

PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Corpo Editorial: Coordenação Geral: Ricardo Tabach
Equipe de Colaboradores: Ana Cecília Carvalho,
 Daniele Köhn, Joaquim Mauricio Duarte-Almeida e
 Lucas O. Maia.

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
 Departamento de Psicobiologia - UNIFESP

Site: <http://www.cebrid.epm.br>

E-mail: cebrid@psicobio.epm.br

Plantas Medicinais e Fitoterápicos: desafios para um Brasil inovador

Entre os dias 29 e 31 de agosto tivemos a 5ª edição do ENIFarMed, evento que vem sendo organizado anualmente pelo Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Produtos Farmacêuticos (IPD-Farma). Neste evento os representantes da academia, da indústria, do governo e outros setores da cadeia produtiva de fármacos, discutiram sobre marcos regulatórios (incluindo Lei de Acesso ao Patrimônio Genético), patentes, inovação, mercado, rumos do setor nacional numa economia globalizada, entre outros assuntos. Mereceu destaque, portanto, a plenária internacional **Impacto do Protocolo de Nagoya no mercado farmacêutico**, proferida pelo Dr. Ravi Sharma (Convention on Biological Diversity - CBD) e o painel de debates sobre **Perspectivas da fitoterapia no Brasil e no mundo – pesquisa e mercado** (com pesquisadores e representantes do setor industrial).

O debate traz de volta a questão do potencial brasileiro em produzir medicamentos a base de espécies da sua rica biodiversidade. Participei do painel de debates e os comentários deste editorial é uma visão pessoal sobre o panorama atual da produção de fitoterápicos. O debate sobre o papel do governo e do setor acadêmico, mostra que este último é muito importante, já que no Brasil, é na universidade e institutos os locais naturais de pesquisa no que concerne aos estudos de descoberta. Discutir a riqueza da biodiversidade brasileira e o potencial econômico que representa para o país se bem explorado, não faz sentido diante dos inúmeros estudos já publicados por economistas, representantes de associações científicas, do setor empresarial e pesquisadores da área.

Em 2007, uma pesquisa encomendada pelo Ministério da Saúde intitulada **Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira**, nos leva a constatação de que a

inovação em fitoterápicos e medicamentos é incipiente, não vislumbra grande voos enquanto for economicamente mais viável adquirir insumos da China e da Índia, mesmo diante da enorme diversidade de plantas dos nossos biomas.

O país investe pouco, e o setor farmacêutico confere um tremendo déficit na balança comercial brasileira. Criar nos ambientes industriais a cultura da inovação para desenvolvimento é um processo longo, de natureza complexa, exige uma ação concatenada de todos os segmentos. A inovação em fármacos e medicamentos demanda alto investimento seja para produzir um simples fitoterápico ansiolítico de *Erythrina mulungu* (Fabaceae), seja para produzir um fitofármaco de relativa complexidade molecular como um inibidor não competitivo da AChE. Em cada exemplo, da pesquisa de descoberta para as fases subsequentes, o risco é muito alto e a indústria nacional não está preparada para identificar uma inovação na bancada e levar a desenvolvimento e posterior industrialização. O mercado de fitoderivados no Brasil não é desprezível e, de acordo com a Câmara de Comércio e Fundação Getúlio Vargas, as vendas do setor ultrapassariam um bilhão de reais em 2011. Nenhuma inovação é evidenciada no setor, que, como já mencionado, onera a balança comercial do país e não se arrisca investindo no potencial das espécies nativas. Neste cenário de baixa inovação e competitividade, algumas empresas nacionais (Laboratório Aché, Apsen, Eurofarma e Natura) abriram seus portfólios P&D para plantas medicinais e fitoterápicos. Os entraves causados pelos marcos regulatórios (Lei de acesso ao patrimônio genético) bloqueiam um setor que acena com mudanças positivas no cenário da inovação em fármacos e medicamentos no Brasil.

Esse editorial foi escrito, a convite, pela Dra Vanderlan da Silva Bolzani, Professora Titular do IQ-UNESP, Vice-Diretora da AUIN-UNESP.

1. Planta em Foco

Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae)

Árvore mediana com 5-10 metros de altura, suas folhas são compostas, imparipinadas com 3-10 pares de folíolos. As suas flores, masculinas e femininas, são muito pequenas. Os frutos são aromáticos, adocicados, brilhantes e de cor vermelha. É nativa da Mata Atlântica, do Rio Grande do Norte até o Rio Grande do Sul, daí a origem de um de seus nomes populares, aroeira da praia.



Há muitas espécies utilizadas pela população conhecidas como aroeira: *Myracrodruon urundeuva* (sinonímia *Astronium urundeuva*), *Schinus molle*, entre outras.

Usos populares: A entrecasca é muito utilizada na medicina tradicional na forma de infusão em banho de assento após parto como antiinflamatório e cicatrizante; também em afecções cutâneas, em distúrbios no aparelho urinário e das vias respiratórias. Os frutos são muito apreciados na culinária como condimento (pimenta rosa) e, conjuntamente com as folhas, também são utilizados para lavagens de feridas e úlceras.

Fitoquímica: Nas cascas são descritos catequinas, taninos, saponinas, terpenos e flavonóides, além de antraquinonas, xantonas e esteróides livres. Entre os compostos presentes no óleo essencial dos frutos maduros, o alfa pineno é o majoritário (29,4%), seguido pelo careno, limoneno e felandreno.

Farmacologia: alguns estudos pré-clínicos com o extrato da entrecasca mostraram efeitos importantes como antiinflamatório, antiulcerogênico, antimicrobiano e cicatrizante. Alguns estudos clínicos também foram realizados com fitoterápicos que utilizam a aroeira como um de seus componentes, testando sua segurança e eficácia.

Lorenzi & Abreu Matos, F.J. **Plantas Medicinais no Brasil**. Instituto Plantarum, Nova Odessa. 2002.

Lima et al. Acute and subacute toxicity of *Schinus terebinthifolius* bark extract. **J Ethnopharmacol**. 126: 468-473. 2009.

Carvalho et al. Evaluation of Mutagenic Activity in an Extract of Pepper tree stem bark (*Schinus terebinthifolius* Raddi). **Envir Mol Mutagen**. 17: 23-28. 2007.

1.1 Resumo dos Estudos

a. Efeito antiúlcera das aroeiras

Duas espécies de aroeiras, entre elas a aroeira da praia (*S. terebinthifolius*), foram avaliadas para confirmar as indicações populares de ação antiúlcera. Neste trabalho os decoctos das cascas foram administrados em camundongos e ratos com dosagens semelhantes às utilizadas nas receitas populares. Em ambas as aroeiras foram marcantes os efeitos protetores da mucosa gástrica contra ulcerações induzidas por estresse (imobilização em baixa temperatura), confirmando as indicações destas plantas para este fim.

Carlini et al. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). **Rev Bras Farmacog** 20: 140-146. 2010.

b. Eficácia das aroeiras

Um estudo clínico foi realizado com o objetivo de comparar a eficácia de um gel com extrato de *S. terebinthifolius* com um medicamento de referência (metronidazol) para o tratamento de vaginose. Neste trabalho a aroeira, referendada pela medicina popular para problemas geniturinários, não se mostrou eficiente frente ao medicamento de referência. Apenas 12,4% das mulheres tratadas com o extrato da planta apresentaram cura total contra 56,4% do metronidazol.

Leite et al. Randomized clinical trial comparing the efficacy of the vaginal use of metronidazole with a Brazilian pepper tree (*Schinus*) extract for treatment of bacterial vaginosis. **Braz J Med Biol Res**. 44: 245-252. 2011.

c. Cicatrização de anastomoses colônicas

A aroeira é muito utilizada no tratamento de afecções do aparelho respiratório, digestório e geniturinário. Este trabalho avaliou os efeitos do extrato hidroalcoólico das entrecascas de *S. terebinthifolius* no processo de cicatrização de anastomoses colônicas em ratos. De acordo com a literatura, os processos de cicatrização de anastomose intestinal apresentam potenciais de gravidade decorrentes de complicações e insucessos. Neste estudo, comprovou-se um efeito positivo no processo de cicatrização após a administração do extrato de aroeira.

Coutinho et al. Efeitos do extrato de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) na cicatrização de anastomoses colônicas. **Acta Cir Bras**. 21: 49-54. 2006.

1.2 Outras Publicações

Paulo et al. Ensaio clínico toxicológico, fase I, de um fitoterápico composto (*Schinus terebinthifolius* Raddi, *Plectranthus amboinicus* Lour e *Eucalyptus globulus* Labill). **Rev Bras Farmacog** 19: 68-76. 2009.

2. Reações adversas no Brasil

Maracujá e Reações Adversas

Maracujá é o nome popular dado a diferentes espécies utilizadas tanto na medicina como na culinária, como: *Passiflora edulis*, *P. alata* e *P. incarnata*. Na medicina popular, as espécies são utilizadas principalmente como calmantes devido a suas propriedades sedativas.

As notificações a eventos adversos destas espécies feitas no NOTIVISA, banco de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), foram feitas, em sua maioria, sem distinguir de qual espécie se tratava (descrito como *Passiflora* sp.) e foram relacionadas a produtos contendo maracujá em associação com outras espécies vegetais. Em apenas um caso, a notificação foi designada para a *P. incarnata*, ocorrendo náusea, vômitos, cólicas e dormências nos membros superiores, com um medicamento associando a espécie às *Salix alba* e *Crataegus oxyacantha*.

As notificações sem uma espécie definida, no total de cinco, designaram eventos adversos desde taquicardia e hipertireoidismo até a morte. Dessas, quatro foram sobre produtos associados com diversas espécies vegetais, tais como *Fucus vesiculosus*, *Rhamnus purshiana*, *Senna alexandrina*, *Ephedra sinica* e *Piper methysticum*. Uma notificação foi sobre o uso tópico que resultou em edema e irritação cutânea.

Avaliar a ação terapêutica de um fitoterápico simples já é complicado, devido à ação sinérgica de vários compostos contidos no fitocomplexo, essa complexidade aumenta à medida que se acrescentam outras espécies vegetais na formulação, por aumentar o número de compostos que podem interagir entre si e com o organismo. As associações de extratos vegetais são permitidas em todo o mundo e incentivadas pela Organização Mundial da Saúde, porém, seu controle deve ser feito de modo que não venha a trazer riscos adicionais ao usuário e que se comprove sua racionalidade. Deve-se ainda ter preocupação com o uso alimentício do maracujá, que pode trazer riscos adicionais por acúmulo de mais substâncias da espécie no organismo.

Balbino, E.E., Freitas, M.F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Rev Bras Farmacog** 20: 992-1000. 2010.

3. Reações adversas no Exterior

Uso crônico de maconha associado a câncer testicular

Homens que utilizam *Cannabis spp.* (maconha) podem ter maior risco de desenvolver câncer testicular. Um estudo realizado na Universidade de Washington, nos Estados

Unidos, mostrou uma associação entre o uso crônico da planta e a incidência da doença. Os pesquisadores entrevistaram 369 homens diagnosticados com câncer testicular e 979 homens saudáveis, sendo que 70% dos voluntários de cada grupo relataram ter usado maconha pelo menos uma vez. O estudo foi estatisticamente controlado para tabagismo, alcoolismo e outros fatores de risco para o câncer testicular. Os resultados demonstraram que a chance de ter a doença foi 70% maior entre os homens que reportaram uso contínuo de maconha, comparado com os não-usuários. Ademais, observou-se uma chance 80% maior entre os homens que começaram a utilizar a planta antes dos 18 anos. O estudo também demonstrou uma associação entre histórico de uso de maconha e o tipo mais agressivo do câncer testicular, o não seminoma. Este tende a ocorrer em homens mais jovens, se desenvolve mais rapidamente e possui índices de sobrevida mais baixos. Este estudo não descarta a influência que a exposição a fatores ambientais variáveis pode causar neste processo. Novos estudos serão necessários para esclarecer os mecanismos moleculares relacionando o uso de maconha e o câncer testicular.

Whitten, L. Marijuana linked with testicular cancer. **Research Findings. NIDA Notes**, 23: 3. 2010.

4. Alerta

PL pretende proibir uso de *Salvia divinorum*

Um Projeto de Lei 987/11 do deputado George Hilton (PRB-MG) está tramitando em Brasília pretendendo proibir o uso e a comercialização da substância salvinorina e da *Salvia divinorum*, espécie da qual é extraída esse composto. De acordo com o PL, o plantio, a cultura, a colheita e a exploração dessa planta também ficam proibidos, assim como a elaboração, a comercialização e o consumo de subprodutos, substratos e substâncias dela extraídas.

Os eventos adversos decorrentes do uso são diversos: alucinações, alterações visuais, confusão, distúrbios sensoriais, medo, terror, pânico, dificuldade em manter o equilíbrio, riso incontrolável, entre outros.

Existem cerca de 900 espécies de sálvia, que incluem um grande número de plantas ornamentais e também a *Salvia officinalis*, usada como tempero e em produtos homeopáticos.

Originalmente, a *S. divinorum* (“erva divina”) era utilizada pelos índios Mazatecas (México) em cerimônias e para o tratamento de diarreia, dor de cabeça, reumatismo e anemia. No entanto, ultimamente vem sendo utilizada principalmente pelos seus efeitos alucinógenos.

Fonte: Correio de Brasília – 25/08/2011.

5. Mitos e Realidades

Plantas abortivas existem?

Seja propositadamente, seja por desconhecimento, a ingestão de algumas plantas pode provocar o aborto em mulheres grávidas, ou mesmo má-formação fetal. O tema é delicado, e sua discussão é quase sempre mínima. Alguns exemplos de uso podem ser encontrados na literatura, sem a citação das plantas usadas, como em “As Brumas de Avalon, Volume 4”: “em sua própria sacola de ervas tinha uma ou duas que, misturadas com uma terceira, inofensiva por si só, produziriam o efeito desejado. Não seria a primeira mulher, nem mesmo na corte, a livrar-se de uma criança indesejada”. Apesar de no texto citado o uso ser intencional, a ingestão ocasional por mulheres grávidas deve ser evitada, ensinando-se o risco. Um exemplo de planta com efeitos abortivos determinados é a arruda (*Ruta graveolens* L.), cuja toxicidade aparece em quantidades relativamente baixas.

Para saber mais

Ciganda & Laborde. Herbal infusions used for induced abortion. *J Toxicol Clin Toxicol* 41: 235-239. 2003.

6. Curiosidades

Plantas, música, poesia e literatura

Algumas plantas são tão conhecidas por suas propriedades ou “poderes mágicos” que muitas vezes a sua fama é cantada em verso e prosa. É o caso da Jurema (do tupi *Yu-r-ema*) conhecida como a planta mágica do Nordeste. Há pelos menos três espécies diferentes que são popularmente conhecidas como jurema, utilizadas em rituais pelos indígenas nordestinos e também por afrodescendentes: *Mimosa hostilis* Benth (jurema preta), *Mimosa verucosa* Benth (jurema mansa) e *Vitex agnus castus* (jurema mansa). O termo jurema também se refere à vários tipos de bebidas, de cultos e contextos.

O antigo ritual realizado pelos indígenas supunha que os guerreiros poderiam viajar ao mundo dos espíritos tomando a poção. Os índios sonhavam, mas eram as mulheres que interpretavam os sonhos e podiam revelar o passado e o futuro.

Ascenso Ferreira (famoso poeta pernambucano), no poema “Catimbó”, referiu-se às propriedades

embriagadoras da planta quando escreveu que foi a “jurema de sua beleza que embriagou os meus sentidos”. Na literatura, “Iracema”, de José de Alencar, é uma índia guardiã do segredo da jurema. “Uma noite, Martim pede à Iracema o vinho de Tupã, pois provocaria alucinações e permitiria que ele, em sua imaginação, possuísse a jovem índia como se fosse realidade. Iracema lhe dá a bebida e, enquanto ele imagina estar sonhando, Iracema torna-se sua esposa” é uma das passagens do livro em que a bebida é citada.

Na música, encontramos também várias referências à jurema. Uma das mais conhecidas é a música “A Violeira” de Elba Ramalho que conta a história de uma mulher que viaja pelo Brasil afora e, ao chegar ao Rio de Janeiro se depara com a beleza da cidade e canta: “...ver Ipanema, foi que nem beber jurema, que cenário de cinema, que poema a beira mar...” Os “poderes mágicos” desta planta são atribuídos ao alcalóide indólico a N,N-dimetiltriptamina – DMT, uma potente substância alucinógena responsável pelo seu efeito, também encontrada na chacrona (*Psychotria viridis*), planta utilizada na composição da Ayahuasca.

Mota & Albuquerque. **As muitas faces da Jurema – de espécie botânica à divindade afro indígena**. Clarice Novaes Mota e Ulysses Paulino Albuquerque (eds.) – Edições Bagaço. 2002.

Iracema – José de Alencar.

7. PLAN-NEWS

Anote em sua agenda os próximos eventos:

- **3rd Brazilian Conference on Natural Products**, a ser realizada no Centro de Conveções de Ouro Preto, entre os dias 29 de outubro e 2 de novembro de 2011. Informações adicionais podem ser obtidas no site <http://www.pontocomm.com.br/3BCNP>
- **12th Congress of International Society for Ethnopharmacology [ISE]** a ser realizado na Índia entre 17-19 de Fevereiro de 2012 at Kolkata. O tema será “Medicina Tradicional e Globalização – O Futuro dos Sistemas Antigos de Medicina”. www.ise-snpsju.org

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS
MEDICINAIS
CEBRID – DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
IMPRESSO

Rua Botucatu, 862 – 1º andar
04023-062 – São Paulo – SP
Telefone: 0xx11- 2149-0161
Site: <http://www.cebrid.epm.br>