

PLANFAVI

outubro / dezembro
2014

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), 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

Monografias de plantas medicinais constantes na RENISUS

O Ministério da Saúde (MS) colocou em discussão (consulta pública 28/2014) nove propostas de monografias de plantas medicinais constantes da Relação Nacional de Espécie de Interesse ao SUS (RENISUS), que foram elaboradas por grupos de pesquisa brasileiros, conforme modelo padronizado e orientações recebidas pelo MS.

São elas: *Alpinia*, *Calendula officinalis*, *Lippia sidoides*, *Plantago major*, *Plantago ovata*, *Polygonum*, *Schinus terebinthifolius*, *Stryphnodendron adstringens* e *Vernonia condensata*.

Essa ação é decorrente de diversas outras que vem sendo tomadas desde 2006 quando foi publicada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), inserindo a fitoterapia no sistema público brasileiro. Também em 2006 foi publicada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), estabelecendo as ações para assegurar o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, atendendo às recomendações nacionais e internacionais. Estas duas políticas preconizam a elaboração de monografias de plantas medicinais de interesse ao SUS.

Em 2009, o MS publicou a RENISUS, uma lista de espécies vegetais com potencial para avançar nas etapas da cadeia produtiva e de geração de produtos de interesse ao SUS, sendo uma orientação para estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da Renafito, o desenvolvimento e a inovação na área de plantas medicinais e fitoterápicos.

Monografias de plantas medicinais são desenvolvidas em diversas partes do mundo, oficiais ou não. Têm-se como exemplos: *WHO Monographs on selected medicinal plants* (volumes 1 a 4); *Commission E monographs*; *British Herbal Pharmacopoeia*, dentre várias outras.

No Brasil, há dois tipos de monografias oficiais, a Farmacopeia Brasileira que inclui os testes de controle de qualidade para medicamentos e o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, o qual inclui as

formulações de fitoterápicos que são reconhecidas por serem seguras para manipulação em farmácias autorizadas. Além desses códigos oficiais, existem outras farmacopeias, como as descritas na RDC 37/2009.

Monografias sobre plantas medicinais, contendo informações sobre eficácia e segurança, são constantemente editadas no Brasil e no mundo, sob a forma de artigos ou de coletâneas. Contudo, usualmente cada monografia apresenta diferentes informações, muitas vezes não abrangendo todos os itens exigidos nas legislações para liberação de uso de fitoterápicos, como por exemplo, identificação, agronomia, botânica, qualidade, segurança e eficácia. O modelo proposto pelo MS abrange todos os itens e "*subsidiarão o aprimoramento de normativas sanitárias, incorporação de fitoterápicos no SUS e contribuição com a Assistência Farmacêutica em plantas medicinais e fitoterápicos, favorecendo o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos pela população brasileira, conforme a Política e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Por meio da publicação das monografias, poderá ser identificada a necessidade de novas pesquisas, favorecendo o desenvolvimento tecnológico e a inovação de medicamentos e insumos estratégicos e fortalecendo estudos científicos, especialmente com plantas nativas brasileiras.*"

O MS está de parabéns pela iniciativa. Precisamos contribuir para que o texto final destas monografias seja publicado contendo o máximo de informações sobre estas plantas oferecendo à comunidade brasileira, em um documento único, informações completas e atualizadas.

As contribuições devem ser feitas até 23/01/2015 e exclusivamente pelo Formulário http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=16273

Este editorial foi escrito, a convite, por Ana Cecília B. Carvalho, Anvisa.

1. Planta em Foco

Iboga—*Tabernanthe iboga* Baill. (Apocynaceae)

Raiz com até 1,50m de altura com mais de 650 espécies identificadas na África Central. O arbusto cresce em áreas de floresta tropical, solos pantanosos ou savanas molhadas. Ela floresce e produz frutos durante todo o ano. A iboga pertence à família dos alucinógenos clássicos, entre eles o peyote, os cogumelos, a ayahuasca e o LSD.



Sinónímia popular: eboga, eboka, iboga, liboka, ébogé. Há ainda denominações como mdombo, bondo, dibuyi, entre outros.

Usos populares: Os pigmeus, possíveis descobridores desta planta, utilizam em rituais agradados. Também há relatos de uso para gripe, doenças infecciosas, neurastemia e doenças relacionadas ao sono. O uso para reduzir ou evitar o uso de drogas (anti-aditivas) também é relatado desde 1962 e foi alvo de quatro patentes somente nos Estados Unidos.

Fitoquímica: O seu principal alcalóide é a ibogaína, extraída da casca da raiz e que representa 90% dos 30 alcalóides encontrados nas raízes desta espécie. Em 1901 a ibogaína foi isolada pela primeira vez.

Farmacologia: A ibogaína produz ataxia (perda do equilíbrio corpóreo), tremores, aumento da temperatura corpórea, da pressão e da frequência cardíaca. Estudos em ratos e primatas demonstraram que a ibogaína na dose de 100 mg/kg é neurotóxica. Sua característica fundamental é a ação sobre a NMDA (N-metil-D-aspartato).

Referências:

Popik, P.; Skolnick, P. Pharmacology of Ibogaine and Ibogaine-Related Alkaloids. **The Alkaloids**. v. 52. New York: Academic Press, 1999. p. 197–231.
Mash, D.C. et al. Medication development of ibogaine as a pharmacotherapy drug dependence. **Ann NY Acad Sci**. 844: 274–292. 1998.

Resumo dos estudos

a. Iboga na diabetes

O efeito de um extrato aquoso de *T. iboga* (Tbet) foi estudado com base na sua utilização na medicina tradicional para o tratamento de diabetes em modelo pré-clínico. Os experimentos foram realizados em células secretoras de insulina de ratos e os teores de insulina determinados por dosagem enzimática. Os resultados obtidos mostraram que o efeito secretor do extrato foi glicose-dependente (5,6-16,7 mM). Além disso, o efeito insulínico de Tbet foi potencializado significativamente em meios despolarizados com potássio bem como na presença de 2,8 mM e 16,8 mM de concentrações de glicose. Em resumo, os resultados deste artigo sugerem que o extrato aquoso de Tbet contém compostos insulínico-dependentes. A secreção de insulina de princípios ativos

de *T. iboga* pode envolver o fechamento de K^+ /ATP e na intensificação do fluxo de cálcio através canais sensíveis à voltagem.

Souza, A. et al. Induction of insulin secretion by an aqueous extract of *Tabernanthe iboga* Baill. (Apocynaceae) in rat pancreatic islets of Langerhans. **J. Ethnopharmacol**. 133: 1015-1020. 2011.

b. Ibogaína anti-viciante

Ibogaína é um alcalóide indólico derivado da casca da raiz do arbusto Africano iboga. Suas propriedades psicoativas são conhecidas há décadas. Mais recentemente, com base em dados experimentais em animais e em casos clínicos, verificou-se que esta substância tem efeitos anti-viciantes. Várias patentes foram publicadas entre 1969 e 1995. A farmacologia da ibogaína é bastante complexa, que afeta simultaneamente diferentes neurotransmissores. No entanto, os alvos farmacológicos subjacentes às ações fisiológicas e psicológicas da ibogaína não estão completamente esclarecidos. Ibogaína é rapidamente metabolizada no corpo em noribogaína. Este artigo revisou os dados da literatura quanto às propriedades físico-químicas, os métodos bio-analíticos e farmacológicos da ibogaína e o uso dessa substância como agente anti-viciante.

Maculaitis et al. Ibogaine, an anti-addictive drug: pharmacology and time to go further in development. A narrative review. **Hum. Exp. Toxicol**. 27: 181-194. 2008.

c. Ibogaína e síndrome de abstinência I

A ibogaína tem sido usada por muitos anos como um agente medicinal e cerimonial na África Centro-Occidental. Além disso, estudos recentes sugerem que a ibogaína alivia os sintomas de abstinência e reduz a fissura pela droga. Embora os artigos sobre ibogaína incluam informações sobre a influência na duração da abstinência de drogas após o tratamento, pouca ou nenhuma atenção é dada aos fatores psicológicos e ambientais que possam facilitar um resultado positivo do tratamento. Assim, um dos objetivos deste artigo é de sugerir uma série de normas, ditadas pela teoria, para o pré e pós-tratamento. Recomendações estas, que podem melhorar a eficácia da ibogaína. O segundo grande objetivo desta revisão é demonstrar, através de uma re-análise dos resultados publicados anteriormente, a utilidade da realização de sucessivos ajustes do modelo de análise sobre os dados do tratamento com ibogaína. Estas análises são úteis para determinar a força e a forma de associação entre variáveis de tratamento pré-ibogaína e os resultados do tratamento pós-ibogaína. Finalmente, a fim de facilitar futuras avaliações quantitativas, os autores recomendam que um conjunto mínimo de pacientes e as variáveis relacionadas com o tratamento deveriam ser incluídos em todas as publicações com ibogaína envolvendo participantes humanos.

Hittner et al. Combating substance abuse with ibogaine: Pre- and posttreatment recommendations and an example of successive model fitting analyses. **J. Psychoactive Drugs**. 36: 191-199. 2004.

Outros estudos:

Xu et al. A dose-response study of Ibogaine-induced neuropathology in the rat cerebellum. **Toxicol. Sci**. 57: 95-101. 2000.

Alper et al. The ibogaine medical subculture. **J. Ethnopharmacol**. 115: 9-24. 2008.

Paskulin et al. Ibogaine effects brain energy metabolism. **Eur. J. Pharmacol**. 552: 11-14. 2006.

2. Reações adversas no Brasil

2.1. Mandioca e toxicidade de glicosídeos cianogênicos

Recentemente, o consumo inapropriado de mandioca levou à intoxicação de uma família do povoado de Tanque, zona rural do município de Pariconha, no Sertão de Alagoas. Três horas após a ingestão do alimento, os seis filhos da agricultora Silvana Maria do Nascimento relataram sintomas de intoxicação alimentar, como náuseas e vômitos. O incidente acabou levando a óbito um dos filhos, Mateus, de apenas quatro anos de idade.

Popularmente conhecida como mandioca, macaxeira ou aipim, a *Manihot esculenta* Crantz é uma das plantas cianogênicas mais conhecidas. As raízes tuberosas da *M. esculenta* são comestíveis e a intoxicação pode ocorrer quando estas são ingeridas imediatamente após a colheita ou durante a fabricação de farinha e outros produtos, ou ainda quando há acesso à manipueira (líquido rico em glicosídeos cianogênicos, que hidrolisados formam cianeto) resultante da compressão da massa ralada das raízes.

As mandiocas frescas contêm glicosídeos cianogênicos representados principalmente pela linamarina (>90% do total de cianogênicos). Ocorre em todas as partes da planta, exceto nas sementes. Sua hidrólise enzimática ou ácida, libera o cianeto, responsável pela intoxicação. A concentração dessa substância depende da variedade e idade da planta, mas também há influência de fatores, como solo, clima e altitude.

Para evitar a intoxicação aguda por ingestão da mandioca, recomenda-se que tuberosas raízes tuberosas sejam descascadas, divididas em fragmentos e submetidas à ação do sol por uma hora antes de proceder à fervura. Sem estes procedimentos, a ingestão da mandioca pode causar um quadro clínico semelhante ao da intoxicação pelo ácido cianídrico, porém com características menos agudas, pois a quantidade desse ácido liberada, em geral, é pequena. A pessoa intoxicada apresenta o hálito com odor característico e os seguintes sintomas: irritações na boca, faringe e vias aéreas superiores, acompanhadas de salivação intensa; náuseas, vômitos e cólicas abdominais; alterações respiratórias; manifestações neurológicas, destacando-se tontura, confusão mental, perturbação visual, midríase, sonolência e convulsões. Nos casos mais graves, há asfixia com cianose, alterações cardíacas, hipotensão, colapso cardiovascular e óbito.

Referências bibliográficas

Mandioca mata criança e deixa família intoxicada em Pariconha, 30 de junho de 2004, **Gazeta de Alagoas**<<http://glo.bo/1vJ2aqn>> (acessado em nov/2014).

Cereda, M.P. Processamento da mandioca como mecanismo de detoxificação, p. 47-81. In: CEREDA and VILPOUX. **Tecnologia, usos e potencialidades de tuberosos amilacias**. São Paulo: Fundação Cargill, 3, 2003. (Serie culturas de tuberosas amilacias Latino Americanas).

Canella, C.F.C. *et al.* Experimentos com plantas tidas como tóxicas realizadas em bovinos no Nordeste do Brasil, com resultados negativos. **Pesq. Agropec. Bras.**, 1: 345-352. 1966.

3. Nota

3.1. Notificações de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos

O formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos foi desenvolvido com base nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde, na forma semiestruturada, com questões dissertativas e de múltipla escolha para permitir a identificação de problemas de segurança, qualidade e efetividade. É composto por sete partes: I) Identificação do paciente; II) Identificação da reação adversa suspeita; III) Identificação da planta medicinal utilizada; IV) Identificação do fitoterápico utilizado; V) Uso de medicamentos concomitantes; VI) Suspeita de inefetividade terapêutica e VII) Dados do notificador. Deste modo, se difere dos formulários de fitovigilância já disponíveis na literatura, uma vez que permite identificar eventos adversos de diferentes etiologias, como por exemplo, reações adversas, suspeita de inefetividade, suspeitas de desvios da qualidade (adulteração, contaminação) e erros associados ao preparo e administração destes produtos. Para relatos de reação adversa, os campos a serem preenchidos são: data, duração, evolução e descrição da reação, se houve retirada ou manutenção do tratamento e/ou reexposição a planta suspeita. Já para informar eventos relacionados a desvio da qualidade, o formulário apresenta informações sobre as características organolépticas das plantas (textura, odor, coloração e aparência) e identificação do produto suspeito (nome científico, nome popular e parte utilizada). Erros associados à utilização podem ser verificados por meio do preenchimento dos campos relativos à identificação da parte utilizada e modo de preparo, frequência e tempo de uso, bem como utilização de medicamentos concomitantes (fármacos, posologia e data do uso) e/ou suspensão dos alopáticos. O campo referente à notificação de inefetividade terapêutica apresenta informações acerca de medicamentos utilizados concomitantemente, data de início e término do tratamento e se a inefetividade observada foi total ou parcial. O formulário foi validado com profissionais da saúde do nível primário de atenção e mostrou-se efetivo para comunicação de riscos em fitovigilância, notadamente reações adversas com elevado grau de probabilidade (definida e provável). A identificação de possíveis eventos adversos relacionados ao uso de plantas medicinais pode contribuir para a regulamentação destes produtos no mercado, auditoria de fabricantes, orientar o uso correto e promover utilização segura destes produtos. O formulário está disponível no sítio eletrônico do Núcleo de Atenção Farmacêutica da Unesp. Para acessá-lo, consulte o endereço:
<http://www2.fcfar.unesp.br/Home/Alunos/naef/formulario-de-notificacao-de-reacoes-adversas-a-fitoterapicos-e-plantas-medicinais.pdf>

Este editorial foi escrito, a convite, pela Dra Patricia Sartorelli, docente da Unesp- Araraquara

4. Mitos e Realidades

Ayahuasca: efeitos terapêuticos ou mudanças de hábitos?

A ayahuasca é uma bebida psicoativa originariamente utilizada em rituais de tribos indígenas da região amazônica. Apenas no Brasil, o consumo desenvolveu-se para o uso ritualístico em populações não-indígenas, centralizadas em rituais religiosos, sendo reconhecido como prática legal no Brasil pelo Conselho Nacional Antidrogas, em Resolução de 04 de novembro de 2004.

Mabit (citado por Santos, 2006) expõe que observações realizadas em oito mil casos de ingestão de ayahuasca com acompanhamento terapêutico permitem afirmar que esse consumo possui muitas indicações, sem relatos de dependência. No entanto, alerta que se deve ressaltar o contexto religioso e psicossocial em que a bebida é consumida, pois, as normas e recomendações dentro do grupo são fortes influências para que o sujeito adquira práticas de bem-estar, inclusive o abandono de uso de substâncias.

Através do artigo de revisão de McKenna (2004), observa-se que a ayahuasca possui características que indicam que ela pode apresentar potencial terapêutico, por exemplo, pelo fato de apresentar histórico positivo de recuperação no tratamento de indivíduos usuários de álcool e outras substâncias de abuso. Além destes, há também a possibilidade da ayahuasca atuar regularizando os índices de serotonina em condições de defasagem da modulação em longo prazo. Cogita-se também que possa ter efeitos imuno-modulatórios significantes. Há relatos inclusive de remissão de cânceres e outros problemas sérios relacionados, através do uso regular do chá. Entretanto, a sua utilização é uma polêmica que ainda carece de vários estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicológicos para que se consiga chegar a um consenso de seu uso com segurança.

No entanto, mesmo com a escassez de informações sobre a segurança de seu uso, sem dados científicos que indiquem seus riscos à saúde, não se pode deixar de reconhecer a importância de seu uso associado à religiosidade e ao seu contexto histórico-cultural brasileiro.

Lizardo de Assis et al. Bem-estar subjetivo e qualidade de vida de adeptos de Ayahuasca. *Psicologia & Sociedade*, 26: 224-234. 2014.

Pires et al. Ayahuasca: uma revisão dos aspectos farmacológicos e toxicológicos. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 31: 15-23. 2010.

5. Curiosidades

Ibogaina e dependência química

Cristalizada enquanto a neuroquímica ainda engatinhava, em 1901, a ibogaina, molécula extraída da planta *Tabernanthe iboga*, teve sua estrutura molecular identificada apenas em 1957. Poucos anos depois, a molécula extraída da planta usada por xamãs no Gabão passou a interessar ocidentais por uma nova possibilidade: o tratamento da dependência de drogas. Este potencial clínico da ibogaina foi descoberto e divulgado por Howard Lotsof, um usuário de psicoativos. Com os amigos usava várias drogas, incluindo opiáceos, sendo alguns do grupo dependentes. Certo dia compraram ibogaina de um comerciante, que lhes prometeu uma viagem muito

mais louca e forte que qualquer outra coisa. E ele estava certo. O grupo tomou suas doses de ibogaina e alguns tiveram, provavelmente, a viagem mais longa e louca de suas vidas. Profundas alterações na consciência, rememoração de toda a vida e visões de cores, fractais, caleidoscópios e alienígenas são alguns dos efeitos relatados por usuários até hoje. Mas o efeito mais surpreendente de todos só foi notado depois, por Lotsof. Apesar de ser usuário diário de opiáceos, ele só pensou novamente em usar heroína uns três dias após a experiência com a ibogaina. E quando isso aconteceu, ele imediatamente se surpreendeu. Aquilo era verdadeiramente incomum. Ele pensava em se drogar o tempo todo, de fato se drogava quase todos os dias. E, de repente passou três dias com pensamentos em outros lugares, mas não nas drogas.

Assim como Lotsof, hoje há no mundo alguns milhões de pessoas que abusam repetidamente de drogas e tem dificuldade em romper este ciclo vicioso. E infelizmente a psiquiatria e a medicina têm pouco a oferecer a estas pessoas. Nos melhores casos, cerca de 30% dos participantes de determinado tratamento param de usar drogas. E frequentemente os casos de sucessos ficam abaixo dos 10%. Algumas terapias de substituição, como a metadona, também viciam e causam graves problemas de saúde, inclusive morte por intoxicação crônica.

Considerando então este problema recorrente em nossa sociedade, publicamos no *Journal of Psychopharmacology* resultados de uma pesquisa com ibogaina no tratamento da dependência, conduzida no Brasil. De maneira resumida, o que encontramos após entrevistar 75 pacientes dependentes foi que, após participarem do tratamento com ibogaina, 72% foram encontrados abstinentes. Esta taxa de sucesso inclui alguns pacientes que estavam abstinentes, mas com ajuda de outros tratamentos que foram buscar após o tratamento com ibogaina. Mesmo se descontarmos estes da taxa de sucesso, ficamos ainda com 61% dos pacientes se declarando totalmente abstinentes. Isto é ainda mais impressionante quando consideramos que vários destes pacientes já tinham feito outros tratamentos antes, de começarem a usar drogas muito cedo, antes dos 15 anos (alguns começaram a beber álcool antes dos 10) mas não conseguiam parar. E o tempo que ficaram abstinentes é igualmente impressionante: cerca de 5 meses para quem tomou ibogaina apenas uma vez e de mais de 8 meses para quem tomou ibogaina mais de uma vez, sempre no hospital, acompanhado pelo médico responsável.

Nossa pesquisa evidencia, mais uma vez, que a ibogaina possui um potencial extraordinário para ajudar a cuidar de pacientes com uso problemático de psicoativos diversos. Não coincidentemente, "cuidar de" é o significado do verbo *boghaga* em Tsogo, de onde vem o nome iboga dado à planta que contém a ibogaina em sua raiz.

Treating drug dependence with the aid of ibogaine: a retrospective study. Schenberg et al *J. Psychopharmacol*, 28: 993-1000, 2014.

Eduardo Schenberg é doutor em neurociências (USP), mestre em psicofarmacologia pela UNIFESP e diretor do *Plantando Consciência* www.plantandoconsciencia.org

NOTA DO PLANFAVI: nos próximos boletins divulgaremos outras opiniões sobre este tema



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: 11- 5576-4997
<http://www.cebrid.epm.br>
<http://www.facebook.com/planfavi>