


Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida

Brayan Jonas Mano-Sousa

Revisão: Edna Myiake Kato

Nesta edição:

Editorial.....1

1. Planta em foco

(Chapéu de couro).....2

2. Reações Adversas no Brasil

Produtos ilegais de "maconha"....3

3. Reações Adversas no Exterior

Hipertensão sistêmica.....3

4. Curiosidades

Glicosinolatos e suas funções.....4

5. Mitos e Realidades

Erva de são João e festa ju.....4

Editorial
Cannabis como panaceia

Com a popularização dos produtos derivados da *Cannabis sativa*, surge a preocupação com seu uso como panaceia, muitas vezes com alegações para as quais não há dados completos que respaldem a eficácia e segurança.

A *C. sativa* pode ser utilizada *in natura* ou por meio de derivados, como extratos vegetais ou substâncias isoladas, como o canabidiol (CBD). Esses produtos estão disponíveis de forma caseira, através de autocultivo, ou por associações de pacientes, ou ainda industrializados, seguindo diversos padrões de autorização, muitas vezes por decisão judicial, sem uma avaliação de qualidade.

Para a sustentabilidade desse mercado, as empresas produtoras devem oferecer as melhores garantias baseadas em pesquisa, desenvolvimento e monitoramento dos pacientes. O desenvolvimento do mercado não pode se basear apenas em informações generalizadas. É necessário realizar avaliações para cada produto, uma vez que sua composição varia de acordo com o quimiotipo da espécie utilizada e seu método de obtenção. Adicionalmente, as preocupações com segurança não se limitam aos ativos presentes, mas também a uma variedade de possíveis contaminantes comuns nesses produtos.¹

Ao revisar a literatura científica sobre a eficácia desses produtos, observa-se uma discrepância entre algumas afirmações quase milagrosas sobre eles e a realidade científica. Segundo Bacchi,² há um crescente interesse científico sobre o tema, mas poucos ensaios clínicos de fase 3 e ainda menos estudos confirmatórios suficientes para embasar uma decisão clínica. A maioria dos estudos é exploratória, gerando hipóteses e mapeando

um campo ainda pouco estudado, sem servir como base sólida para a prescrição clínica.

Mesmo considerando as melhores práticas de obtenção desses produtos, há ainda os riscos já mapeados de seu uso, como o CBD, que pode inibir o metabolismo hepático de outras drogas ou causar problemas reprodutivos.³ Portanto, são necessários mais estudos para clarificar a segurança desses produtos.

Atualmente, apenas um medicamento registrado no Brasil contém derivados de *C. sativa*, devido à falta de estudos de segurança e eficácia. A categoria de Produtos de *Cannabis* foi criada para disponibilizar produtos de qualidade, com requisitos de segurança observados, enquanto os estudos completos são concluídos. Considerando as incertezas ainda existentes com a *Cannabis*, o ideal é buscar estes produtos regularizados. Adicionalmente, é crucial uma avaliação médica responsável antes de seu uso, com prescrição baseada em evidências que demonstrem que o benefício pode superar o risco para o paciente.

1. Sarma, N.D.J. 2020. *Cannabis* Inflorescence for Medical Purposes: USP Considerations for Quality Attributes. **J. Nat. Prod.**, v. 83, p. 1334-1351.

2. Bacchi, A. 2022. *Cannabis* medicinal, muita briga, pouca evidência. Disponível em: <https://revistaquestaodeciencia.com.br/artigo/2022/10/22/cannabis-medicinal-muita-briga-pouca-evidencia>. Acesso em 07 março 2023.

3. Bergamaschi, M.M. 2011. Safety and Side Effects of Cannabidiol, a *Cannabis sativa* Constituent. **Curr. Drug Saf.**, v. 6, p. 237-249.

Esse editorial foi escrito por Ana Cecília Carvalho e Julino Soares, membros do corpo editorial do Planfavi.

Plan-News

Anote na sua agenda:

XXXVII Reunião Anual da FeSBE.

27 a 30 de agosto de 2023.

Búzios/RJ – Brasil.

<http://www2.fesbe.org.br/xxxvii-reuniao-anual-da-fesbe>
55th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics.

25 a 28 de setembro de 2023.

Foz do Iguaçu/PR

<http://congresso.sbfe.org.br>
11º Simpósio Brasileiro de Óleos Essenciais.

08 a 10 de novembro de 2023

Instituto Agrônomo – Campinas

<http://www.sboe.net.br/>

1. Planta em Foco (Chapéu de couro)

Echinodorus macrophyllus (Kunth) Micheli
(Alismataceae)

Giuseppina Negri
Daniel P. Demarque

Este gênero é encontrado do norte dos EUA até o sul da Argentina, com cerca de 45 espécies. Apenas duas são usadas na medicina popular, *E. macrophyllus* e *E. grandiflorus* (Cham. & Schltl.) Micheli, ambos conhecidos no Brasil como 'chapéu de couro'. São encontradas em ambiente de brejo, e por esta razão, estão sujeitas às alterações climáticas, até mesmo, extintas em locais de ocorrência normal.



Partes usadas: Folhas e, excepcionalmente, o rizoma.

Uso popular: Os extratos das folhas, preparados por infusão ou decocção, são utilizados como diurético, anti-hipertensivo e para o tratamento de infecções, doenças respiratórias e condições inflamatórias agudas e crônicas.

Fitoquímica

Foram detectados diterpenos clerodânicos, cembrânicos e labdânicos, alcaloides, glicosídeos, óleos essenciais, saponinas, polifenóis, flavonoides, derivados do ácido *o*-hidroxicinâmico, esteroides, ácidos graxos, arilpropanoides simples e ácido *trans*-aconítico. Os compostos majoritários do óleo essencial são dilapiol, 2-tridecanona e óxido de cariofileno.

Farmacologia

Estudos *in vitro* e *in vivo* comprovaram os efeitos anti-inflamatórios e diuréticos moderados, atribuídos aos fenóis presentes na planta. Os diterpenos atuam no sistema cardiovascular, como relaxantes da musculatura lisa. O extrato etanólico das folhas mostrou atividade anti-inflamatória, inibindo o edema da pata induzido por carragenina e por dextrana em ratos e reduzindo a migração de leucócitos e do volume de exsudado. Em modelos *in vitro* e *in vivo*, respectivamente, o extrato reduziu a migração de neutrófilos e a liberação de leucotrieno B₄. Efeitos imunossupressores das folhas de *E. macrophyllus* no tratamento de artrite

reumatoide foram encontrados, ligados a uma ação autoimune associada aos macrófagos (células B e T) e à produção de óxido nítrico. O extrato hexânico mostrou diferentes respostas nociceptivas em modelos produzidos por um estímulo químico, térmico ou tóxico.

Reações adversas

O extrato aquoso das folhas, quando utilizado em superdosagem ou em tratamentos prolongados, pode causar diarreia. O uso descontrolado (220mg/kg) e por longo prazo do extrato aumenta o risco de desenvolvimento de doenças degenerativas, devido a sua atividade genotóxica comprovada. A dose de 23 mg/kg, equivalente à dose diária recomendada para humanos, não revelou nenhum efeito genotóxico.

Referências

1. Marques AM; et al. 2017. *Echinodorus grandiflorus*: Ethnobotanical, phytochemical and pharmacological overview of a medicinal plant used in Brazil. **Food Chem. Toxicol.**, v. 109, p. 1032-1047.
2. Da Costa Lopes L; et al. 2000. Toxicological evaluation by *in vitro* and *in vivo* assays of an aqueous extract prepared from *Echinodorus macrophyllus* leaves. **Toxicol Lett.**, v. 116, p. 189-98.

Resumo dos Estudos

a. Propriedades antinociceptivas

O extrato aquoso das folhas mostrou efeito analgésico significativo em animais, mediado por mecanismos periféricos e centrais, sendo considerado potencialmente antinociceptivo.

Fernandes DC; et al. 2021. *Echinodorus macrophyllus* fraction with a high level of flavonoid inhibits peripheral and central mechanisms of nociception. **J Tradit Complement Med.**; v. 12, p. 123-130.

b. Tratamento de doenças inflamatórias

Os derivados de hidroxicinamoíla estão relacionados aos mecanismos anti-inflamatórios, diminuindo os níveis de TNF- α , IL-1 β , CKCL1/KC, LTB₄ e PGE₂ no exsudato. Esses resultados explicam a redução da vasodilatação, eritema e migração de neutrófilos para o modelo de bolsa de ar, confirmando o potencial anti-inflamatório dessa planta.

Silva GPD; et al. 2022. *Echinodorus macrophyllus*: Hydroxycinnamoyl derivatives reduces neutrophil migration through modulation of cytokines, chemokines, and prostaglandin in the air-pouch model. **J Ethnopharmacol.**; v. 284, p. 114757

2. Reações Adversas no Brasil

Atenção aos produtos ilegais de “maconha” para fins terapêuticos

Julino A. R. Soares Neto
Ana Cecília B. Carvalho

Com a crescente popularização do uso medicinal da *Cannabis sativa*, surgem denúncias de venda de produtos não registrados, adulterados ou falsificados.

Recentemente, o portal G1 publicou uma reportagem¹ sobre uma operação da polícia do Paraná que cumpriu dois mandados de busca e apreensão contra suspeitos que mantinham um *site* para a venda de “óleos medicinais” com “substâncias ligadas à maconha”. Esses produtos estavam sendo indicados para crianças autistas ou com epilepsia. Além disso, em 2019, a plataforma digital Sechat publicou uma reportagem² sobre pacientes que denunciaram golpes com falsos óleos de *C. sativa* vendidos na internet. Segundo a reportagem, os pacientes estavam pagando caro por produtos que continham apenas óleo de cozinha.

Recentemente, a agência sanitária dos Estados Unidos, a FDA³, informou que muitos produtos que anunciavam conter CBD não continham os níveis anunciados. Uma lista de produtos pode ser importada para uso individual no Brasil, conforme disposto na RDC 660/2022, porém, conforme disposto nesta lista: “os produtos aqui listados são produtos sem registro na Anvisa e que não tiveram sua eficácia, qualidade ou segurança avaliada pela Agência. Sua importação foi autorizada de forma excepcional”.

Deste modo, considerando-se os problemas já observados, o ideal é que sejam priorizados produtos que tenham sido avaliados quanto à sua qualidade e segurança, como os produtos de *Cannabis* e medicamentos registrados, e apenas com acompanhamento médico adequado que verifique que o produto obtido da espécie seria a melhor opção para o paciente.

1. G1. Operação mira suspeitos de produzir e vender medicamentos falsos com substâncias ligadas à maconha em Curitiba. Recuperado de <https://g1.globo.com/pr/parana/noticia/2023/05/30/operacao-mira-suspeitos-de-produzir-e-vender-medicamentos-falsos-com-substancias-ligadas-a-maconha-em-curitiba.ghtml>

2. Sechat. (s.d.). Pacientes denunciam golpes com falsos óleos de cannabis na internet. Recuperado de <https://sechat.com.br/pacientes-denunciam-golpes-com-falsos-oleos-de-cannabis-na-internet/>

3. U.S. Food and Drug Administration. (s.d.). Warning Letters and Test Results for Cannabidiol-Related Products. Recuperado de <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/warning-letters-and-test-results-cannabidiol-related-products>

4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2021). Nota Técnica 39/2021 - Produtos *Cannabis*. Recuperado de <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/controlados/nota-tecnica-39-de-2021-produtos-cannabis>

3. Reações Adversas no Exterior

Hipertensão sistêmica induzida por *Harpagophytum procumbens*

Ricardo Tabach
Brayan Jonas Mano-Sousa

Nos últimos anos, tem sido amplamente documentado que a ingestão prolongada de substâncias vasopressoras e/ou retentoras de sódio (como contraceptivos orais, carbenoxolona, anti-inflamatórios não esteroidais e glicocorticoides) podem induzir a hipertensão em pacientes normotensos e aumentar a pressão arterial (PA) em pacientes hipertensos tratados. O artigo de Cuspidi *et al.*¹ relata um desses casos.

Paciente do sexo feminino, 62 anos, sem histórico clínico ou quadros de hipertensão, procurou atendimento médico com queixas de cefaleia e tontura nos últimos dois dias. Na anamnese, a PA era de 175/100 mmHg e a frequência cardíaca foi de 75 bpm. Ao exame físico, não apresentava outras anormalidades além de sopro sistólico médio discreto no segundo espaço intercostal direito. A paciente relatou o uso de duas cápsulas de *Harpagophytum procumbens* (250 mg), conhecida como garra do diabo, nas duas últimas semanas. Essa espécie é usada como agente anti-inflamatório e analgésico para osteoartrite das mãos. O diagnóstico foi hipertensão arterial sistêmica, grau 2, devido a autoadministração desse medicamento.

Após a interrupção do fitoterápico, a PA da paciente se normalizou tanto nas medições no consultório quanto na monitorização ambulatorial. Não foram encontrados sinais de dano subclínico nos órgãos-alvo da hipertensão, como microalbuminúria, hipertrofia ventricular esquerda ao eletrocardiograma ou ecocardiograma, e a paciente permaneceu normotensa durante o acompanhamento de seis meses.

H. procumbens contém um glicosídeo iridoide, chamado harpagosídeo, que tem atividade anti-inflamatória. O mecanismo pelo qual o *H. procumbens* induziu hipertensão nesse caso não foi completamente elucidado, mas acredita-se que a inibição persistente da síntese de prostaglandinas endógenas pode ter contribuído para este quadro.

Portanto, observa-se a necessidade de mais dados de segurança sobre produtos naturais, bem como pesquisas clínicas e vigilância nessa área, a fim de limitar a ocorrência de efeitos adversos graves relacionados à automedicação. Também destaca-se a importância de obter informações sobre os riscos relacionados à automedicação de produtos à base de plantas.

1. Cuspidi, C.; *et al.*. 2015. Systemic Hypertension Induced by *Harpagophytum procumbens* (devil's claw): A Case Report. **J. Clin Hypertension**, v. 17, n. 11, p.908-910.

Glicosinolatos e suas funções

Joaquim Maurício Duarte Almeida

Glicosinolatos (GSL) são substâncias de um grupo seletivo de plantas que conferem aroma e sabor característico, devido à presença de enxofre. Plantas da família Brassicaceae, também conhecidas como brássicas, possuem esse composto ativo. São exemplos dessa família: agrião, brócolis, couve, couve-flor, mostarda, nabo, rabanete, repolho e rúcula.

As brássicas quando cozidas em água podem perder até 90% dos GSL. Quando fragmentadas, liberam a enzima mirosinase que converte os GSL em outros compostos, como o isotiocianato, por exemplo. No entanto, muita gente prefere preparar esses vegetais cozidos no vapor, e os estudos mostram que não há grandes perdas nos teores de GSL nesse tipo de preparação.¹

Tanto os GSL quanto os isotiocianatos possuem diversas atividades. Algumas publicações com testes em animais mostraram atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Também foram observadas atividades sobre a neuroinflamação e em modelos *in silico* e *in vitro* com doenças neurodegenerativas tanto com os GSL quanto dos seus metabólitos¹. Há ainda muita expectativa de que possam atuar prevenindo o câncer, alvo de algumas pesquisas clínicas, mas ainda não conclusivas. No entanto, o foco da maioria dos estudos recentes está sobre as suas atividades como defensivo agrícola. Foram descobertas atividades sobre diversas bactérias, fungos e até herbívoros, e por isso, é ambicionado como insumo para algumas das grandes empresas químicas ligadas ao agronegócio.²

Referência

1. Azlan, U.K.; et al. 2023. An insight into the neuroprotective and anti-neuroinflammatory effects and mechanisms of *Moringa oleifera*. **Front. Pharmacol.**, v.13, p. 1-18.
2. Bayer Seminis. Benefícios dos Glucosinolatos (ou glicosinolatos) nos brócolis. Disponível em 03/06/2023. <<https://encurtador.com.br/losTY>>.

BOLETIM PLANFAVI
SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS
Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas
Rua Marselhesa, 572. 04023-061 – São Paulo – SP
(11) 5579-7725

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

A planta brasileira ornamental em festividades juninas mostra potencial terapêutico

Edna M. Kato

As festas juninas têm origem na tradição agrícola e foram introduzidas no Brasil pelos colonizadores. Elas são conhecidas como celebrações a Santo Antônio, São João Batista e São Pedro. A trepadeira nativa do país, *Pyrostegia venusta*, conhecida como flor de São João, com floração laranja exuberante no mês de junho, é empregada na ornamentação nessas festividades. Na noite de São João, sob influência africana, há o costume de banhos com mistura de plantas, incluindo a erva de São João, para abrir caminhos promovendo prosperidade. Em Corumbá (MS), o banho de São João foi registrado como Patrimônio Imaterial pelo IPHAN em 2020.

O néctar de *P. venusta* é aproveitado por aves e, na medicina popular, suas folhas, flores e caules são usados no tratamento de manchas brancas no corpo, como tônico e antidiarreico, mas há relatos de toxicidade a bovinos. O vitiligo afeta cerca de 1% da população mundial e 0,5% no Brasil, mas não há medicamento fitoterápico específico aprovado no país.¹ Há milênios, a fitoterapia associada ao uso de extratos vegetais tem sido aplicada para atenuar as manchas brancas.² Terpenoides e flavonoides foram identificados nos seus órgãos aéreos, além de alantoína nas raízes.³

Experimentos em culturas de células e modelos animais sugerem que os extratos de *P. venusta* possuem potencial no tratamento de vitiligo,⁴ atividade antimicrobiana e antitumoral⁵, faltando avaliação dos efeitos em humanos para torná-lo efetivo candidato a medicamento.

1. Dellatorre, G.; et al. 2020. Consenso sobre tratamento do vitiligo. **An. Bras. Dermatol.**, v. 95, p. 70-82.
2. Zubair, R. et al. 2020. Phototherapy for Vitiligo. **Dermatol. Clin.** v.38, p. 55-62.
3. Ferreira, D.T.; et al. 2000. Constituintes químicos das raízes de *Pyrostegia venusta* e considerações sobre a sua importância medicinal. **Quim Nova**, v. 23, p. 42-46.
4. Moreira, C.G.; et al. 2015. Pre-clinical evidences of *Pyrostegia venusta* in the treatment of vitiligo. **J. Ethnopharmacol.**, v. 168, p. 315-325.
5. Bhat, M.P.; et al. 2023. Characterization, antimicrobial activity and anticancer activity of *Pyrostegia venusta* leaf extract-synthesized silver nanoparticles against COS-7 cell line. **Appl. Nanosci.** (Switzerland), v.13, p. 2303 – 2314.