

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 (*in memoriam*)

Editorial

ELISALDO CARLINI: o olhar de quem o ama

Escrever sobre Elisaldo Carlini, neste momento, é um grande desafio para mim. Mas ao mesmo tempo, ter que organizar os pensamentos sobre sua trajetória é como trazê-lo de volta para mim, ainda que por instantes. Começo falando da pessoa, com a qual convivi mais de 30 anos. Guerreiro, briguento e ao mesmo tempo corajoso, bondoso, parceiro. Sem nenhum apego a bens materiais tinha preocupações sociais muito fortes. Sem financiamento para manter o CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas fundado por ele), pagava do seu bolso alguns dos seus funcionários. Altivo e destemido, enfrentava qualquer problema, mas tinha dificuldade em superar as mágoas acumuladas ao longo da vida e sofria em função delas, principalmente aquelas adquiridas durante a vida acadêmica. Uma delas é não ter conseguido montar um curso de pós-graduação em plantas medicinais na UNIFESP.

Amava nossos cães, sendo um, dentre os oito que temos, sua paixão, o Sami. Permaneceu com ele todo o tempo em que ficou doente, não se ausentando em nenhum momento do seu lado.

A ciência se misturava com sua vida pessoal e tudo em seu entorno alternava nesses dois mundos, inclusive a família. Várias vezes durante o sono falava em dopamina, serotonina etc. Fazer pesquisa e ensinar eram atividades sem as quais não concebia viver. Já bem fragilizado fisicamente ainda dava palestras e orientava alunos. “Nóis capota mais não breca”, frase que ele sempre dizia, era o seu lema de vida. Em todas as posições que ocupou se destacou pela ousadia. Sua vida profissional foi muito extensa e vou citar alguns fatos. Estabeleceu a psicofarmacologia no país criando o Departamento de Psicobiologia na UNIFESP e em outras Universidades Federais.

Como Secretário Nacional de Vigilância Sanitária (atual ANVISA) criou o Programa de Inspeção à Indústria Farmacêutica que fechou mais de 60 laboratórios farmacêuticos. Seus trabalhos pioneiros com plantas do gênero *Cannabis*, na década de 1980, revelaram o efeito benéfico da planta em convulsões epiléticas. Lutou para que a *Cannabis* fosse reconhecida pela sua atividade terapêutica no país a exemplo do que já ocorria em várias partes do mundo. Mas a recompensa só veio cerca de 30 anos após, quando a ANVISA criou regras para os produtos à base de *Cannabis*. Como membro do INCB (*International Narcotics Control Board*) da ONU questionou a posição da *Cannabis* que figurava numa lista como equiparada à heroína. Não conseguiu modificar esse status, mas seu questionamento reverberou e fez vários países alterarem essa condição, permitindo a pesquisa e o uso medicinal dessa planta. Sua imensa contribuição científica lhe valeu uma citação no *New York Times* em julho deste ano.

Carlini tinha projetos até seus 100 anos de idade. As enfermidades que o acometeram impediram-no de continuar na vida acadêmica e sem dúvida essa condição agravou seu quadro. Porém, desafiou a morte várias vezes, mesmo quando parecia não ter mais solução. Mas no dia 16 de setembro de 2020, não houve acordo e o gigante descansou.

“O importante não é a morte e sim o que ela nos tira”.

Esse editorial foi escrito, a convite, por: Solange Nappo, esposa de E.A. Carlini, Professora da UNIFESP

A equipe do Planfavi lamenta a irreparável perda de seu estimado fundador, Prof Dr Elisaldo Carlini. A continuidade deste boletim, idealizado e dirigido por ele, é uma forma que encontramos de lhe prestar uma homenagem e preservar a sua memória.

Equipe do Planfavi

1. Planta em foco

Cinchona pubescens Vahl (Rubiaceae)

Giuseppina Negri
Brayan Jonas Mano-Sousa

A *Cinchona pubescens* (*C. succirubra*) é nativa da cordilheira dos Andes, América do Sul. Árvore de 10 a 20 m de altura e tronco com cerca de 30 cm de diâmetro. Possui folhas simples, cartáceas, de 8 a 15 cm de comprimento. Suas flores são esbranquiçadas ou rosadas com tricomas esbranquiçados, encontrados em panículas. Os frutos são de coloração marrom escuro, de 2 a 4 cm de comprimento, com 3 a 4 sementes. Existem outras espécies deste gênero com propriedades similares, como a *C. calisaya* Wed.^{1,2}.



Partes usadas: Casca do caule

Usos populares: A casca, conhecida como quina, foi usada na terapia da malária na Europa até 1820, quando a quinina foi isolada. A quinina pode ser considerada o primeiro quimioterápico puro e, ainda, permanece como um fármaco importante para alguns casos de malária.³⁻⁵

Fitoquímica

O alcaloide quinina foi inicialmente identificado e isolado das cascas das espécies *Cinchona calisaya* e *C. succirubra*. Em diferentes espécies do gênero *Cinchona*, já foram identificados e isolados mais de 20 tipos de alcaloides, dos quais se destacam a quinina, quinidina, cinchonina e cinchonidina. As cascas também contêm derivados do ácido cafeoilquínico, flavonoides, óleos essenciais, proantocianidinas e fitoesteróis.⁶⁻⁸

Farmacologia

Durante séculos, a malária foi tratada com as cascas das plantas do gênero *Cinchona* que contém o alcaloide quinina, também considerado profilático para a gripe. A quinina exibe suas propriedades antimaláricas através da interferência na síntese de DNA na fase de merozoítio do protozoário *Plasmodium*, que ataca as hemácias, provocando a sua lise e caracterizando os intervalos de febre e calafrio típicos da malária.^{1,2,5,9-11} As plantas do gênero *Cinchona* exibem propriedades antioxidantes, principalmente em três radicais livres, tais como, hidroxila, superóxido e óxido nítrico. Os alcaloides encontrados demonstraram em estudos *in vitro* e não clínicos, atividades citotóxicas, antimaláricas, antiarrítmicas, antibacterianas, antifebris, antiobesidade e inibitórias da enzima monoamino oxidase (iMAO).^{1,2,6,10,11}

Reações adversas

O uso prolongado de quinina pode causar danos no sistema nervoso, como lesão vascular e neural nos nervos óptico e auditivo, dilatação pupilar, além de cegueira bilateral.^{1,9,10} Também pode ocorrer cardiotoxicidade e neurotoxicidade. Uma dose elevada

pode resultar em depressão respiratória ou colapso circulatório. A sobredosagem provoca cinchonismo (nome derivado da *Cinchona*) que inclui zumbidos, vertigens, efeitos cardiovasculares, dor de cabeça, febre e cólicas intestinais. No entanto, um olhar mais atento nos dados de alcaloides da *C. pubescens* indica que a toxicidade é dependente da dose. A dose letal de quinina nos adultos tem sido referida entre 2 a 8 g.^{1,2,10,11}

Referências

1. Cheng, G. G. et al. 2014. *Cinchona* alkaloids from *Cinchona succirubra* and *Cinchona ledgeriana*. **Planta Med**, v. 80, p. 223–30.
2. Bruce-Chwatt L. J. 1988. *Cinchona* and its alkaloids: 350 years later. **NY State J Med**, v. 88, p. 318–322.
3. Palhares R. M. et al. 2014. The use of an integrated molecular-, chemical- and biological-based approach for promoting the better use and conservation of medicinal species: A case study of Brazilian quinas. **J Ethnopharmacol**, v. 155, n. 1, p. 815–22.
4. Andrade-Neto, V. F. et al. 2003. Antimalarial activity of *Cinchona*-like plants used to treat fever and malaria in Brazil. **J Ethnopharmacol**, 87, p. 253–6.
5. Kacprzak, K. M. 2013. **Chemistry and biology of *Cinchona* alkaloids**. In: Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes. p. 605–41.
6. Nonaka, G.; Kawahara, O.; Nishioka, I. 1982. Tannins and Related Compounds. VIII. A New Type of Proanthocyanidin, Cinchonins IIa and IIb from *Cinchona succirubra*. **Chem Pharm Bull**, v. 30, n. 12, p. 4277–82.
7. Fabiano-Tixier, A. S. et al. 2011. Rapid and green analytical method for the determination of quinoline alkaloids from *Cinchona succirubra* based on microwave-integrated extraction and leaching (MIEL) prior to high performance liquid chromatography. **Int J Mol Sci**, v. 12, n. 11, p. 7846–60.
8. Murauer, A.; Ganzera, M.; Quantitative determination of major alkaloids in *Cinchona* bark by Supercritical Fluid Chromatography. **J Chromatogr A**, v. 1554, p. 117–22.
9. Gurung, P. et al. 2017. Spectrum of biological properties of *Cinchona* alkaloids: A brief review. **J Pharmacogn Phytochem**, v. 6, n. 4, p. 62–6.
10. Gachelin, G. et al. 2017. Evaluating *Cinchona* bark and quinine for treating and preventing malaria. **J R Soc Med**, v. 110, n. 2, p. 73–82.
11. Canales, N. A. et al. Historical chemical annotations of *Cinchona* bark collections are comparable to results from current day high-pressure liquid chromatography technologies. **J Ethnopharmacol**, v. 249, 112375.

Resumo dos Estudos

a. Atividade antiproliferativa

Uma série de 27 derivados dos alcaloides da *Cinchona pubescens* foram avaliados (estudo *in vitro*) quanto às suas atividades citotóxicas e tripanocidas usando sete diferentes linhagens de células cancerosas (KB, HeLa, MCF-7, A-549, Hep-G2, U - 87 e HL - 60), duas linhas celulares normais (HDF e CHO) e formas do protozoário flagelado *Trypanosoma brucei*, respectivamente. Os resultados demonstraram o potencial destes compostos como candidatos a fármacos quimioterápicos e antitripanossoma. A quinina inibiu a proliferação celular e induziu apoptose em linhagem de células cancerosas.

Krishnavenil, M.; Suresh, K. 2015. Induction of apoptosis by quinine in human laryngeal carcinoma cell line (KB). **Int J Curr Res Aca Rev**, v. 3, n. 3, p. 169-178.

Kacprzak, K. et al. 2018. Cytotoxic and trypanocidal activities of *Cinchona* alkaloid derivatives. **Chem Biol Drug Des**, v. 92, n. 4, p. 1778-1787.

b. Atividade antiobesidade

A cinchonina é usada por sua atividade antimalárica, mas também pode exercer efeitos antiobesidade. Este alcaloide reduziu a adipogênese induzida por dieta rica em gordura e a

inflamação nos tecidos adiposos do epidídimo de camundongos, diminuindo o peso nos animais com alto teor de gordura corporal.

Jung, S. A. et al. 2012. Cinchonine Prevents High-Fat-Diet-Induced Obesity through Downregulation of Adipogenesis and Adipose Inflammation. **PPAR Res**, Article ID 541204.

2. Reações Adversas

Interação de Cranberry com varfarina

Elfriede M. Bacchi (USP)

Infecções do trato urinário são normalmente tratadas por vários agentes antimicrobianos, mas que muitas vezes apresentam efeitos colaterais. Na procura de medicamentos eficazes, com poucos ou nenhum efeito colateral, são estudadas várias espécies vegetais que também podem ser utilizadas como alimentos. Uma das que se destaca em infecções do trato urinário, e com atividade comprovada é Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton, Ericaceae). Vários ensaios clínicos comprovaram a eficácia de preparados de cranberry, bem como sua composição rica em flavonoides e ácidos fenólicos¹. Entretanto, verifica-se na literatura vários relatos de caso de hemorragias fatais por pessoas que tomavam varfarina e utilizaram cranberry.

Uma mulher de 46 anos recebia uma dose semanal de 56mg de varfarina. O seu INR (*International Normalized Ratio*) estava na faixa normal. Em dois momentos diferentes, em que tomou aproximadamente 1400 a 1900mL de suco de cranberry diariamente, por 2 a 4 dias, o seu INR aumentou para 4,6 e 6,5. Os autores entendem que provavelmente há interação de suco de cranberry com varfarina².

Em outro caso, houve hemorragia interna fatal em um homem idoso, que tomou suco de cranberry durante duas semanas, mantendo a dosagem usual de varfarina. Os autores propõem que substâncias como flavonoides, presentes em frutos de cranberry, podem aumentar a potência da varfarina, competindo pelas enzimas que normalmente inativam a varfarina³. Uma revisão de 2006 comenta vários casos de interação de cranberry com varfarina⁵.

A MHRA (*Medicine & Healthcare Products Regulatory Agency*, da Inglaterra) publicou um *Assessment Report* em 2009, alertando para a interação de varfarina com suplementos alimentares, citando especificamente suco de cranberry, o que, na maioria dos pacientes conduz a um aumento do INR, ou a eventos de sangramento. Os pacientes devem ser alertados a não consumir suco de cranberry, caso façam uso regular de varfarina ou, caso utilizem cranberry, o INR deve ser monitorado⁴.

1 Nabavi, S.F. et al. 2017. Cranberry for Urinary Tract Infection: From Bench to Bedside. **Curr Top Med Chem**, v.17. p. 331-339.

2 Gale, G.L. et al. 2011. Warfarin-Cranberry Juice Interaction. **Ann Pharmacother**, v.45. e17.

3 Griffiths, A.P. et al. 2008. Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. **JRSH**. v 128. p.324-326.

4 MHRA PUBLIC ASSESSMENT REPORT Warfarin: changes to product safety information, December 2009

5 Aston, J.L. et al. 2006. Interaction Between Warfarin and Cranberry Juice **Pharmacother**, v.26. p.1314-1319.

3. Alerta

Não se deve usar “chá de quina” para o tratamento ou prevenção da COVID-19.

Ana Cecília Bezerra Carvalho

Julino A. R. Soares Neto

De acordo com matéria publicada pelo *National Geographic*¹, está circulando nas redes sociais que o chá feito com as cascas da quina “imuniza o corpo e combate a COVID-19”. As cascas estão sendo indicadas pela presença de quinina, um alcaloide antimalárico que contribuiu para o desenvolvimento da cloroquina e hidroxicloroquina, utilizadas em várias doenças e recentemente divulgadas no tratamento precoce da COVID-19, apesar de não possuir autorização de uso para esta indicação. Além de questionar o uso não comprovado destas substâncias para o tratamento da COVID-19, a matéria consultou especialistas que alertaram que nenhuma das espécies produtoras de quinina (gênero *Cinchona*) crescem naturalmente no Brasil, e que as plantas divulgadas poderiam ser as chamadas falsas-quininas, que podem provocar efeitos desconhecidos e tóxicos.

Deste modo, tem-se vários problemas na divulgação do chá da quina para a COVID-19. Inicialmente, mesmo que a planta divulgada fosse a correta, contendo quinina, essa substância não é isenta de toxicidade, podendo causar problemas cardiovasculares, por exemplo. Fazendo-se o chá dessa planta, diversas outras substâncias são extraídas, das quais não se conhece completamente os efeitos farmacológicos e toxicológicos. Esses riscos são aumentados quando não se sabe nem mesmo qual planta está sendo utilizada. Adicionalmente, não se sabe se o material vegetal comercializado encontra-se em condições de higiene adequadas para consumo, podendo conter bactérias, fungos e outras substâncias prejudiciais. Por fim, é importante ressaltar que não existem estudos suficientes que demonstrem que a quinina, ou qualquer outra substância similar, como a cloroquina ou hidroxicloroquina, sejam eficazes na prevenção ou tratamento de COVID-19.

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 reabriu uma discussão sobre busca de alternativas nas plantas medicinais, porém, esse uso tem que ser feito embasado em pesquisas que demonstrem que as plantas selecionadas são seguras e efetivas nas formas disponibilizadas. Enquanto isso não ocorre, a divulgação de produtos irregulares deve ser evitada e ações de esclarecimento à população devem ser realizadas. A manutenção e a recuperação da saúde também dependem de boas informações que quando são falsas ou duvidosas, contribuem para um tratamento inadequado, por não possuir efeitos terapêuticos e ainda retardam a busca por auxílio médico, o que pode ser fatal em pacientes com a COVID-19.

1 *National Geographic*. Chá de quina vendido no Brasil não combate o coronavírus e pode trazer riscos à saúde. Disponível em: <https://www.nationalgeographicbrasil.com/ciencia/2020/06/cha-de-quina-coronavirus-cloroquina-malaria-hidroxicloroquina-quinina>. Acesso em 01 set 2020.

4. Mitos e realidades

O antigo renovado: *Colchicum autumnale*, fonte da colchicina

Edna M. Kato (USP)

Colchicum autumnale L. (Colchicaceae), planta nativa de “Colchis” (Mar Negro), conhecida como ‘cólchico’, ‘açafão de outono’ e ‘açafão do prado’, não deve ser confundida com o ‘açafão’ utilizado na culinária mundial (*Crocus sativus* L. – Iridaceae) e, embora as duas plantas apresentem semelhança morfológica, diferem sob o aspecto fitoquímico-farmacológico, tanto que, *C. autumnale* é categorizada como planta tóxica a animais como equinos e bovinos, bem como a humanos. Relata-se o uso dessa planta há mais de 1500 anos, como laxante e auxiliar no tratamento de edema nas articulações, mas a substância ativa (colchicina) foi isolada apenas no século XIX. A colchicina (alcaloide), extraída de órgãos subterrâneos e sementes de *C. autumnale*, tem ação anti-inflamatória com indicação para o tratamento de crises de gota em adultos e na febre familiar do Mediterrâneo (FFM), por via oral. Encontra, adicionalmente, emprego como adjuvante em pericardites e em estudos citogenéticos; avaliações de atividade antitumoral mostram progressos. Embora os mecanismos de ação para as atividades atribuídas à colchicina não sejam plenamente definidos, alguns que se destacam são a interferência na organização dos microtúbulos celulares, interferência na atividade de neutrófilos e inibição de formação do inflamassomo. Mas, o uso deve ser previamente avaliado devido à estreita janela terapêutica da colchicina em pacientes com disfunções hepáticas ou insuficiência renal. As interações medicamentosas incluem fármacos metabolizados pelo citocromo P450 (CYP3A4) e a atividade da glicoproteína-P, o que contribuiria para o risco a pacientes polifarmácia. Na busca emergencial por recursos terapêuticos para a COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, dentre os diversos fármacos avaliados, a colchicina tem merecido projeção pelo baixo custo e provável ação adjuvante no tratamento da doença. Assim, *C. autumnale* passa a ser um exemplo de uma planta tóxica, cuja substância ativa encontra indicação atual na gota e FFM, se, demonstrar eficácia e segurança, pode ser reposicionada como adjuvante para o tratamento da COVID-19.

1. Rabbani, A. B. et al. 2020. Colchicine for the treatment of myocardial injury in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—an old drug with new life? **JAMA Netw Open**, v. 3. e2013556.

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

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



5. Curiosidades

A família Solanaceae

Joaquim M. Duarte-Almeida (UFSJ)

Em toda família há alguns parentes que são descritos com os bonzinhos e os maldosos, os engraçados e os mal humorados, entre outras características antagônicas. No reino vegetal não poderia ser diferente. Há casos de algumas famílias que podem ter integrantes com características distintas, o que faz alguns taxonomistas (cientistas que organizam as plantas em grupos afins) se perguntarem: o que pode unir um grupo tão distinto? No caso da família Solanaceae, o grupo é muito coeso e suas características morfológicas e fitoquímicas são similares. No entanto, para a maioria das pessoas fica difícil acreditar que um tomate (*Solanum lycopersicum*) é da mesma família e gênero da batata (*Solanum tuberosum*). Mais um detalhe que não poderia faltar, ambos são nativos da América. Essas iguarias fizeram sucesso no exterior quando da exploração da flora da América e hoje fazem parte de muitos pratos tradicionais de alguns países europeus, como a batata inglesa (Inglaterra) e o molho de tomate da pizza (Itália). Ainda sobre o gênero *Solanum*, podemos mencionar o jiló (*S. gilo*) e a berinjela (*S. melongena*). Outros parentes da batata e do tomate possuem destaques na área alimentar como condimentos, as pimentas – gênero *Capsicum*. Mas toda família tem alguns que não se podem consumir facilmente. É o caso do meimendo (*Hyoscyamus albus*), da beladona (*Atropa belladonna*), do estramônio (*Datura stramonium*), da mandrágora (*Mandragora autumnalis*) e do tabaco (*Nicotiana tabacum*). Essas espécies são ricas em alcaloides tropânicos: hiosciamina, atropina, escopolamina, nicotina. O poder nocivo da nicotina é conhecido por todos atualmente. Já na Idade Média, alguns dos venenos mais utilizados eram feitos com a mandrágora ou beladona ou ainda associação destes, usados para eliminar inimigos e até mesmo integrantes da família para manter o poder ou ficar com a herança. Dessa forma, apesar de fazer parte do mesmo grupo, alguns integrantes podem apresentar características que podem difamar toda a família. E como dizem alguns, família é boa mesmo só no álbum de fotografia.

1. Perpetua, N.C.C.R. et al. 2019. Breve história da toxicologia vegetal: alguns usos das plantas tóxicas ao longo do tempo. **História da Ciência e Ensino**, v. 20. p.248-264.

6. Plan-News

72ª edição de sua Reunião Anual Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC). Com o tema “Ciência, Educação e Desenvolvimento Sustentável para o Século XXI”, será realizada de 1º a 4 de setembro; de 6 a 9 de outubro; de 3 a 6 de novembro; e, finalmente, de 1º a 4 de dezembro de 2020. <https://ra.sbpnet.org.br/>

<http://www.cebrid.com.br>

<http://www.facebook.com/planfavi>

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

