

PLANFAVI

outubro/dezembro
2018

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

Atrofia vaginal e uso tópico de Isoflavonas derivadas do *Glycine max* (L.) Merr

As mudanças observadas durante o período do climatério ocorrem tanto pela diminuição dos estrogênios e outros hormônios quanto pelos efeitos do próprio envelhecimento¹. São comuns as queixas de sintomas vasomotores, distúrbios do sono, alterações do humor, e sintomas geniturinários (SGU). Os SGU afetam até 50% das mulheres nesse período, e podem ser crônicos e progressivos sendo pouco provável sua melhora ao longo da vida.

Os fitoestrogênios são substâncias químicas derivadas de espécies vegetais que possuem estrutura ou funcionamento semelhantes ao estradiol. O principal fitoestrogênio utilizado como terapêutica para mulheres no período do climatério são as isoflavonas, flavonoides polifenóis encontrados naturalmente em plantas como *Glycine max* e *Trifolium pratense* L.

As isoflavonas têm sido utilizadas topicamente visando à prevenção e retardo do envelhecimento cutâneo em mulheres após a menopausa. Porém, até o presente, são escassos os estudos que analisaram os efeitos das isoflavonas derivadas de *G. max* administrados por via vaginal no epitélio vaginal, na morfometria, no comportamento de receptores de estrogênios, na flora vaginal e no endométrio.

Um estudo com mulheres após a menopausa foi realizado comparando-se os efeitos das isoflavonas derivadas do extrato seco do *G. max*, dos estrogênios conjugados equinos e do placebo, por via vaginal, neste epitélio e no endométrio. Como resultado, houve melhora dos sintomas de atrofia vaginal com aumento significativo dos valores de maturação celular semelhantes aos estrogênios conjugados, ambos superiores ao grupo placebo. Após o tratamento nenhum dos grupos apresentaram aumento de espessura endometrial, nas concentrações séricas do hormônio FSH e estradiol.

Outro estudo com o mesmo produto administrado por via vaginal em mulheres após a menopausa avaliando os sintomas de secura vaginal e dispareunia, a morfologia do epitélio da vaginal e a expressão dos receptores de estrogênio, tiveram como resultado a

melhora significativa após tratamento no grupo tratado em relação ao Grupo placebo da sintomatologia com aumento da espessura do epitélio vaginal e da porcentagem de células imunopositivas para receptores de estrogênios¹.

Em relação à microbiota vaginal a aplicação de fitoestrogênios aparenta ser satisfatória pela possibilidade de ação local com pouca interação sistêmica e pela farmacodinâmica típica dos fitomedicamentos. Realizou-se pesquisa dos efeitos das isoflavonas derivadas de *G. max* na microbiota vaginal de mulheres após a menopausa, sem sintomas sistêmicos, com queixas exclusivas de atrofia vaginal, em uso por noventa dias através da administração tópica de gel com produto ativo comparado ao placebo. A microbiota encontrada em ambos os Grupos foi semelhante em T0, T30 e T90 dias, prevalecendo espécies acidófilas *Staphylococcus coagulase negativo*, *Enterococcus* sp, *Escherichia coli* e *Bacillus* sp, com variação no grupo Isoflavonas. Quanto ao pH vaginal, houve redução estatisticamente significativa em T30 e T90 no Grupo Isoflavonas, o que não ocorreu no Grupo Placebo. Assim, a aplicação de isoflavonas por via vaginal resultou em pH vaginal próximo ao das mulheres na menacme, aumento de espécies acidófilas, incluindo as potencialmente patogênicas – sem causar infecção – e melhora da saúde urogenital.

Analisando-se, em estudo piloto, os efeitos das isoflavonas derivadas do *G. max* por via vaginal na promoção de neovascularização do epitélio vaginal, para uso como alternativa de tratamento da síndrome geniturinária de mulheres após a menopausa, foi observado que o tratamento com *G. max* mostrou aumento quantitativo expressivo da perfusão sanguínea na parede vaginal, em relação ao placebo.

Novos estudos podem vir a ratificar que o uso tópico de Isoflavonas derivadas de *G. max* pode ser uma opção segura para o tratamento da síndrome geniturinária em mulheres com hipoestrogenismo.

Esse editorial foi escrito, a convite, pela Profª Dra Sônia M. Rolim Rosa Lima, Depto de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

1. Planta em Foco (canela-de-velho)

Miconia albicans (Sw.) Steudel (Melastomataceae)

Miconia albicans é uma espécie arbustiva com até 2,5m de altura, nativa de regiões tropicais e temperadas da América que ocorre na Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica, Pampa e Pantanal. Sua floração ocorre nos períodos chuvosos e seus frutos, tipo bagas, são dispersos por roedores e formigas.



Partes usadas: partes aéreas, em especial as folhas.

Usos populares – Como publicado no Boletim Planfavi número 45, no item 'reações adversas', existe muita publicidade sobre as atividades terapêuticas da canela-de-velho, porém sem nenhum embasamento científico.

Fitoquímica

Flavonoides, quercetina, quercetina-3-O-glicosídeo, rutina, aos quais são atribuídas as atividades antioxidantes. Aos triterpenóides, ácido ursólico, ácido maslínico, ácido oleanólico, amirinas e sitosterol são atribuídas as atividades anti-inflamatória e analgésica das folhas.

Farmacologia

Existem poucos estudos sobre o gênero *Miconia*. Foram evidenciadas propriedades antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória, antimalárica, analgésica e antifúngica. A avaliação do efeito analgésico foi realizado em camundongos com extratos brutos das partes aéreas da *M. albicans* obtidas com *n*-hexano, cloreto de metileno e etanol. A administração oral dos extratos de *n*-hexano e cloreto de metileno produziu atividade analgésica no teste da inibição do número de contorções abdominais ("Writhings"). Entretanto, nenhum dos extratos produziu efeito no teste das placas quentes, sugerindo que os princípios ativos apresentam atividade analgésica periférica. Em um estudo que avaliou a atividade anti-inflamatória através do edema da pata induzido por carragenina em ratos, foi observada uma redução no número de lambidas das patas na segunda fase do teste de formalina. A atividade anti-inflamatória foi atribuída aos triterpenóides, ácido ursólico e ácido oleanólico, presentes em altas concentrações na *M. albicans*. A atividade antioxidante do extrato metanólico e butanólico das folhas foi avaliada *in vitro*, usando a quercetina como substância padrão e atribuída ao alto nível de fenóis totais observados. Extratos da *M. albicans* apresentaram atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *S. saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* sp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus agalactiae* and *Candida albicans*, a qual foi avaliada pelo método de difusão em poço.

Reações adversas

Informações não encontradas nas literaturas consultadas (ver outros estudos abaixo).

Referências

- Boletim Planfavi – CEBRID - Nº 45, janeiro/março 2018, www.cebrid.epm.br/planfavi-cebrid.webnode.com.
- Celotto et al. 2003. Evaluation of the *in vitro* antimicrobial activity of crude extracts of three *Miconia* species. **Braz. J. Microbiol.** v. 34, p. 339-340.
- Crevelin et al., 2006. Identification of biologically active triterpenes and sterols present in hexane extracts from *Miconia* species using high-resolution gas chromatography. **Biomed Chromatogr.** v.20, p. 827-830.
- de Cássia Lemos Lima et al. 2018. High-Resolution PTP1B Inhibition Profiling Combined with HPLC-HRMS-SPE-NMR for Identification of PTP1B Inhibitors from *Miconia albicans*. **Molecules**, v. 23, p. 1755.
- Pieroni et al. 2011. Antioxidant activity and total phenols from the methanolic extract of *Miconia albicans* (Sw.) Triana leaves. **Molecules**, v. 16, p. 9439-9450.
- Vasconcelos et al. 2003. Analgesic effects of crude extracts of *Miconia albicans* (Melastomataceae). **Boll Chim Farm.** v. 142, n. 8, p.333-335.
- Vasconcelos et al., 2006. *In vivo* analgesic and anti-inflammatory activities of ursolic acid and oleanoic acid from *Miconia albicans* (Melastomataceae). **Z. Naturforsch C.** v. 61, n.7-8, p. 477-482.

Outros estudos

Influência na mutagenicidade induzida pela doxorubicina

A doxorubicina é um fármaco usado no tratamento de vários tipos de tumores. Um estudo indicou que extratos de *Miconia*, entre elas a *M. albicans*, podem ser úteis no desenvolvimento de terapias que visam a prevenção de danos relacionados com doxorubicina ou outros compostos que possuem o mesmo mecanismo de ação.

Serpeloni et al., 2011. Cytotoxic and mutagenic evaluation of extracts from plant species of the *Miconia* genus and their influence on doxorubicin-induced mutagenicity: An *in vitro* analysis. **Exp. Toxicol. Pathol.** v.63, p. 499–504.

Efeito nas doenças degenerativas e distúrbios psiquiátricos.

O ácido ursólico encontrado na *M. albicans* é capaz de modular o sistema monoaminérgico. Um efeito que poderia estar envolvido na prevenção de disfunções do humor e cognitivas, associadas a condições neurodegenerativas e psiquiátricas, os quais foram avaliados em modelos animais de distúrbios relacionados ao cérebro (doença de Alzheimer, doença de Parkinson, depressão, lesão cerebral traumática) e envelhecimento; e em estudos clínicos com pacientes com câncer e para atrofia muscular. Os efeitos protetores do ácido ursólico estão relacionados à sua capacidade de prevenir danos oxidativos e inflamação excessiva, mecanismos comuns associados a múltiplos distúrbios cerebrais.

Ramos-Hryb et al. 2017. Therapeutic Potential of Ursolic Acid to Manage Neurodegenerative and Psychiatric Diseases. **CNS Drugs.** v.31, p.1029-1041.

2. Reações adversas no Brasil

Fitoterápicos na gravidez

O período da gravidez demanda muitos cuidados com a saúde da mulher e do feto, mas poucos medicamentos podem ser realmente considerados seguros nesse período, incluindo os fitoterápicos. Entretanto, um estudo realizado com 139 gestantes em tratamento ambulatorial em Niterói - Rio de Janeiro - identificou que mais da metade das gestantes (57%) faziam uso de espécies vegetais para fins medicinais. A planta mais citada durante as entrevistas foi a erva-cidreira, seguida pelo boldo, erva-doce e camomila (Rangel e Bragança, 2009).

Apesar do valor do uso tradicional, também é preciso considerar que os fitoterápicos podem modificar a função normal do organismo e não devem ser usados durante a gravidez, a não ser que os benefícios superem os riscos. Em caso de iniciar o tratamento com fitoterápicos, ou qualquer outro medicamento, a gestante deve ser estritamente acompanhada por um médico e outros profissionais habilitados, considerando que a experimentação não orientada pode provocar o aborto ou afetar a saúde do bebê em desenvolvimento, além de causar problemas à mãe. Contrações uterinas ou outras mudanças, como alterações na circulação uterina, podem alterar o processo natural da gravidez e causar danos ao feto. O crescimento rápido dos sistemas e órgãos do bebê é especialmente vulnerável a agentes externos que podem interferir na divisão celular, como também, influências hormonais anormais podem causar alterações permanentes no desenvolvimento.

Várias plantas já têm seus efeitos sobre a gravidez conhecidos, seja por meio de estudos observacionais ou por experimentação animal, incluindo plantas que têm sido utilizadas há anos para tratar alterações na fertilidade. Essas plantas podem causar riscos por seus efeitos emenagogos (por exemplo, *Ocimum basilicum*), abortifacientes (como *Aloe* sp.), estimulante uterino (como a *Cimicifuga racemosa*) ou ocitócico (por exemplo, *Cannabis sativa*), podendo causar problemas como a expulsão do feto prematuramente, ou descolamento da placenta, podendo causar hemorragia uterina e possível morte materna. Há ainda plantas com efeito hormonal (como *Vitex agnus-castus*), mutagênico e genotóxico (como a *Rhamnus purshiana*), além de teratogênico (como o *Pilocarpus jaborandi*). Uma lista ampliada, de espécies e suas atividades na gravidez, pode ser obtida na literatura específica (Francis Brinker, 2001).

Ocorre risco ainda maior quando se tenta utilizar fitoterápicos para interromper a gravidez. Um estudo abrangendo 57 casos sobre eventos adversos causados por tentativas de aborto usando infusões vegetais no primeiro trimestre da gravidez mostrou que todos os casos foram sintomáticos, sendo o mais comum sangramento vaginal e sintomas digestivos, juntamente à hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e mudanças hematológicas. Em três casos ocorreu aborto como parte de um envenenamento multissistêmico. Duas histerectomias e duas mortes também ocorreram. Deste

modo, é imprescindível ter cuidado com o uso de plantas medicinais e fitoterápicos durante a gravidez, de modo que sejam evitados problemas tanto à nova vida que está sendo gerada, como também à materna.

Francis Brinker, N. D. 2001. **Herbs contraindications & Drug interactions**. 3ª ed. Oregon.

Rangel, M; Bragança, F.C.R. 2009. Representações de gestantes sobre o uso de plantas medicinais. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 11, p. 100-109.

3. Reações adversas no Exterior

Camomila e alergia

A camomila (*Matricaria chamomilla*) é uma planta muito utilizada na medicina popular por suas propriedades antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória e ansiolítica, entre outras.

Contudo, tem havido relatos de asma e rinite provocados pela inalação de pó de camomila.

Uma mulher de 47 anos, responsável pela embalagem de chás numa ervanaria por 10 anos, apresentou episódios de intensa rinite, espirros frequentes, obstrução nasal, coceira no nariz e nos olhos, além de eritema conjuntival, inchaço das pálpebras e lacrimejamento ao longo de 3 anos. Os sintomas desapareciam durante os fins de semana e feriados, sugerindo que se tratava de um quadro relacionado com a exposição ocupacional. Contudo, a paciente apresentava tolerância à ingestão de chá, tanto de camomila como também de hortelã.

Os exames realizados mostraram que a função respiratória estava normal e o teste para broncodilatação foi negativo.

O teste de punção cutânea (reação alérgica) foi positivo para o pólen de camomila, hortelã, funcho, chá verde e também para algumas espécies de artemisia, arruda e azevém. O teste de picada, realizado com os extratos manipulados pela paciente no ambiente de trabalho, foi positivo para a camomila, hortelã e funcho, com a paciente reagindo com hidrorreia, acessos de espirros e redução de 60% no pico do fluxo inspiratório nasal. Os níveis de IgE detectados no soro revelaram que foram detectados alérgenos nos 3 extratos analisados.

A digestão da camomila em um fluido com composição semelhante ao suco gástrico impediu a detecção dos compostos alérgenos, resultado este que explica porque a paciente tolerava a ingestão de chá de camomila, não apresentando nenhuma reação significativa nessas ocasiões.

O caso relatado neste artigo foi o primeiro a descrever uma rinoconjuntivite alérgica ocupacional induzida por flores secas de camomila numa paciente que tolerava a ingestão de chá desta planta.

Benito et al. 2014. Occupational allergic rhinoconjunctivitis induced by *Matricaria chamomilla* with tolerance of chamomile tea. **J Investig Allergol Clin Immunol.**, v. 24, n. 5, p. 369-70.

4. Curiosidades

Ervas dos gatos contra os insetos

A Organização Mundial da Saúde estima que mais de 200 milhões de casos de malária resultaram em milhares de mortos na África em 2017. A resistência dos mosquitos aos inseticidas disponíveis, utilizados para pulverizar dormitórios, como forma de reduzir a incidência de picadas, elevou o número de casos da doença. A preocupação dos órgãos de saúde cresceu com a detecção de outro vetor para a doença. Nessa direção, pesquisadores vêm avaliando o uso de repelentes tópicos para reduzir as picadas por mosquitos. Na linha de prevenção da doença, óleos essenciais (OEs) têm sido avaliados quanto à sua eficácia como repelentes. Um dos OEs que se destacou foi o da erva-dos-gatos (*Nepeta cataria* L. – Lamiaceae), planta herbácea nativa da Eurásia, comum em diversas partes do mundo e, usada em produtos comerciais para gatos domésticos adultos, devido à ação estimulante, normalmente relacionada à sensação de prazer nesses animais. Os principais componentes desse OE a que se atribuem as atividades biológicas são as nepetolactonas e derivados de cariofileno, cuja proporção depende de quimiotipos, práticas agrícolas, época de coleta, entre outros. Na medicina popular, cita-se o uso de preparações caseiras de *N. cataria* como carminativo, calmante e auxiliar no tratamento de distúrbios digestivos, mas faltam estudos que apoiem efeitos terapêuticos em humanos, bem como não se conhece a toxicidade. Os mecanismos de ação deste OE como repelente e a influência no desenvolvimento das larvas não estão estabelecidos, mas sugere-se atividade neurotóxica inespecífica. Embora falte comprovação da eficácia e segurança de uso do OE de *N. cataria* como repelente tópico de insetos nos seres humanos, estudos mostram ação promissora no controle de infestação de mosquitos no gado.

Patience et al. 2018. Sustainable manufacture of insect repellents derived from *Nepeta cataria*. **Scientific Reports**, v. 8, artigo nº 2235. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-18141-z>.

As plantas conseguem se comunicar?

Num mundo mais globalizado, é de se pensar que o reino vegetal também possui alguma forma de comunicação. Existe uma via rápida para transmissão de dados, colocando uma população em contato com outra em grandes distâncias. Pode parecer uma descrição da nossa internet, mas trata-se de outra rede constituída de fungos que por meio de seus micélios que permitem a “comunicação” entre as plantas. Como na nossa internet,

essa conexão pode trazer benefícios ou malefícios para os usuários. Uma planta pode receber nutrientes e pode estar usando esta “rede” para se manter ativa e nutrida. Essa troca foi evidenciada pela ecologista canadense Suzanne Simard entre as espécies de bétula papirífera, de abeto de Douglas (conífera) e de cedro vermelho cultivados no interior de uma floresta. Estas plantas também podem “espionar” outras no sentido de se prevenir contra o ataque de uma possível praga e assim aumentar sua resistência. Essa tática foi observada por pesquisadores chineses em tomateiros contaminados por fungos. Mas, assim como em nossa rede, ocorrem os crimes cibernéticos. Há plantas que utilizam a rede para poder subtrair átomos de carbono na rede de grandes árvores, por exemplo, algumas espécies de orquídeas. Árvores, como as acácias, por exemplo, podem utilizar seus “anti-vírus” injetando toxinas nas redes para evitar esse tipo de roubo. Por enquanto, ainda não foram detectadas as tão nocivas “Fake News”.

Fleming, N. 2014. Hidden under your feet is an information superhighway that allows plants to communicate and help each other out. It's made of fungi. **BBC Earth**. Disponível em <http://www.bbc.com/earth/story/20141111-plants-have-a-hidden-internet>

5. Errata - Moringa

No Boletim Planfavi 47 – Seção Planta em Foco – Outros Estudos – citamos de forma incorreta que o extrato de folhas de *Moringa oleifera* controlou os níveis de glicose e a pressão arterial.

Contudo, a conclusão do artigo colocado como referência é: “*Moringa oleifera* leaf had no effect on glycemic control and no adverse effects...” (Taweerutchana et al. 2017) Agradecemos ao Dr Fabio Carmona por ter detectado e nos avisado deste erro, permitindo aqui a sua correção.

A título de informação, os dados a respeito da possível ação desta planta no controle da glicemia são bastante contraditórios, pois alguns trabalhos (citados abaixo), embora preliminares e que ainda precisam ser confirmados em estudos posteriores, mostram uma potencial atividade anti-hiperglicemiante da *Moringa oleifera*.

Referências:

- Taweerutchana et al. 2017. Effect of *Moringa oleifera* Leaf Capsules on Glycemic Control in Therapy-Naive Type 2 Diabetes Patients: A Randomized Placebo Controlled Study. **ECAM**. 2017, ID 6581390.
- Khan et al. 2017. Hypoglycemic Potential of Aqueous Extract of *Moringa oleifera* Leaf and *In Vivo* GC-MS Metabolomics. **Front Pharmacol.** v. 8, p.577.
- Azad et al. 2017. Anti-hyperglycaemic activity of *Moringa oleifera* is partly mediated by carbohydrase inhibition and glucose-fibre binding. **Biosci Rep.** 37(3). pii: BSR20170059.

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
IMPRESSO

Rua Marselhesa – 557
São Paulo – SP
Telefone: 11- 5081-2120
<http://www.cebrid.com.br>
<http://www.facebook.com/planfavi>
<http://planfavi-cebrid.webnode.com/>