concentração de substâncias ativas, especialmente o delta-9-THC. A produção caseira, por desconhecer as concentrações de canabinoides nos extratos, pode estar sujeita ao risco de sobredosagem. Recentemente, alguns casos de intoxicações pediátricas foram relatados informalmente nos EUA, resultantes de extrações caseiras com manteiga³.

A opção de se isolar um componente único responsável pelo efeito específico desejado, neste caso o CBD, pode ser clinicamente atraente. Entretanto, existem evidências de que o efeito sinérgico da ação conjunta dos diferentes canabinoides – o chamado “efeito comitiva” –, ao invés de uma única substância, pode ser responsável por efeitos antiepiléticos mais consistentes³, o que traz a necessidade de estudos que investiguem os efeitos da associação entre diferentes canabinoides. Apesar disso, os estudos já realizados demonstram a segurança e a eficácia do CBD, em doses terapêuticas, de forma que este pode ser o primeiro canabinoide a ser implementado no tratamento da epilepsia. Mas a necessidade de estudos clínicos controlados – especialmente estudos farmacocinéticos – se faz urgente, com o objetivo de determinar as doses ideais e identificar possíveis interações com fármacos antiepiléticos e outros medicamentos que possam causar toxicidade ou diminuir a eficácia do tratamento com o CBD.

Referências

¹ Cunha, J.M.; Carlini, E.A. *et al. Pharmacology*. 21(3):175-85. 1980.

² Porter, B.E.; Jacobson, C. *Epilepsy Behav.* 29(3):574-7. 2013.

³ Maa, E.; Figi, P. *Epilepsia*. 55(6):783-6. 2014.

Este editorial foi escrito, a convite, por Lucas Maia, pesquisador do CEBRID/UNIFESP e coordenador do grupo de estudos sobre maconha medicinal [Maconhabras](#), do Cebrid.

1. Planta em Foco

Cannabis sativa (Cannabaceae)

Originária da Ásia Central e Ocidental, é uma planta dicotiledonêa, anual, dióica, com sementes extremamente resistentes, cresce tanto em solos férteis como em zonas estéreis e áridas, em regiões tropicais e temperadas. Sua altura varia de 60 centímetros até 7 metros. A planta feminina é maior que a masculina e apresenta maior massa foliar. Suas folhas da porção inferior do caule são opostas, sendo que as da ponta dos ramos são alternas. Em latim, *Cannabis* significa cânhamo e *sativa* significa semeada ou plantada.



Sinonímia popular: Maconha, marijuana, diamba, liamba, fumo de angola entre outros.

Usos populares: Sua descoberta foi atribuída ao imperador e farmacêutico chinês Shen Nieng, cujo trabalho advogava o uso da planta, no tratamento do reumatismo, apatia e como sedativo. Hoje em dia, ela é usada popularmente para aliviar sintomas relacionados ao câncer, AIDS, esclerose múltipla, síndrome de Tourette, glaucoma e alívio de dores, em geral.

Fitoquímica: Foi identificado um grande número de substâncias nessa planta, sendo os canabinoides (terpenofenóis) os mais ativos. Dentre estes compostos, os mais estudados são o delta-9-tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD).

Farmacologia: Embora os canabinoides exerçam efeitos diretos sobre vários sistemas, incluindo os sistemas imunológico e reprodutivo, os principais efeitos farmacológicos estão relacionados ao sistema nervoso central. Algumas das aplicações terapêuticas dos canabinoides são analgésico, antiemético, controle de espasmos da esclerose múltipla, tratamento de glaucoma, broncodilatador, anticonvulsivante e promotor do apetite. Apesar do THC ser comumente aceito como o principal constituinte ativo da *Cannabis sativa*, algumas pesquisas têm demonstrado que o CBD influencia a atividade farmacológica do THC em animais e no homem.

Referências:

Bergeret, J.; Leblanc, J. **Toxicomanias: uma visão multidisciplinar**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991.
Carlini, E. A. Maconha (*Cannabis sativa*): da "erva de diabo" a medicamento do establishment? **Ciência e Cultura**, 32(6): 684-690, 1980.
Stambouli, H. et al. Cultivation of *Cannabis sativa* L. in northern, Marrocos. **Bulletin on Narcotics**, 1-2: 79-118, 2008
Oliveira, F.; Akisue, G.; Akisue, M.K. **Farmacognosia**. São Paulo: Atheneu, 1998.

Resumo dos estudos

a. *Cannabis* e Esclerose Múltipla

Sativex é um produto formulado como aerossol bucal que contém principalmente delta-9-THC e CBD na proporção de 1:1, provenientes da *C. sativa*. O THC atua como agonista parcial nos receptores canabinoides humanos (CB1 e CB2), modulando os efeitos excitatórios (glutamato) e inibitórios (ácido gama-aminobutírico) dos neurotransmissores. O uso do THC e do CBD é aprovado

em vários países, incluindo a Alemanha e o Reino Unido, no tratamento complementar de pacientes adultos com esclerose múltipla (moderada a grave espasticidade) que não tenham respondido adequadamente a outros medicamentos. Nesta revisão há relatos de redução significativa da espasticidade e poucos efeitos adversos (tonturas e fadiga) que desapareceram em poucos dias de tratamento.

Syed, Y.Y. et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex®): a review of its use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. **Drugs** 74: 563-578. 2014.

b. *Cannabis* e Câncer

O câncer de mama é uma doença que afeta 10% das mulheres. Embora se tenha tratamentos bem-sucedidos, alguns casos são resistentes às terapias convencionais e há um número considerável de recaídas. Na última década, alguns estudos mostraram que os canabinoides, possuem atividade anticâncer, exercendo atividades antiproliferativas, pró-apoptóticas, ações antimigratórias e anti-invasivas em um amplo espectro de ação em cultura de células cancerígenas. Além disso, o crescimento do tumor, a angiogênese e a metástase são dificultados pelos canabinoides em modelos animais à base de xenotransplante e geneticamente modificadas. Esta revisão resume o potencial antitumoral de canabinoides no câncer de mama, o que sugere que os medicamentos à base desta substância podem ser úteis para o tratamento da maioria dos subtipos de tumores de mama.

Caffarel M.M. et al. Cannabinoids: A new hope for breast cancer therapy? **Cancer Treat Rev** 38: 911-918. 2012.

c. Fitocannabinoides e distúrbios nervosos

C. sativa contém mais de 100 fitocannabinoides (FCB) e tem sido usada por milhares de anos, tanto para fins recreativos como medicinais. Nas últimas duas décadas, a caracterização do sistema de canabinoides endógenos destacou a ativação de receptores CB1 centrais pelo principal FCB, delta-9-tetraidrocanabinol (THC), como o mediador primário das propriedades terapêuticas psicoativas, hiperfágicas e outras potencialmente terapêuticas da *Cannabis* ingerida. O THC é o mais prevalente FCB e amplamente estudado, é também o componente psicotrópico predominante de *Cannabis*, uma propriedade que limita a sua utilização terapêutica. A este respeito, foram incluídos outros FCB, como o canabidiol, canabigerol, delta-9-tetraidrocanabivarina e canabidivarina, alguns dos quais apresentam potencial como agentes terapêuticos em modelos pré-clínicos de patologias relacionadas ao Sistema Nervoso Central. Além disso, torna-se evidente que estes FCBs têm uma ampla atividade terapêutica, não apenas relacionadas aos receptores CB, no tratamento de doenças neurodegenerativas, distúrbios afetivos, epilepsia e a modulação central do comportamento alimentar.

Hill A.J. et al. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders **Pharmacol Ther**. 133: 79-97. 2012.

Outros estudos:

Drysdale, A.J. Platt, B. Cannabinoids: Mechanisms and therapeutic applications in the CNS. **Curr Med Chem**. 10: 2719-2732. 2003.

Rajesh, M; et al. Cannabidiol Attenuates Cardiac Dysfunction, Oxidative Stress, Fibrosis, and Inflammatory and Cell Death Signaling Pathways in Diabetic Cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**. 56: 2115-2125. 2010.

2. Reações adversas no Brasil

2.1. Relato de Caso: Reação adversa provocada pela Janaúba (*Synadenium grantii* Hook.f. - Euphorbiaceae)

Este é um relato de um caso que aconteceu com meu avô, um homem de 72 anos (na ocasião) que durante toda a sua vida basicamente se tratou com preparações a base de plantas medicinais e fitoterápicos.

Em maio de 2008, lhe foi apresentada uma suposta planta que estava curando e prevenindo o câncer de próstata em inúmeras pessoas. Tratava-se da popularmente conhecida Janaúba, um arbusto lactescente que pode atingir de 3 a 5 metros, nativo do continente africano e comumente cultivado como planta ornamental e medicinal em regiões tropicais e subtropicais. Uma planta da família Euphorbiaceae, cujas espécies são conhecidas por serem tóxicas devido aos ésteres diterpênicos (ou ésteres de forbol) presentes no seu látex¹.

Excessivamente confiante em seu próprio conhecimento sobre plantas medicinais, adquirido ao longo dos anos, ignorou a posologia popularmente indicada - que se tratava da diluição em 2 litros de água de algumas gotas do látex da planta, administrando-se a solução em doses de uma xícara de café três vezes ao dia - e ingeriu o látex puro que escorria de um galho cortado da Janaúba, administrando-o de uma única vez, sem a prévia diluição sugerida. No dia seguinte notou, ao acordar, que suas articulações estavam com manchas vermelhas e sentia um prurido bastante intenso nestas mesmas regiões. Sem dar muita importância, continuou então o tratamento com a preparação diluída conforme recomendado. No terceiro dia percebeu que as manchas e prurido não estavam apenas nas articulações, mas haviam se espalhado por todo o tronco. Decidiu, então, finalmente, interromper o tratamento, pois associou a possível causa desta irritação com a administração do látex da planta.

Incompreensivelmente, mesmo com a interrupção, ao invés de atenuarem-se os sintomas, houve uma piora: no quinto dia após a ingestão do látex, a pele de todo o seu corpo encontrava-se intensamente vermelha e com sinais de lesões em função do forte prurido. Em levantamento bibliográfico, encontrei um artigo que reportava um caso bastante similar, de uma menina de quatro anos de idade e que teve cerca de 90% da superfície de seu corpo comprometida por erupção eritematosa, descamativa, generalizada e pruriginosa e que evoluiu da mesma maneira em um espaço de tempo de nove dias após o contato com a planta².

Dez dias após interromper o uso, as lesões começaram a secar e aparentemente a situação estava controlada, mas, nos meses que se seguiram, seu quadro clínico piorou e surgiram outras doenças que deixaram seu estado geral de saúde bastante debilitado, como reumatismo, catarata e anemia.

Ainda que haja evidências de que algumas das substâncias tóxicas das Euforbiáceas possuem o tempo de meia-vida bastante longo, podendo permanecer no organismo por muitos meses, não encontrei publicações científicas que pudessem afirmar uma possível relação entre esta evolução clínica e a administração da planta; tampouco, consegui obter qualquer informação com o CEATOX devido à falta de relatos de intoxicação causados pela *Synadenium grantii*.

Importante ressaltar que esta planta foi por mim coletada e posteriormente identificada pela Dra. Inês Cordeiro, taxonomista do Instituto de Botânica de São Paulo, e Dr. Víctor Steinmann, botânico do INECO – Instituto de Ecologia, A.C., eliminando, portanto, qualquer dúvida quanto à espécie botânica em questão.

O caso da intoxicação do meu avô foi apenas mais um entre tantos que ocorrem devido à falta de informação e à imprudência na utilização de uma planta medicinal com elevado nível de toxicidade. Antes da aplicação da Janaúba para o tratamento do câncer de próstata, muito ainda se precisa compreender acerca de sua real atividade anticarcinogênica e principalmente seus efeitos toxicológicos.

Referências

¹ Bagavathi R. et al. *Planta Med* 54: 506-10. 1988.

² Do campo P.C. et al. *Arch Argent Pediatr* 108: e126-e129. 2010.

Thiago Cagliumi Alves é graduado em Farmácia Industrial pela Universidade São Judas Tadeu e pós graduado em Biologia-Química pela UNIFESP.

Texto adaptado do originalmente publicado no blog do Coletivo Curare:

<http://coletivocurare.wordpress.com/2012/07/18/curare-averte-se-nao-fizer-bem-mal-pode-fazer/>

3. Alerta

3.1. Utilização de produtos no Brasil a base de *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa* encontra-se dentre as plantas de uso proscrito que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas por meio da Portaria 344/2003 e suas atualizações.

Assim, ficam proibidas a importação, a exportação, o comércio, a manipulação e o uso dessa planta; ficam também sob controle, todas as substâncias obtidas dela, bem como os sais, isômeros, ésteres e éteres destas substâncias. Com essas restrições no país, não existe medicamento registrado a base desses produtos, sendo necessária a importação dos países em que esses produtos já estão disponíveis.

Depois de aparecerem casos na mídia de pessoas que se beneficiaram com o uso de produtos obtidos de *C. sativa* por meio de liberações judiciais, a Anvisa criou um mecanismo para que pessoas com necessidade de acesso a medicamentos de controle especial, mas sem registro no Brasil, possam pedir a liberação para uso pessoal junto à Anvisa, evitando, a necessidade de demandas judiciais.

Os procedimentos a serem realizados para fazer a solicitação da importação estão publicados no Portal da Anvisa, por meio do link: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/cTr3>

No Brasil, a importação de medicamentos sujeitos a controle especial sem registro no país, por pessoa física, é possível por meio de pedido excepcional de importação para uso pessoal. Até 20/08/2014, a Anvisa já havia autorizado, conforme notícia disponível em seu site, 50 pedidos de importação dos medicamentos a base do Canabidiol. O prazo médio das liberações pela Anvisa é de uma semana.

Segundo essa notícia, o pedido de excepcionalidade é necessário porque medicamentos sem registro no país não contam com dados de eficácia e segurança registrados na Anvisa. Neste caso, cabe ao profissional médico a responsabilidade pela indicação do produto, especialmente na definição da dose e formas de uso.

Para dar início ao pedido excepcional de importação para uso pessoal, é necessário que seja enviada solicitação ao Gabinete do Diretor-Presidente (GADIP). Nessa solicitação, é importante apresentar os seguintes documentos originais: prescrição médica, laudo médico, termo de responsabilidade a ser assinado pelo médico e paciente/responsável legal, e um Formulário de solicitação de importação excepcional de medicamentos sujeitos a controle especial.

Detalhes sobre todos esses documentos podem ser obtidos por meio do site da Anvisa.

Fonte: Site da Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2014+noticias/anvisa+ja+autorizou+50+pedidos+de+importacao+do+canabidiol>.

5. Mitos e Realidades

A planta espiroleira é tóxica ao ser humano?

Nerium oleander L. (Apocynaceae) popularmente conhecida como 'espiroleira', é originária do norte da África, Mediterrâneo e sul da Ásia e é usada como planta ornamental; seus órgãos possuem glicosídeos cardiopônicos tóxicos como oleandrina e neriantina. Consta que as sementes e raízes contêm teores mais elevados desses compostos em relação aos frutos e às folhas; há relatos que a ingestão de uma folha por uma criança causa intoxicação.

Ela é muito utilizada pela população como abortiva. Em um experimento utilizando ratas grávidas, verificou-se que o extrato aquoso das suas folhas provoca expulsão do feto no prazo de 24 horas. Seu emprego como abortivo tem provocado inúmeros acidentes, alguns deles fatais, tanto para o feto como para a mãe. Há diversos casos de intoxicação relatados na literatura após a ingestão de *N. oleander*, mas a imprecisão dos dados dificulta mencionar a dose tóxica em humanos. A dose tóxica pode variar conforme a quantidade ingerida, parte da planta, idade e estado de saúde da pessoa.

No entanto, muitas vezes a ocorrência de vômitos evita o desfecho fatal. A ingestão, a inalação e o contato das mucosas com a espiroleira ou com o extrato da mesma pode provocar diversos efeitos, semelhantes ao envenenamento por digoxina. Os sintomas envolvem principalmente os sistemas gastrointestinal, cardiovascular e sistema nervoso como, por exemplo, dores abdominais, pulsação acelerada, diarreia, vertigem, sonolência, dispneia, irritação da boca, náusea, vômitos, coma e morte. A inalação da fumaça resultante da queima da planta pode provocar envenenamento.

Na medicina tradicional, as folhas e as flores são conhecidas como cardiopônicas, diaforéticas, diuréticas, anticancerígenas, antibacterianas, antifúngicas e expectorantes. A decocção das folhas é usada externamente no tratamento da sarna e para reduzir inchaços. A raiz é utilizada em emplastros, aplicada apenas externamente devido às suas características venenosas. A casca, por sua vez, é empregada como febrífugo, laxante e na febre intermitente. O óleo obtido a partir da casca de raiz é usado no tratamento da lepra e desordens cutâneas escamosas. As sementes são abortivas.

Bandara. V. et al. A review of the natural history, toxicology, diagnosis and clinical management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning. *Toxicon* 56: 273–281. 2010.

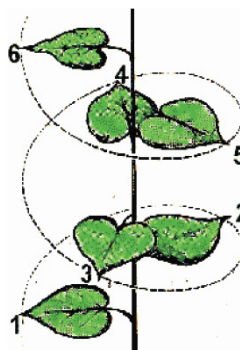
Lorenzi. H.; Matos. F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil/ Nativas e exóticas**. Nova Odessa: Instituto Plantarum. 2002. 512 p.

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

6. Curiosidades

Razões de filotaxia: a sequência de Fibonacci em plantas



A sucessão de Fibonacci ou sequência de Fibonacci é uma sequência de números naturais, na qual os primeiros dois termos são 0 e 1, e cada termo subsequente corresponde à soma dos dois precedentes, podendo ser calculado pela equação: $F_{n+1} = F_{n-1} + F_n$. Os números de Fibonacci ligam-se facilmente à natureza. É possível encontrá-las no arranjo das folhas do ramo de uma

planta, nas copas das árvores ou até mesmo no número de pétalas das flores. A disposição das folhas caracteriza-se, muitas vezes, por um crescimento em espiral. A filotaxia, do grego *phyllo*taxis ("arranjo de folhas"), estuda precisamente os padrões de distribuição das folhas ao longo do caule das plantas.

As folhas não crescem umas sobre as outras, pois isso faria com que as folhas de nível inferior ficassem privadas da luz solar e da umidade de que necessitam. Essa é uma explicação para que as folhas tenham tendência a crescer em posições que otimizam a sua exposição ao sol e à chuva. Com este arranjo, todas as folhas conseguem capturar os raios solares e quando chove, o escoamento da água torna-se também mais fácil.

Na figura, podemos contar as folhas, seguindo-se pela ordem que aparecem, até encontrar uma folha exatamente na vertical da primeira. Na planta do topo contamos três rotações no sentido horário, antes de encontrarmos a folha na mesma direção da primeira. Passamos por cinco folhas, até que isso aconteça. Se contarmos no sentido anti-horário, precisamos de duas rotações. Os algarismos 2, 3 e 5 são números de sucessão de Fibonacci. Podemos escrever então 3/5 de voltas por folha.

Desafiamos o leitor a procurar as razões de filotaxia das plantas que encontrar no dia a dia para confirmar estes valores com seus próprios olhos!

Fonte: Souza, T. Z. **Um passeio na sequência Fibonacci**. Universidade Estadual da Paraíba. Departamento de Matemática. Campina Grande – PB, dezembro de 2012.

7. Plan-News

XI Congresso Latino-americano de Botânica / LXV Congresso Nacional de Botânica - 19-24/outubro/2014 Universidade Federal de Feira de Santana/Salvador/Bahia <http://www.65cnbot.com.br/>

I Congresso de Medicina e Práticas Integrativas da Unifesp - 31 de outubro a 2 de novembro de 2014 <http://dpdphp.epm.br/acad/siex/>

VII Simpósio Iberoamericano de Plantas Medicinais, 27 a 30 de novembro, em Ilheus – BA <http://www.iberoamericanopm2014.com/>

04024-002 – São Paulo – SP
Telefone: 11- 5576-4997
<http://www.cebrid.epm.br>
<http://www.facebook.com/planfavi>