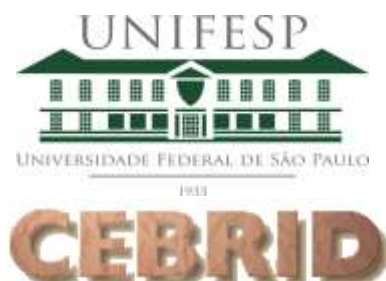


SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



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),
Giuseppina Negri, Julino A. R. Soares Neto.

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Editorial

Tratamento fitoterápico para a obesidade – seria esse um possível caminho?

A elevada incidência mundial da obesidade trás consigo um desafio gigantesco para os serviços de saúde pública, especialmente quando levamos em conta a sua etiologia multifatorial, bem como sua patogenia, a qual envolve distúrbios psicológicos e metabólicos que reduzem drasticamente a qualidade de vida. Os medicamentos disponíveis para tratar a obesidade, em sua maioria, são ineficientes a longo prazo, e muitas vezes resultam em graves efeitos colaterais, resultando na interrupção de sua comercialização e, conseqüentemente, à falta de alternativa terapêutica para esta grave doença.

Muitos dos pacientes obesos apresentam uma enorme dificuldade de adesão à dietoterapia e à prática de exercícios físicos regulares. Estes indivíduos encontram-se em elevado risco de óbito por conta das conseqüências metabólicas associadas à obesidade e, assim, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas é mais do que necessário – é prioritário e urgente!

Neste contexto, nosso grupo de pesquisa se propôs a estudar os efeitos do Extrato padronizado de *Ginkgo biloba* (EGb), um dos fitoterápicos mais utilizados no mundo, em dois modelos animais de obesidade: I. ratos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica; II. Ratas ovariectomizadas (submetidas à retirada dos ovários, condição esta que mimetiza a ausência de hormônios ovarianos tal como ocorre na menopausa). Este extrato foi selecionado por suas propriedades antioxidante e anti-inflamatória, resultante de sua composição química – 24% de flavonoides e 6% de terpenoides.

Nossos estudos demonstraram que o EGb promoveu um efeito supressor do apetite, diminuição da adiposidade corporal bem como recuperação da sensibilidade à insulina no músculo e no tecido adiposo de ratos obesos que continuaram ingerindo dieta hipercalórica durante o período de tratamento. Estes dados são

extremamente relevantes se considerarmos o potencial do EGb para tratar indivíduos obesos que apresentam dificuldade em mudar os hábitos de vida de forma a reduzir a ingestão e aumentar o gasto calórico.

Adicionalmente, observamos que o EGb promoveu, em ratas ovariectomizadas, o restabelecimento da ação hipofágica da serotonina – um neurotransmissor com potente ação anorexígena –, estimulou a atividade serotoninérgica hipotalâmica e reduziu a massa do tecido adiposo retroperitoneal, além de promover uma melhor composição corporal e perfil lipídico mais favoráveis. Também evidenciamos que na ausência dos hormônios ovarianos, o EGb amenizou as alterações de humor associadas, tais como ansiedade e depressão. Estes efeitos são de especial interesse, uma vez que aproximadamente 70% das mulheres apresentam obesidade na pós-menopausa e também pelo fato de que a principal terapia farmacológica disponível – Reposição Hormonal – apresenta sérios efeitos colaterais como trombose e câncer de mama. Desta forma, nossos achados apontam para uma possível alternativa terapêutica com menor incidência de efeitos colaterais.

Assim como o EGb, é muito provável que outros extratos de planta com altos teores de polifenóis apresentem resultados semelhantes em relação à obesidade e distúrbios metabólicos associados. É preciso que mais estudos desta natureza sejam realizados para que, num futuro próximo, possamos minimizar as severas conseqüências da obesidade, que diminuem drasticamente a qualidade e a expectativa de vida de uma parcela considerável da população mundial.

Esse editorial foi escrito a convite pela Dr^a Mônica Marques Telles, Professora Associada do Departamento de Ciências Biológicas - UNIFESP – Campus Diadema.

1. Planta em Foco

Arrabidaea chica (Bonpl.) B. Verlot (Bignoniaceae)

A família Bignoniaceae, possui 120 gêneros com aproximadamente 800 espécies, as quais são encontradas em regiões tropicais e subtropicais, principalmente no Brasil e no Continente Africano. No Brasil, esta família apresenta-se com o maior número de espécies, ocorrendo desde a Amazônia até o Rio Grande do Sul, nos Cerrados, Mata Atlântica e região Amazônica. *Arrabidaea chica* (sin. de *Fridericia chica*) é uma trepadeira lenhosa encontrada na Amazônia. Espécie nativa das florestas tropicais caracteriza-se por apresentar flores róseas ou violáceas e é conhecida popularmente nas diversas regiões brasileiras como crajiru, pariri, cipó-pau, cipó-cruz, carajuru, carapiranga, carajiru, carajuru, crejer, guajuru, gujuru-piranga, oajuru ou pyranga entre outras.

Parte da planta utilizada: As folhas são preparadas na forma de chá para administração por via oral ou na forma de tintura para uso tópico diretamente sobre lesões de pele ou ainda pomadas e cremes. O chá das folhas (decocto) é utilizado como anti-inflamatório, cicatrizante, antianêmico, e no tratamento de cólicas intestinais, hemorragia, diarreia, leucorreia e leucemia. A tintura preparada com as folhas é usada para tratar infecções cutâneas. As aplicações locais são feitas através de compressas ou banhos. Devido à propriedade adstringente, o extrato das folhas utilizado na cosmética em forma de sabonete cremoso, produz um efeito anti-acne e antifúngico. Algumas tribos indígenas utilizam as folhas sob a forma de cataplasma, como repelente de insetos. No Maranhão, o chá é usado para controlar a pressão arterial.

Fitoquímica: Existem poucos relatos de estudos químicos com espécies do gênero *Arrabidaea*. *A. chica* é a principal espécie estudada. Estudos químicos relatam o isolamento de alcalóides, antocianidinas, antocianinas, antraquinonas, triterpenoides, fenóis, fitosteróis, flavonoides, saponinas e taninos. As antocianinas carajurona, carajurina e 3-deoxiantocianidina são utilizadas em cosméticos. Glicosilxantonas foram isoladas do caule e apresentaram propriedades antioxidantes.

Farmacologia: Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram a capacidade cicatrizante do extrato bruto de *A. chica*, da ação tripanocida contra *Trypanosoma cruzi* e atividade antimicrobiana contra as bactérias, *Salmonella typhimurium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Malassezia pachydermatis* e *Candida albicans*. Outras atividades farmacológicas relevantes desta espécie são a anti-inflamatória, antioxidante e anticâncer. Estudos farmacológicos destacam o alto poder antioxidante das antocianinas em doenças metabólicas, dentre as quais podemos destacar atividade anti-inflamatória e anticâncer. Os testes *in vitro*, demonstraram a atividade anti-hipertensiva do chá. Os extratos etanólicos e aquosos reduziram o desenvolvimento do tumor sólido de Erlich, enquanto o extrato etanólico apresentou atividades pró-apoptótica e anti-inflamatória.

Efeitos Adversos: Toxicidade

Os estudos de toxicidade aguda e crônica dos extratos de *A. chica*, indicaram um valor para a DL50 acima de 2g/Kg por via intraperitoneal e 6g/Kg por via oral. Nos testes de toxicidade crônica não foram observadas alterações histológicas significativas para o extrato aquoso, o que

sugere baixa toxicidade. As funções hepática e renal também não foram alteradas significativamente pelo tratamento com os extratos na dose de 300 mg/kg. A dose de 1000 mg/kg de extrato não apresentou toxicidade aguda.

Referências

Devia et al. 2002. New 3-deoxyanthocyanidins from leaves of *Arrabidaea chica*. **Phytochemical Analysis**, v. 13, p. 114.

Paula et al. 2014. Extraction of anthocyanins and luteolin from *Arrabidaea chica* by sequential extraction in fixed bed using supercritical CO₂, ethanol and water as solvents. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 86, p. 100-107.

Oliveira et al. 2009. Anti-inflammatory activity of the aqueous extract of *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlot. on the self-induced inflammatory process from venoms amazonians snakes. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19, p.643-649.

Taffarello et al. 2013. Atividade de extratos de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot obtidos por processos biotecnológicos sobre a proliferação de fibroblastos e células tumorais humanas. **Química Nova**, v. 36, p. 431-436.

Barbosa et al. 2008. *Arrabidaea chica* (HBK) Verlot: phytochemical approach, antifungal and trypanocidal activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 544-548.

Behrens et al. 2012. Monografia. *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlot (Bignoniaceae). **Revista Fitos**, v. 7, p. 236-244.

Outros estudos:

Os extratos aquosos e etanólicos de *A. chica* atenuaram os processos inflamatórios e angiogênico no tecido fibrovascular subcutâneo, os quais foram induzidos em camundongos, atuando como anti-inflamatórios e antiangiogênicos. O extrato etanólico exibiu atividade antiproliferativa *in vitro*, podendo ser considerado como um provável precursor no desenvolvimento de substâncias anticancerígenas. Os antiangiogênicos são agentes terapêuticos ainda em fase de investigação pré-clínica e clínica, que podem ser úteis no tratamento de doenças malignas (cancros, leucemias, sarcomas, doenças primárias da medula óssea) que dependem da neoformação vascular (angiogênese) para o seu crescimento e metastização.

Michel et al. 2015. Evaluation of anti-inflammatory, antiangiogenic and antiproliferative activities of *Arrabidaea chica* crude extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 165, p. 29-38.

A utilização do extrato de *A. chica* durante o tratamento da tendinite de Aquiles aumentou o conteúdo de colágeno e melhorou o processo de recuperação. Nessa tendinite ocorre inflamação ou degeneração do tendão de Aquiles, com edema e dor local.

Aro et al. 2013. *Arrabidaea chica* extract improves gait recovery and changes collagen content during healing of the Achilles tendon. **Injury**, v. 44, p. 884-892.

2. Reações adversas no Brasil

Produto Saúde Total – comércio irregular e fraude

A internet está repleta de publicidade sobre produtos ditos “fitoterápicos” sendo comercializados sem registro sanitário. Um exemplo disso é o produto “Saúde Total”. Segundo o site que comercializa o produto irregular, este seria indicado para combater: dor de coluna, artrite, artrose, gota e varizes. Além disso, o site informa que o produto não apresenta efeitos colaterais e que o seu tempo de utilização seria: “Nos casos de coluna, bursite e varizes, tomar por um período de quatro meses. As pessoas que sofrem de artrite e artrose, tomar por um período de seis meses.” Não se obtém a informação no site sobre a composição do produto. Assim, a pessoa o compra sem saber o que o mesmo contém.

Uma idosa que sentia muita dor começou a usar o produto. No rótulo, constava a informação “Harp 100”, sugerindo tratar-se de um fitoterápico contendo a espécie *Harpagophytum procumbens*, conhecida popularmente como “garra do diabo”. A família da usuária desconfiou e solicitou uma análise ao Laboratório de controle de qualidade do curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. A análise realizada pelos pesquisadores apontou a presença de diclofenaco e orfenadrina, substância anti-inflamatória não esteroidal (AINE) e relaxante muscular, respectivamente, nas cápsulas. Essas substâncias não são informadas na rotulagem do produto, havendo claro engano ao consumidor.

A Anvisa proibiu a publicidade irregular desse produto desde julho de 2017 por meio da Resolução-RE No - 1.914. Além da irregularidade da publicidade, constatou-se, também, a ausência de registros sanitários e da Autorização de Funcionamento da empresa para a venda de medicamentos, mas, mesmo assim, o produto continua sendo comercializado. Assim, é importante verificar a regularidade do produto antes de adquiri-lo e usá-lo, considerando-se que nem mesmo a composição do mesmo é conhecida, podendo-se ter vários riscos com sua utilização. No caso específico, os AINE dependendo do indivíduo e do tempo de utilização podem levar a sangramento e úlceras no trato gastrointestinal, dentre outros eventos adversos.

Referências:

Fitoterapia baseada em ciência. Disponível em: https://m.facebook.com/story.php?story_fbid=10214120301695429&substory_index=2&id=1049575080. Acesso em 12 jun. 2018.

Proibição da publicidade. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=47&data=18/07/2017>. Acesso em 12 jun. 2018.

Saúde total produtos naturais. Disponível em: <https://www.harpsaudetotal.com/>. Acesso em 12 jun. 2018.

3. Reações adversas no Exterior

Erva de São João e Psicose

Relato de caso clínico

Um homem branco de 25 anos de idade, desconhecido dos serviços psiquiátricos, no entanto com história de psicose induzida por drogas, breve e autocondutora e histórico familiar de depressão psicótica foi internado no hospital devido aos sintomas psicóticos concomitantes à autoadministração de *Hypericum perforatum*.

Seu quadro clínico incluía fala desorganizada, pensamento paranoico e delírios de influência, como o controle do pensamento e crenças de que sua mente estava sendo lida. Ele também apresentou preocupação generalizada com os seus órgãos internos “sendo deslocados” e Síndrome de Capgras em relação aos pais.

Na enfermaria, ele permaneceu quieto, sem distúrbio de humor, mas se queixou de fraqueza e de estar lutando com um “período de aflição”. Seus exames de sangue estavam normais e ele não mostrou nenhuma anormalidade neurológica. Exame toxicológico negativo.

Ele recebeu inicialmente risperidona (9 mg por dia) e posteriormente mudou para paliperidona (6 mg por dia), devido ao aparecimento de sintomas extrapiramidais e um melhor perfil de tolerabilidade.

Sua condição se restabeleceu rapidamente e, devido a uma melhora em seu quadro clínico, após 15 dias de internação, recebeu alta com diagnóstico de transtorno esquizofrênico. Ele foi medicado com antipsicótico de longa duração (Xeplion), injeção de 100 mg por mês.

Nos três meses seguintes, o paciente participou de visitas de acompanhamento no serviço de saúde mental local. Seu quadro clínico permaneceu estável e sua percepção, energia e funcionamento global melhoraram gradualmente. No entanto, durante essas visitas, ele lembrou de um episódio psicótico anterior, nove meses antes da internação, concomitante ao abuso de Cannabis. Na ocasião, consultou seu clínico geral, que detectou a presença de múltiplas erosões do estômago e infecção por *Helicobacter pylori*. No entanto, o paciente recusou o tratamento médico, devido à sua inclinação pessoal contra drogas farmacêuticas. Começou a se automedicar com infusão de *Hypericum* (erva de São João) rica em hipericinas e flavonóides, tomando doses recomendadas para episódios depressivos leves / moderados. Admitiu ter continuado a tomar *Hypericum* sem parar até ser internado na unidade psiquiátrica. Foi durante esse tempo que ele se lembrou da exacerbação dos sintomas psicóticos. Posteriormente, também informou que seu pai havia sofrido depressão psicótica, da qual ele não estava ciente no momento da admissão.

O caso relatado, de um paciente jovem, com uma predisposição genética conhecida e um episódio psicótico prévio induzido por drogas, sugere que a autoadministração não supervisionada de *Hypericum* poderia ter desempenhado um papel determinante no aparecimento das condições psicopatológicas que levaram à admissão hospitalar urgente. Além disso, este caso sugere que o tratamento com antipsicóticos pode ser eficaz para a psicose associada ao *Hypericum*.

Ferrara et al. St John's wort (*Hypericum perforatum*)-induced psychosis: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 11, p.137. 2017.

3. Alerta

Família intoxicada com suco de couve

No início de junho deste ano foi divulgada a notícia que seis integrantes de uma mesma família, incluindo duas crianças, foram intoxicados ao tomar suco de uma planta conhecida como “falsa couve”. Esse fato ocorreu na cidade de Pio IX, Piauí. Como a família residia próximo ao hospital municipal, foi possível fazer a desintoxicação. Esse fato também ocorreu em Santa Luzia, região metropolitana de Minas Gerais em 2012. A mesma planta foi ingerida por uma família em um almoço, entretanto neste acontecimento ocasionou óbito de um dos seus integrantes. Em 2016, a UFSJ Campus Centro Oeste foi acionada para tentar identificar e avaliar as possíveis toxinas desta planta. O professor João Máximo de Siqueira, responsável pela disciplina Farmacognosia do curso de Farmácia da UFSJ, identificou a espécie como *Nicotiana glauca* (Solanaceae) e detectou a presença de alcaloides piridínicos. Esses alcaloides (nicotina, nornicotina, nicotimina, anabasina, anabatina) podem ocasionar perdas dos movimentos das pernas e dificuldade para andar seguida de parada respiratória. O professor João preocupado com a confusão da população local com esta espécie conhecida como “couve-do-mato ou falsa mostarda”, confeccionou diversos panfletos e cartazes que foram espalhados pela cidade e região. Agora com mais esse ocorrido, torna-se necessário fazer uma campanha nacional no intuito de informar as pessoas dos perigos desta espécie se usada como alimento.

Fonte:

<https://cidadeverde.com/noticias/273932/familia-e-intoxicada-depois-de-ingerir-suco-com-falsa-couve-em-pio-ix>

<http://g1.globo.com/mg/centro-oeste/noticia/2016/06/ufs-j-estuda-planta-toxica-na-zona-rural-de-divinopolis.html>

Ntelios et al. 2013. Acute respiratory failure due to *Nicotiana glauca* ingestion **Hippokratia**. v. 17, p. 183–184.

4. Curiosidades

Feno-grego: especiaria com potencial uso medicinal?

O feno-grego ou fenacho (*Trigonella foenum-graecum* L), planta da família das leguminosas, é utilizado desde a antiguidade como suplemento na ração animal, especiaria e na medicina tradicional. O seu nome em latim ‘*foenum-graecum*’ relaciona-se ao uso que os gregos destinavam a esta planta - melhorar a qualidade do feno oferecido a animais. No Egito antigo consta o seu emprego em

cerimônias religiosas, no processo de embalsamamento e como afrodisíaco. Descreve-se ainda a sua aplicação como tônico capilar e hidratante em cosméticos. As sementes desta planta, constituinte do ‘curry’ indiano, tem sido foco de estudos buscando suporte para alguns dos usos na medicina popular, além de sua toxicidade. Nos últimos anos, estudos em modelos animais têm mostrado potencial como hipoglicemiante e hipocolesterolêmico, entre outros. Dentre as pesquisas, destaca-se a atividade galactagoga (indutora de lactação) relacionada, em princípio, à presença de saponinas (diosgenina) e flavonoides. Na década de 1960, com a divulgação de casos de intoxicação de animais após o seu consumo, bem como a ação abortiva e distúrbios locomotores verificados em animais, a toxicidade do feno-grego tem sido estudada. Efeitos adversos como diarreia e flatulência são descritos, além do risco de ocorrência de alergias semelhantes àquelas desenvolvidas pelo consumo de amendoim e grão-de-bico. Em razão de sua atividade anticoagulante, os pacientes tratados com varfarina devem se atentar para o risco de hemorragias ao consumir o feno grego. Considerando a observação de malformação fetal em modelos animais, o feno-grego não deve ser consumido por gestantes. Assim, verifica-se a necessidade de pesquisas aprofundadas para o entendimento dos seus presumíveis efeitos terapêuticos e tóxicos. No presente, considera-se seguro o seu consumo em culinária, não se excedendo as quantidades destinadas a esta finalidade.

Ouzir et al. 2016. Toxicological properties of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). **Food and Chemical Toxicology**, v. 96, p. 145-154.

5. Plan-News

70º Reunião Anual da SBPC. Será realizado de 22 a 28 de julho de 2018, na Universidade Federal de Alagoas <http://ra.sbpcnet.org.br/maceio/>

XXV Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil, de 6 a 9 de setembro de 2018. Centro de Convenções Frei Caneca, São Paulo. www.eventus.com.br/plantasmediciniais2018.

25 a 28 de setembro de 2018 em Ribeirão Preto, SP. <http://www.sbpte.org.br/congresso/>

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.com.br>

<http://www.facebook.com/planfavi>
<http://planfavi-cebrid.webnode.com/>