



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	
(Alcachofra).....	2
2. Reações Adversas no Brasil	
Cuidados com interações.....	3
3. Reações Adversas no Exterior	
Overdose de varfarina.....	3
4. Curiosidades	
Citronela repelente.....	4
5. Mitos e Realidades	
As três ervas da Bruxaria.....	4

Plan-News

Anote na sua agenda:

6ª Edição da Conferência Internacional sobre Medicina Tradicional, Etnomedicina e Terapias Naturais (TRADITIONAL MED 2024)

20 a 22 de junho de 2024 (on-line)

Paris, França

<https://traditionalmedicineconferenc.e.com>

72º Congresso Internacional e Reunião Anual da Sociedade para Pesquisa de Plantas Medicinais e Produtos Naturais (GA)

13 a 17 de julho de 2024.

Cracóvia, Polônia.

<https://ga-online.org/events/#krakow>

Conferência Internacional sobre Medicina Tradicional e Alternativa)

12 a 14 de agosto de 2024

Milão, Itália

<https://10times.com/e12k-kdfd-0k09>

Editorial

Coleções de Plantas e aspectos de sua importância no desenvolvimento de fitoterápicos

É preciso ter repetibilidade nos resultados de uma pesquisa para que estes resultados possam ser generalizados. Por sua vez, para que os resultados se repitam, é preciso manter as mesmas condições experimentais. Fazem parte das condições experimentais as amostras que são submetidas à pesquisa. Portanto, nas diversas etapas que se sucedem nas pesquisas conduzidas com uma planta medicinal, é preciso que as amostras utilizadas sejam padronizadas. Amostras de plantas provenientes de uma coleção têm grande valor na pesquisa, pois manterão o mesmo padrão. Isto ocorre porque em uma coleção de plantas é possível fixar os quatro fatores que influenciam o padrão de uma matéria prima vegetal: a genética do indivíduo, o ambiente onde as plantas crescem, o estágio fenológico da planta no momento da colheita e os procedimentos pós-colheita.

Os três últimos fatores são intuitivos para quem busca amostras padronizadas de plantas, porém o aspecto genético e as transformações pelas quais passa uma espécie em coleção são geralmente pouco compreendidos. Didaticamente, coleções de plantas são formadas por espécies perenes e espécies anuais. No caso das espécies perenes, as plantas que estão na coleção se adaptaram ao local e são sempre as mesmas. No caso das espécies anuais alógamas (que se cruzam), com o passar das gerações, em consequência da deriva genética (apenas algumas sementes, das milhares produzidas, serão plantadas) e da endogamia (cruzamento entre plantas aparentadas), as plantas em coleção estreitarão sua base genética, e atingirão a homozigose (os seus genes serão homozigotos: AA, BB, cc, dd...), não havendo mais variação genética. As plantas serão geneticamente iguais mesmo nas próximas gerações. Se a espécie anual for autógama (a planta se cruza com ela mesma),

a população já estará naturalmente em homozigose.

As amostras de plantas provenientes de coleções são importantes para as pesquisas químicas, farmacológicas e clínicas, pois o padrão químico destas plantas é único e constante, uma vez que são fruto da interação entre o seu código genético e o ambiente da coleção. Ao olhar um cromatograma, ao quantificar determinada molécula ou ao avaliar resultados farmacológicos, o pesquisador está diante do resultado da interação da planta com o ambiente onde ela se desenvolveu, ou seja, ele está diante de um fenótipo. Como resultado da interação genética x ambiente, a planta, estando em uma coleção, fornecerá a droga vegetal sempre com o mesmo fenótipo, ou seja, com as mesmas características, com o mesmo padrão. Isto ocorre porque o metabolismo secundário dos vegetais, responsável pela produção dos princípios ativos, é regido pelo código genético de cada indivíduo. Por sua vez, o código genético é ativado e desativado pelas condições ambientais de onde as plantas cresceram. Como o avanço das pesquisas nas áreas química, farmacológica e clínica depende da repetibilidade dos seus resultados, uma droga vegetal padronizada é a chave para o sucesso destas pesquisas, pois a repetibilidade necessária para a generalização de uma conclusão científica só é alcançada quando se emprega o mesmo material e método.

Esse editorial foi escrito, a convite, pelo Prof. Dr. Ilio Montanari Jr, pesquisador do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da Universidade Estadual de Campinas (CPQBA -UNICAMP)

1. Planta em Foco (Alcachofra)

Cynara cardunculus L. (Asteraceae)

Giuseppina Negri
Edna M. Kato

Cynara cardunculus L. é o nome botânico aceito na atualidade para a alcachofra, passando *C. scolymus* à condição de sinônimo.¹ As folhas são usadas na medicina tradicional e estão descritas na Farmacopeia Brasileira. Esta planta herbácea, que pode alcançar até 2 m., é oriunda do Mediterrâneo e cultivada no mundo, devido ao receptáculo carnoso das inflorescências imaturas apreciadas na gastronomia.^{1,2}



Partes usadas: As folhas secas são empregadas em preparações fitoterápicas.

Uso popular: As folhas secas tem uso empírico desde a antiguidade na Europa e parte da África principalmente no tratamento de distúrbios dispépticos,⁴ que podem ser mediados pela atividade colerética.^{1,2}

Fitoquímica

Aos ácidos monocateoilquínico e dicaféoilquínico, flavonoides e lactona sesquiterpênica tem-se relacionado as suas atividades biológicas (alívio dos sintomas de dispepsia funcional e de hipercolesterolemia leve a moderada)⁵. Fitoterápicos padronizados preparados com suas folhas, contendo 24 a 48 mg de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico (dose diária) constam na RENAME.

Farmacologia

O Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (2021) traz indicações terapêuticas (uso tradicional) da alcachofra que encontram apoio em publicações³ e em diversos estudos (*in vitro*, em animais e/ou em humanos) empregando extratos brutos e/ou purificados de folhas de alcachofra. Em estudo duplo-cego e randomizado com 244 pacientes com dispepsia funcional (129 tratados com fitoterápico e 115 com placebo) verificou-se melhora significativa no alívio dos sintomas da doença naqueles que receberam o fitoterápico.⁴

Reações adversas

Embora não se encontrem valores numéricos, relatam-se casos de alergias, flatulência, diarreia com espasmos e náusea. Preparações farmacêuticas contendo alcachofra são contraindicadas em pacientes portadores

de cálculos biliares, com obstrução de dutos biliares ou hepatopatias. Gestantes, lactentes e crianças, por falta de estudos clínicos comprovando segurança de uso não devem fazer uso desse fitoterápico.³ Pacientes com cardiopatias e hipertensos ingerindo diuréticos devem ter acompanhamento médico ao fazer uso de fitoterápico contendo alcachofra devido à possibilidade de potencialização de efeitos.

Referências

1. Gutiérrez, D.G.; Kilipper, J.T. *Cynara in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB596240>>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Anvisa. Instrução Normativa nº 02 de 13 de maio de 2014 publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”.
3. EMA. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Cynara scolymus* L., folium. London: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2018.
4. Holtmann, G. 2003. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*, v. 18, p. 1099-1105.

Resumo dos Estudos

a. Efeitos da alcachofra em enzimas hepáticas

Uma revisão sistemática e meta-análise avaliaram os efeitos da alcachofra em enzimas hepáticas. A análise de 8 ensaios clínicos mostrou que a suplementação com alcachofra reduziu significativamente a concentração de aspartato aminotransferase (AST) e alanina transaminase (ALT), em pacientes com esteatose hepática.

Moradi S, et al. 2021. The effects of *Cynara scolymus* L. supplementation on liver enzymes: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.*, v. 75, p. e14726.

b. Efeito neuroprotetor na doença de Alzheimer

O impacto socioeconômico da doença de Alzheimer (DA) leva à procura de novos neuroprotetores eficazes e seguros. O potencial anti-Alzheimer do extrato de brácteas de alcachofra e extrato incorporado em nanopartículas lipídicas, avaliado *in vivo* em camundongos com DA induzido por estreptozotocina, mostraram melhora nas funções cognitivas e redução significativa dos níveis de biomarcadores inflamatórios.

El-Nashar, H.A.S. et al. 2022. Neuroprotective Effect of Artichoke-Based Nanoformulation in Sporadic Alzheimer’s Disease Mouse Model: Focus on Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Amyloidogenic Pathways. *Pharmaceuticals*, v. 15, 1202.

2. Reações Adversas no Brasil

Cuidados com interações entre plantas medicinais, fitoterápicos e outros medicamentos

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

Os problemas decorrentes do uso de plantas medicinais e fitoterápicos podem estar relacionados a diversas fontes, como a má qualidade do produto selecionado, uso de espécies equivocadas, erros de posologia e interações com o uso de outros medicamentos, sejam eles sintéticos ou biológicos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), preocupada com relatos internacionais recebidos, publicou um guia específico sobre "Principais questões técnicas dos fitoterápicos com referência à interação com outros medicamentos". Este guia aborda o aumento do uso concomitante entre fitoterápicos e outros medicamentos, o que pode resultar em falha terapêutica ou eventos adversos durante o tratamento, além da ausência de um sistema padrão para a predição e avaliação dessas interações.¹

Informações sobre problemas decorrentes dessas interações estão disponíveis para um pequeno número de plantas, essencialmente estrangeiras, conforme discutido no Guia da OMS, que apresenta um quadro resumido sobre interações conhecidas em plantas bem documentadas.

Informações sobre plantas nacionais estão em estágios iniciais de elaboração, havendo dados disponíveis para algumas espécies, como *Erythrina mulungu*, *Cordia verbenacea*, *Solanum paniculatum* e *Lippia sidoides*.² Dessa forma, é crucial que profissionais prescritores realizem uma avaliação detalhada dos demais medicamentos já utilizados pelo paciente antes da adição do fitoterápico. Também é fundamental que novos estudos sejam conduzidos, abrangendo outras espécies, e que possíveis reações adversas decorrentes desse uso conjunto sejam relatadas pelos canais oficiais. Isso contribuirá para a construção de uma base de dados sólida, orientando tanto os prescritores quanto a população usuária

1. OMS. Principais questões técnicas dos fitoterápicos com referência a interação com outros medicamentos (Guia). Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240019140>.

2. Mazzari, A.L.D.A.; et al. 2023. *In vitro* Effects of Four Native Brazilian Medicinal Plants in CYP3A4 mRNA Gene Expression, Glutathione Levels, and P-Glycoprotein Activity. *Frontiers in Pharmacology*. **Front Pharmacol**, v. 13, n. 1, p. 265.

3. Reações Adversas no Exterior

Overdose de varfarina em paciente oncológico

Ricardo Tabach
Brayan Jonas Mano-Sousa

O estudo realizado por Moussouni *et al.*¹ aborda o uso do visco (*Viscum album*) na medicina complementar para tratamentos oncológicos. Muitos pacientes não informam aos seus oncologistas sobre a utilização deste fitoterápico, o que pode ser responsável por interações medicamentosas inesperadas.

Trata-se de um caso com paciente idoso, com idade acima de 75 anos, em tratamento inicial com nab-paclitaxel e gemcitabina para adenocarcinoma pancreático metastático (dia 0). Ele também fazia uso de varfarina para fibrilação atrial.

Após o 3º dia, o paciente relatou tontura e melena. No quinto dia, os exames revelaram anemia com hemoglobina de 5,1 g/dL e um índice internacional normalizado de 7,3, indicando overdose de antagonista da vitamina K (AVK). A varfarina foi interrompida e o paciente recebeu transfusões e suplementação de vitamina K. O diagnóstico final foi de síndrome anêmica devido a sangramento gastrointestinal por overdose de AVK.

Inicialmente, suspeitou-se de interação medicamentosa entre quimioterápicos e varfarina. Entretanto, durante a entrevista com o paciente, descobriu-se que ele se automedicou com extratos de visco (10 mg nos dois primeiros dias) por via subcutânea. O nab-paclitaxel pode deslocar a varfarina de seus sítios de ligação à albumina e aumentar a sua concentração livre e ativa. A varfarina é metabolizada predominantemente no fígado pelas isoformas 1A2, 2C9 e 3A4 do citocromo P450 (CYP). Um inibidor desses citocromos impede a degradação da varfarina em metabólitos inativos, levando ao seu acúmulo. O nab-paclitaxel e a gemcitabina não atuam nessas isoformas do CYP. O *V. album* é um inibidor do citocromo P450 3A4, o que provavelmente resultou no aumento da exposição à varfarina. Assim, existem duas hipóteses farmacocinéticas que podem explicar a overdose de varfarina: o deslocamento da varfarina de seus sítios de ligação à albumina ou a inibição do CYP3A4 pelo visco.

1. Moussouni, M.; et al.. 2023. Drug Interactions Causing Warfarin Overdose in a Patient with Pancreatic Cancer: A Case Report.. **Chemotherapy**, v. 68, n. 2, p.111-114.

4. Curiosidades

Citronela repelente

Joaquim Maurício Duarte Almeida

Os óleos essenciais têm diversas aplicações, inclusive como repelente de insetos. As doenças transmitidas por mosquitos afetam milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano, e o uso de repelente de insetos aplicado topicamente é uma prática de saúde preventiva economicamente viável. Uma das plantas mais conhecidas e utilizadas para este fim é a citronela (*Cymbopogon nardus* (L.)), mesmo antes da descoberta dos repelentes sintéticos, como o DEET (N,N-Dietil-m-toluamida).

O óleo essencial desta planta tem como principais constituintes os terpenos geraniol, citronelal e citronelol. Esses terpenos bloqueiam as vias neurais e, portanto, perturbam os movimentos e o metabolismo dos insetos. O óleo, na concentração de 10%, mostrou 100% de eficácia contra *Anopheles dirusa* e *Culex quinquefasciatus* e 97% dos *Aedes aegypti*. O mecanismo de ação da citronela contra insetos não foi considerado tóxico para humanos e plantas,¹ no entanto não é recomendado para uso interno.

As formulações contendo óleo de citronela proporcionam maior e mais longa proteção contra *A. aegypti* quando comparadas a soluções alcoólicas. As formulações microencapsuladas repeliram os mosquitos durante quase 21 dias, enquanto aquela que continha álcool repeliu os mosquitos durante 5 dias. O óleo essencial de citronela foi citado em um terço de todas as patentes como repelente biológico de insetos.¹

Uma formulação simulando um repelente tópico com carreador lipídico nanoestruturado (NLC) apresentou longa duração de eficácia na pele e bom perfil de segurança baseado na minimização da penetração cutânea. No teste de eficácia *in vivo* realizado com o mosquito *A. aegypti*, a formulação com NLC proporcionou maior ação repelente em comparação ao óleo livre em emulsão óleo-em-água. Os nanocarreadores desenvolvidos com óleo de citronela foram estáveis e proporcionavam maior eficácia repelente de mosquitos com penetração mínima na pele ao longo de 24 horas.

Referências

1. Higushi, M.; et al. 2023. Development of a Nanotechnology Matrix-Based Citronella Oil Insect Repellent to Obtain a Prolonged Effect and Evaluation of the Safety and Efficacy. *Life*, v.13, p.141.

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS

Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas

Rua Marselhesa, 557. 04020-060 – São Paulo – SP

(11) 5081-2120

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

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

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

5. Mitos e Realidades

As três ervas da bruxaria (Parte I)

Brayan Jonas Mano-Sousa

Ricardo Tabach

Durante o Renascimento na Europa, os cultos praticados pelas feiticeiras e magos envolviam o uso de três plantas da família Solanaceae, incluindo a beladona (*Atropa belladonna*), fonte de alcaloides tropânicos com fortes ações farmacológicas. Associados à bruxaria, esses alcaloides induziam efeitos alucinógenos, resultando em embriaguez, seguida de sono profundo e amnésia, além de delírios e sensação de levitação, fato que supostamente explicaria as narrativas sobre as viagens fantasiosas das bruxas.

Essas plantas eram usadas para profecias e unguentos ("fórmula de voo"), que as bruxas aplicavam em partes específicas do corpo, como áreas mais peludas, e nos cabos das vassouras, usadas como supostos instrumentos de voo. O contato mucoso, especialmente vaginal e anal, facilitava a absorção dos alcaloides tropânicos, como a atropina, explicando os efeitos alucinógenos e a sensação de voo.

No caso da atropina, ela foi isolada pela primeira vez em 1831 da *A. belladonna* pelo químico alemão Mein, e recebeu o nome do gênero *Atropa*, em referência a Átropos, uma das três parcas da mitologia grega. Átropos representava a inflexibilidade, responsável por cortar o fio da vida. O nome "belladonna" originou-se do hábito das mulheres italianas da Idade Média, que aplicavam o suco das bagas pretas da planta nos olhos para dilatar as pupilas, um símbolo de beleza na época. Na mitologia grega, as mênades, com "olhos de fogo", se entregavam aos adoradores do deus Dionísio (Baco na mitologia romana) para depois despedaçá-los e comê-los.

Este relato continua no próximo boletim

1. Martinez, S.; et al. 2009. Alucinógenos naturais: um voo da Europa Medieval ao Brasil. *Quim Nova*, v. 32, p. 2501-2507, 2009.

2. Martinez, S; et al. 2016. Beladona, Meimendro e Mandrágora: As 3 Ervas das Bruxas da Idade Média, *iflora* v. 22, n. 07, 2016.

