

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas
www.cebrid.epm.br / planfavi-cebrid.webnode.com/

Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Editorial

A importância das cooperações técnico-científicas na área de produtos naturais bioativos: o exemplo do CYTED

A biodiversidade, especialmente a flora terrestre e marinha, tem se constituído, desde os primórdios da humanidade, de fundamental importância para a saúde, produzindo substâncias das mais variadas classes e estruturas, dotadas de potencial terapêutico, seja de forma pura, em misturas ou servindo de inspiração para a síntese de moléculas com maior poder terapêutico. Aproximadamente 70% de todo o arsenal terapêutico disponível no mercado farmacêutico está relacionado, de forma direta ou indireta, com os produtos naturais (Cechinel Filho, 2017). É surpreendente o potencial amplo de nossa natureza, produzindo incontáveis substâncias com as mais variadas ações terapêuticas, tanto aquelas de estruturas simples (como, por exemplo, o agente antioxidante resveratrol), como as mais complexas (como por exemplo, o agente anticâncer taxol), muitas delas usadas na forma pura ou composta para tratar as mais diferentes patologias que afligem o homem ou ainda com protótipos para síntese de análogos ou derivados com aplicações terapêuticas (Niero et al., 2018). Em que pese essa rica biodiversidade a disposição da comunidade científica, políticas concretas de seu melhor aproveitamento para obtenção de novos e eficazes medicamentos envolvendo os órgãos públicos, universidades e/ou institutos de pesquisa e o setor produtivo são cada vez mais emergenciais. Por outro lado, o meio científico tem feito sua parte no sentido de prospectar potenciais produtos promissores. Nesse contexto, as cooperações técnico-científicas multidisciplinares envolvendo os países ibero-americanos têm constituído importantes estratégias para aumentar a produção científica de qualidade e promover a formação de recursos humanos em áreas específicas e de interesse para o desenvolvimento científico, tecnológico, econômico e social dos países envolvidos. Entre as concretas possibilidades de fomento e incentivo à ciência, destacamos o Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnologia para el Desarrollo (CYTED), que foi criado

ainda em 1984, objetivando contribuir para o desenvolvimento sustentável da iberoamérica por meio de cooperação em ciência, tecnologia e inovação viabilizando projetos cooperativos focados no desenvolvimento tecnológico. O CYTED foi criado por meio de acordo macro entre 21 países da América Latina, Espanha e Portugal (www.cyted.org), possibilitando essencialmente a mobilidade de pesquisadores e a formação de recursos humanos, além de catalisar a interação universidade-empresa.

Desde sua criação, o referido Programa tem contribuído enormemente para o incremento da produção científica ibero-americana e viabilizado a formação de incontáveis jovens investigadores por meio de estágios (de pesquisa, mestrado, doutorado e pós-doutorado), cursos, oficinas, etc. Os dados indicam que desde sua criação, o CYTED financiou mais de 500 Redes Temáticas e 700 Projetos de Inovação, com a participação de cerca de 35.000 pesquisadores ibero-americanos (www.cyted.org). A aprovação de duas Redes na área de produtos naturais apoiadas pelo CYTED e CNPq, denominadas *Rede Iberoamericana de Estudo e Aproveitamento Sustentável da Biodiversidade Regional de Interesse Farmacêutico* (RIBIOFAR) (2006 até o presente) e *Red Iberoamericana De Investigación En Cáncer. De La Genómica Al Control* (RIBECANCER) (de 2012-até o presente), permitiu um avanço muito significativo na produção científica de qualidade, na formação de recursos humanos de alto nível e na produção de subsídios científicos para transferência de conhecimento às indústrias, conforme pode ser observado na literatura (Cechinel Filho, 2017) ou mesmo no site www.ribecancer.com.br.

Esse editorial foi escrito, a convite, pelo Prof Dr. Valdir Cechinel Filho, Reitor e pesquisador da Universidade do Vale do Itajaí-UNIVALI

1. Planta em Foco

Aloe vera L. Burm f. (Aloaceae)

Giuseppina Negri / Brayan J. Mano-Sousa

Aloe vera é encontrada em países de climas tropicais e subtropicais secos. O nome *Aloe vera* deriva da palavra árabe "Alloeh", que significa substância amarga brilhante, enquanto "Vera" em latim significa verdadeiro.

A. vera é conhecida na medicina popular há mais de 2000 anos e continua sendo um componente importante na medicina tradicional de muitas culturas contemporâneas, como China, Índia, Índias Ocidentais e Japão.

Nomes populares: babosa, aloe-chinês, aloe-indiano, aloe-real, aloe de Barbados, aloe de queimadura.

Partes usadas: Folhas inteiras e exsudatos secretados da folha.

Usos populares: Desde os tempos bíblicos, espécies do gênero *Aloe* são usadas como purgativos e nos tratamentos dermatológicos, como queimaduras. No Brasil, é popularmente usada na cicatrização de feridas, conjuntivite, dores reumáticas e em queimaduras.

Fitoquímica

A. vera possui dois tipos de exsudatos secretados das folhas. Um suco (látex), que flui espontaneamente das folhas cortadas e possui cor marrom escura, além de forte odor e sabor muito amargo. O amargor é atribuído à presença de aloína, aloe-emodina e compostos relacionados. Após a eliminação dos tecidos mais externos da folha, obtêm-se um gel mucilaginoso com aparência viscosa e incolor que recebe o nome de gel de *A. vera*. O gel é muito utilizado como matéria prima na indústria cosmética, alimentícia e farmacêutica e é produzido pelas células tubulares de paredes finas na zona central interna (parênquima) da folha. Os principais constituintes desta planta são as antraquinonas, ácido salicílico, cromonas (8-C-glucosil-7-O-metilaloeediol, 8-C-glucosil-noreugenina, isoaloesina D, isorabaicromona e neoaloesina A), flavonoides, terpenoides, taninos, lupeol, campesterol, sitosterol, saponinas e antraquinonas glicosiladas, alcaloides N-metiltiramina e O,N-dimetiltiramina.

Farmacologia

O extrato das folhas inteiras, que combina o gel e o látex, é usado na medicina popular como um complemento alimentar para várias doenças sistêmicas e para tratar a insolação. Mastigar folhas de *A. vera* ou massagear as gengivas com o gel, pode curar as gengivas com sangramento. *A. vera* é o ingrediente principal do Veralatex, que é regulamentado como medicamento pela Food and Drug Administration (FDA) e utilizado como aditivo de sabor amargo pela indústria de alimentos. O veragel é um medicamento tópico, a base de babosa, usado para tratar feridas e irritações da pele, mas também pode ser ingerido para tratar problemas intestinais e gástricos, como indigestão, constipação, diarreia, colite, azia e síndrome do intestino irritável.

A babosa também apresenta eficácia no tratamento da psoríase, herpes genital e queimaduras. Além disso, as



atividades antineoplásica, antimicrobiana, anti-inflamatória e imunomodulatória foram demonstradas por estudos *in vitro* e *in vivo* (não clínicos). Entretanto, na cicatrização de feridas, os resultados foram conflitantes. No tratamento de dermatite por radiação e em queimaduras solares, sua eficácia não foi comprovada.

Reações adversas

Devido à presença de antraquinonas, não é recomendado o uso oral. Na gravidez, o efeito estimulatório no intestino grosso pode provocar reflexos na musculatura uterina induzindo o aborto. As antraquinonas também podem causar forte diarreia, cólicas, náusea e conseqüentemente perda de eletrólitos o que resulta em disfunção cardíaca e neuromuscular, principalmente se o paciente já fizer uso de glicosídeos cardíacos, diuréticos ou antiarrítmicos. O uso crônico também pode resultar em lesão do aparelho neuromuscular e formação de um "cólon de laxantes", além de provocar lesões renais crônicas.

Referências

- Moghaddasi e Verma 2011. *Aloe vera* their chemicals composition and applications: A review. **Int. J. Biol. Med. Res.**, v. 2, n. 1, p. 466-471.
- Joseph e Raj. 2010. Pharmacognostic and Phytochemical Properties of *Aloe vera* Linn –an overview. **Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.**, v. 4, n. 2, p. 106-110.
- Radha e Laxmipriya. 2014. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of *Aloe vera*: A systematic review. **J. Tradit. Complement. Med.** v. 5, n. 1, p. 21-6.
- Salehi et al. 2018. *Aloe* genus plants: from farm to food applications and phytopharmacotherapy. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 19, n. 9, p. 2843.
- Freitas et al. 2014. Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (L.) Burm. f. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 16, p. 299-307.

Outros estudos

Supressor da proliferação de células de neuroblastoma humano – testes preliminares (*in vitro*)

O neuroblastoma é um tumor sólido que atinge principalmente crianças, derivado de precursores do sistema nervoso simpático, e é o terceiro tipo de câncer mais comum em crianças, após a leucemia e tumores cerebrais. O extrato *A. vera* foi capaz de suprimir a proliferação de células de neuroblastoma humano IMR-32. Novos estudos em humanos são necessários para comprovar essa atividade.

Yonehara et al. 2015. *Aloe vera* Extract Suppresses Proliferation of Neuroblastoma Cells In Vitro. **Anticancer Res.**, v. 35, n. 8, p. 4479-85.

Constituintes químicos de *A. vera* no tratamento do câncer – testes preliminares (*in vitro*)

A aloína possui um potencial antimetastático e minimiza os efeitos colaterais indesejáveis no tratamento do carcinoma uterino humano, enquanto a aloe-emodina pode ser usada para o tratamento de carcinoma gástrico humano. Outros estudos em humanos podem ajudar na comprovação desta atividade.

Harlev et al. 2012. Anticancer potential of aloes: antioxidant, antiproliferative, and immunostimulatory attributes. **Planta Med.**, v. 78, n.9, p. 843-52.

2. Reações adversas no Brasil

Suspeita de intoxicação aguda por manipulação de plantas em sala de aula

Julino A. R. Soares Neto

Segundo notícia recentemente divulgada, 17 alunos de uma Escola Estadual de Bauru (SP), com idade entre 11 e 13 anos, apresentaram sintomas de intoxicação após manipularem uma planta em sala de aula. Entretanto, existem divergências sobre as possíveis causas e sobre a identificação botânica da planta.

A Diretoria Regional de Ensino informou que os estudantes participavam de uma disciplina optativa sobre medicina indígena e, após um experimento com a planta costela-de-Adão, começaram a passar mal. Foi relatado por um dos alunos que o objetivo era fazer um “remédio natural usado por indígenas para curar lesões na pele e que os alunos “descascaram” as folhas e puseram num recipiente, onde elas seriam misturadas com álcool. Mas essa mistura nem aconteceu, porque o “surto” de coceira nas mãos começou quando os estudantes manipulavam as folhas”.

A reportagem cita, de forma não clara, dois possíveis nomes populares para a planta relacionada ao caso, a “costela-de-Adão” e o “cipó-imbé”. Todavia, na literatura consultada observa-se uma correlação entre os nomes populares citados e as espécies, respectivamente, *Monstera deliciosa* Liebm. e a *Philodendron bipinnatifidum* Schott ex Endl., ambas pertencentes à família Araceae (aráceas irritantes), como a comigo-ninguém-pode (*Dieffenbachia* spp.).

A literatura indica que a ingestão, mastigação ou mesmo a manipulação inadequada dessas plantas pode rapidamente causar dermatites e problemas no sistema gastrointestinal, como irritação de mucosas; edema de língua, lábios e palato, com dor; queimação; hipersalivação; dificuldade na deglutição; e perda da fala relacionada ao edema e fatores alergizantes.

Conforme relatado por um especialista consultado pela reportagem, a ação irritante dessas plantas estaria relacionada ao oxalato de cálcio. De fato, existe essa indicação na literatura, relacionando o oxalato de cálcio a sintomas de irritação quando em contato com a pele, mucosas ou olhos.

Referências

- G1 Bauru e Marília. 2019. Alunos são socorridos com sintomas de intoxicação após aula sobre medicina indígena. 24/05/2019. <<https://g1.globo.com/sp/bauru-marilia/noticia/2019/05/24/alunos-apresentam-sintomas-de-intoxicacao-apos-manipularem-planta-em-aula-sobre-medicina-indigena.ghtml>> Acessado em 07/09/2019.
- Basso, M.; Soares Neto, J.A.R.; Rodrigues, E. 2017. Avaliação do Potencial Tóxico de Plantas Ornamentais Comercializadas no Município de São Paulo. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do grau de bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais,

Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – campus Diadema.

Vianna, W.O. 2002. Estudo farmacognóstico e farmacológico de *Philodendron bipinnatifidum* Schott (ARACEAE). Tese (Doutorado em Insumos Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, University of São Paulo, São Paulo. <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9138/tde-30072015-172320/en.php>> Acessado em 09/09/2019.

Schvartsman, S. 2008. Domissanitários e Plantas Ornamentais. In: Fundamentos de Toxicologia, Oga *et al.* (org.). Atheneu editora São Paulo, 3ª edição. 172p.

3. Reações adversas no Exterior

Cápsulas de Aloe e hepatite

Ricardo Tabach (Unifesp)

Brian Mesquita Moraes-Rocha

Uma paciente de 73 anos de idade foi admitida no hospital com suspeita de hepatite aguda. Ela relatava estar há muitas semanas com mal-estar generalizado, perda de apetite, náusea, dor no ombro direito e perda de peso e procurou assistência médica após o surgimento de icterícia, escurecimento da urina e fezes esbranquiçadas nos últimos dias que precederam a hospitalização. A paciente num primeiro momento negou fazer uso de qualquer medicação em sua casa. Seu histórico médico não indicou qualquer doença hepática pré-existente e também foi negativo para enfermidades cardíacas, respiratórias, geniturinárias ou renais. Extensivos exames laboratoriais e de imagem foram realizados, mas não revelaram a causa da doença

Como foi constatada estase biliar, o patologista conclui que os achados eram sugestivos do efeito de alguma substância/droga no organismo. Mesmo após questionamentos posteriores, a paciente continuou negando o uso de qualquer medicação e somente quando foi questionada especificamente se estava fazendo uso de algum produto de origem vegetal, ela admitiu que estava utilizando capsulas de *Aloe vera*, por via oral, para constipação intestinal. Após alguns dias de tratamento, aliado à interrupção do uso de *Aloe vera*, o fígado começou a recuperar suas funções e os exames laboratoriais foram normalizados em quatro meses de tratamento.

Aloe vera tem sido muito utilizada topicamente para o tratamento de pequenas queimaduras, podendo ser utilizada oralmente como laxante e para combater o envelhecimento na medicina popular, devido à suas propriedades antioxidante. Contudo, os dados a respeito da toxicologia desta planta ainda são incompletos.

É de extrema importância relatar ao médico/farmacêutico sobre o uso de qualquer tipo de substância, seja ela de origem vegetal ou não, para que a terapia medicamentosa seja correta e efetiva. Este caso é um exemplo da relutância que ainda existe por uma boa parte dos pacientes em relatar o uso de medicamentos de origem vegetal por considerarem se tratar de um “produto natural”

que não prejudicaria o organismo e esta é uma situação que precisa ser melhor examinada pelos profissionais de saúde.

Bottenberg MM et al. 2007. Oral *Aloe vera*-Induced hepatitis. **The Annals of Pharmacotherapy**. v. 41, p. 1740-1743.

4. Curiosidades

Ayahuasca e zebrafish

Edna M. Kato (USP)

A ayahuasca, bebida psicoativa usada por indígenas e grupos religiosos, tem recebido atenção nos últimos anos dado os possíveis benefícios cognitivos. Na busca por substitutos aos mamíferos como animais de experimentação, o peixe-zebra (PZ) ou 'zebrafish' (*Danio rerio*) tem mostrado crescimento nesse aspecto. A espécie, nativa da Ásia, comum em rios rasos e calmos e, em plantações alagadas, mereceu destaque em capas do periódico 'Nature' de início, em 1981, quando Streisinger et al. descreveram a produção de clones de PZ. Seus embriões transparentes, larvas e peixes na forma adulta tem se destacado como organismo-modelo de experimentação que substitui em alguns casos ou complementa modelos que utilizam roedores. A sua semelhança genética com humanos, na ordem de 70%, o menor custo unitário e de criação, a simplicidade de manuseio em biotérios, a elevada taxa de reprodução e tempo de desenvolvimento até a forma adulta permitem a obtenção de resultados da pesquisa básica com maior facilidade que em roedores. Desde a publicação de artigo na década de 1950 observa-se o aumento nas pesquisas utilizando PZ em áreas tais como, toxicológica, genética e de triagem de fármacos. Considerando o panorama mundial, o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) incluiu o PZ no rol de peixes utilizados em pesquisa científica (2017). Assim, o PZ passou de peixe apreciado como ornamental, a promissor modelo experimental de pesquisas científicas. Nessa linha, estudos com a ayahuasca têm sido conduzidos com PZ, buscando avaliar a toxicidade, parâmetros de desenvolvimento de embriões de PZ e alterações neurocomportamentais e, de modo geral, os resultados mostram equivalência com os obtidos com os roedores.

MacRae e Peterson. 2015. Zebrafish as tools for drug discovery. **Nat Rev Drug Discov**, v.14, p. 721–731.

Li et al. 2017. Zebrafish: A promising *in vivo* model for assessing the delivery of natural products, fluorescence

dyes and drugs across the blood-brain barrier. **Pharmacol Res**, v. 125, p. 246–257.

5. Mitos e realidades

Melão de São Caetano e diabetes

Joaquim M. Duarte-Almeida (UFSJ)

Melão de São Caetano ou Melão amargo (*Momordica charantia*) é uma planta de origem asiática que chegou ao Brasil na época da exploração do ouro com os escravos africanos e pertence à mesma família da abóbora, melancia e melão. Alguns atribuem o nome popular devido ao aspecto morfológico e amargo do fruto desta planta e do seu cultivo próximo a uma capela em Mariana Minas Gerais, cujo padroeiro era São Caetano. As atividades biológicas são conhecidas há séculos e o conhecimento popular é referenciado especialmente sobre a diabetes e outras patologias associadas à inflamação. No entanto, até o momento poucos são os artigos disponíveis realizados com estudos clínicos que comprovam esta ação farmacológica. Mas, entre estes, é comprovada a redução do colesterol e alguma melhora na redução dos índices glicêmicos, de acordo com os estudos avaliados.

Peter et al. 2018. Safety and efficacy of *Momordica charantia* Linnaeus in pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis protocol. **Systematic Reviews**. v. 7, p. 192. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0847-x>

Kumari et al. 2018. Therapeutic Effect of *Momordica charantia* on Blood Glucose, Lipid Profile and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Randomised Controlled Trial. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. v. 12, p. BC21-BC25.

5. Plan-News

10º Simpósio Brasileiro de Óleos Essenciais
23 a 25 de outubro de 2019 – Brasília /DF
www.sbo.net.br

7th Brazilian Conference on Natural Products-
10 a 13 de novembro/2019 – Instituto Militar do RJ/ RJ
2019.bcnp.com.br

Simpósio Cannabis Terapêutica no Brasil: erros e acertos
05 de novembro 2019 - Faculdade de Direito da USP / SP

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

Rua Marselhesa, 557
04020-060 – São Paulo – SP
Telefone: 11-5081-2120

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



Todo o conteúdo está licenciado com uma
Licença Creative Commons | CC BY-ND 4.0