

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas
Departamento de Medicina Preventiva – Unifesp
www.cebrid.epm.br / planfavi-cebrid.webnode.com/
E-mail: cebrid.unifesp@gmail.com

Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Colaboradores: Ana Cecília B. Carvalho (Anvisa),
Juliana Mourão Ravasi, Julino A. R. Soares Neto.

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

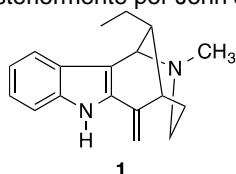
Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Editorial

Uleína: uma pequena molécula com grande potencial

Uleína ou dasicarpidana (1-metileno-(16-etil-15-metil-11-metileno-9,15-diazatetraciclo[10.3.1.02,10.03,8]hexadeca-2(10),3,5,7-tetraeno) (**1**), é um alcaloide indólico de fórmula molecular $C_{18}H_{22}N_2$, e massa de 266.381 Da.

Foi isolada pela primeira vez de *Aspidosperma ulei* Markgr., Apocynaceae, em 1957 e sua estrutura foi descrita pela primeira vez em 1959, com base em seu espectro de RMN. Seu esqueleto químico despertou um grande interesse a gerações de pesquisadores por não apresentar a ponte da triptamina, sempre presente nos alcaloides indólicos conhecidos até então. A primeira síntese estereosseletiva foi realizada em 1971. Quanto à sua biossíntese, as primeiras hipóteses foram formuladas por Wenkert em 1962, e algumas informações foram acrescentadas posteriormente por John Joule, em 1965.



Uleína já foi isolada da casca de raiz ou de caule de várias espécies de *Aspidosperma*, e das cascas de caule de *Himathanthus lancifolius*, Apocynaceae, conhecida por agoniada.

Apesar de ter sido isolada na década de 1950, o primeiro estudo sobre suas propriedades biológicas foi em 2004, a partir de uma fração rica em alcaloides das cascas de *H. lancifolius*, sendo a uleína o constituinte principal. Foi seguido por outros estudos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* das propriedades de frações ricas em alcaloides ou de extratos enriquecidos em uleína, e da própria uleína isolada. Diversas propriedades foram descritas para este alcaloide, tais como antimalárico, antimicrobiano, anti-inflamatória, imunomodulatória, pró-erétil e inibidor da acetilcolinesterase. Há também relatos sobre ação na adesão celular, na capacidade de resposta dos músculos lisos, na produção de óxido nítrico, no sistema imune, e como agente para o tratamento da doença de Alzheimer.

Baseados no amplo espectro de atividades deste alcaloide, uma empresa belga desenvolveu um suplemento alimentar (*Para Pau Aspido®*) com um extrato purificado de *Aspidosperma subincanum* rico em uleína. Um estudo preliminar em pacientes HIV positivos realizado em Burundi¹ com este suplemento mostrou que todos os pacientes, independentemente da gravidade da doença no início do período de estudo, recuperaram e ganharam peso, além de terem um aumento na contagem de linfócitos. Com base nestes resultados, a Parabolic Biologicals apresentou uma patente sobre o "uso de uleína no tratamento ou prevenção da AIDS", em 2015.

Recentemente, após demonstrar a capacidade inibidora da acetilcolinesterase da uleína, Seidl e colaboradores demonstraram a sua capacidade em desacelerar, ou mesmo inibir, o desenvolvimento da doença de Alzheimer.² Embora diversas moléculas derivadas de plantas tenham sido testadas em atividades semelhantes, os resultados apresentados para uleína são mais relevantes uma vez que apenas nicotina e melatonina foram relatados como afetando diretamente a agregação do peptídeo Aβ. Além disso, o seu baixo peso molecular lhe permite atravessar a barreira hematoencefálica.

É possível que este produto natural seja capaz de interferir em alvos múltiplos envolvidos na cascata neurodegenerativa da Doença de Alzheimer e possa ser um excelente protótipo para novas drogas com capacidade terapêutica para o tratamento desta enfermidade, e outras como a AIDS.

Referências

1. Maes, D., Maes, R., 2015. Rev. Bras. Farmacogn. 25(1), 42-46.
2. Seidl, C. et al. 2017. Curr. Alzheimer Res. 14(3), 317-326.

Esse editorial foi escrito, a convite, pelo Professor Cid Aimeré M. Santos, Prof Titular da UFPR e editor da Revista Brasileira de Farmacognosia.

1. Planta em Foco

Ilex paraguariensis A.St.-Hil.- Aquifoliaceae

A erva-mate ou mate, planta de porte arbóreo, nativa da região subtropical da América do Sul, ocorre no Brasil, Argentina, Paraguai e Uruguai. Suas folhas são simples, alternas, brancas ou amareladas. É consumida, há séculos, na forma de chá ou na composição de diferentes bebidas regionais como tereré e chimarrão. A palavra "mate" deriva do termo quéchua *mati*, que designa o recipiente onde é bebido o chimarrão.



Sinonímia *Ilex domestica* Reissek, *Ilex mate* A.St-Hil.

Usos populares: no tratamento de irritações na pele, resfriados, inflamações nasais, sinusite, má digestão, diarreia, insônia, ansiedade, nervosismo e dificuldade para dormir. Na antiguidade se dizia que em jardins "doentes", bastava cultivar esta planta e ele se "curaria".

Fitoquímica: rico em polifenóis (ácidos fenólicos, flavonoides e ácido clorogênico), em metilxantinas (cafeína, teofilina) e terpenos (saponinas).

Farmacologia: estudos experimentais indicam ação antioxidante, vasodilatadora, anti-inflamatória, auxilia na redução do peso, do LDL e dos níveis de colesterol total, além de possuir efeito antimutagênico

Mitos da Planta em Foco

Um guerreiro Guarani, muito idoso, não pôde mais sair para as guerras, às caças e às pescas, pois suas pernas estavam muito fracas. Estava triste e era cuidado por sua filha Yari, que o tratava com imenso carinho, conservando-se solteira, para melhor se dedicar ao pai.

Um dia, receberam a visita de um viajante, que foi muito bem tratado por eles. À noite, a bela índia cantou uma música suave e triste para que o visitante adormecesse e tivesse um bom descanso e o melhor dos sonhos. Ao amanhecer, antes de recomeçar a caminhada, o viajante confessou ser enviado de Tupã, e para retribuir o bom trato recebido, perguntou aos seus hospedeiros o que eles desejavam, e disse que qualquer pedido seria atendido, fosse qual fosse. O velho guerreiro pediu algo que lhe devolvesse as forças, para que Yari, livre de seu encargo afetivo, pudesse se casar.

O mensageiro de Tupã entregou ao velho um galho de árvores de Caá e ensinou-o a preparar a infusão, que lhe devolveria as forças e o vigor, e transformou Yari em deusa dos ervais, protetora da raça Guarani. A jovem passou a chamar-se Caá-Yari, a deusa da erva-mate, a

erva passou a ser usada por membros todos da tribo, que se tornaram mais fortes, valentes e alegres.

Referências:

Bracesco, N. (2011). Recent advances on *Ilex paraguariensis* research. *J. Ethnopharmacol* 136: 378–384.

Cardozo Junior, E.L & Morand, C. (2016). Interest of mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.) as a new natural functional food to preserve human cardiovascular health – A review. *J. Funct. Foods*. 21: 440–454.

Resumo dos estudos

a) *Ilex paraguariensis* e mutagenicidade

Miranda, D.D *et al.* (2008). Protective effects of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on H₂O₂ –induce DNA damage and DNA repair in mice. *Mutagenesis* 23: 261-265.

Estudos realizados, tanto em cultura de células como em modelos animais, indicam ação antimutagênica e um efeito protetor do DNA proveniente do extrato de *Ilex paraguariensis* e de alguns de seus componentes isolados, como, por exemplo, o ácido clorogênico, a rutina e a quercetina. A ingestão regular do chá também aumentou a resistência do DNA à quebra da sua estrutura induzida pelo peróxido de hidrogênio e melhorou a sua capacidade de reparo em células hepáticas. Esta proteção é atribuída à atividade antioxidante dos componentes isolados dessa planta.

b) *Ilex paraguariensis* e viscosidade sanguínea

Yu, S *et al.*, (2015) Yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves microcirculation of volunteers with high blood viscosity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Experimental Gerontology* 62: 14-22.

Este trabalho avaliou o efeito dessa planta na viscosidade sanguínea e melhoria dos parâmetros da microcirculação geralmente relacionados com os fatores de risco para desordens cardiovasculares e cerebrais. 142 pacientes com elevada viscosidade sanguínea foram selecionados e randomizados de tal maneira que o grupo tratado com o chá recebeu 5g/dia por 6 semanas e o grupo controle recebeu placebo. Houve uma redução da viscosidade sanguínea e melhora da microcirculação no grupo tratado, mas não nos pacientes que receberam placebo. Além disso, o fluxo sanguíneo aumentou, os valores integrais da capilaroscopia periungueal diminuíram, bem como os níveis de tromboxano TXB₂, em amostras de soro destes indivíduos. Estes resultados revelam a possibilidade da utilização do chá de erva mate no tratamento da viscosidade sanguínea elevada, reduzindo os fatores de risco para o surgimento de doenças cardiovasculares. O consumo diário de chá de erva-mate pode ser uma opção melhor tolerada para indivíduos com alta viscosidade sanguínea e distúrbio microcirculatório e, como tal, uma nova estratégia preventiva para pacientes com risco de doença vascular.

2. Reações adversas no exterior

2.1. Plantas e hepatotoxicidade

Problemas hepáticos provocados por produtos à base de plantas têm atraído a atenção devido ao aumento de casos deste tipo relatados nos últimos anos. O presente trabalho analisou a toxicidade provocada por medicamentos em 180 departamentos de todos os 51 hospitais de Berlin, entre outubro de 2002 e dezembro de 2011. Em dez dos 198 casos de hepatotoxicidade incluídos neste estudo, a etiologia herbal foi avaliada como provável para uma preparação utilizada na medicina ayurvédica (composta por alcaçuz, gengibre, cardamomo e canela), possível para 5 casos envolvendo a *Valeriana officinalis*, para um caso com *Mentha piperita*, um caso com *Pelargonium sidoides*, um com *Hypericum perforatum* e um envolvendo *Eucalyptus globulus*. O padrão predominante de prejuízo hepático foi hepatocelular, não sendo relatados casos de insuficiência hepática ou de morte. Os dados obtidos corroboram os já conhecidos riscos do uso inadequado de produtos da medicina ayurvédica e sustentam a suspeita de associação entre algumas plantas como, por exemplo, a valeriana, e danos hepáticos. São necessários novos estudos para avaliar o potencial efeito hepatotóxico das outras plantas investigadas, uma vez que raramente foram associadas a injúrias hepáticas.

Referência:

Douros, A *et al.*, (2016). Herbal-Induced Liver Injury in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Int J Mol Sci*, 17: 114; doi:10.3390/ijms17010114.

2.2. Suplementos alimentares vegetais: cuidado!!

Suplementos alimentares contendo ingredientes vegetais, os chamados suplementos alimentares vegetais são produtos com popularidade crescente e larga distribuição. Entretanto, informações a respeito dos riscos que estes produtos podem causar à saúde ainda são bastante limitados.

Um estudo retrospectivo foi publicado com dados provenientes de 10 centros de intoxicação da Europa e do Brasil entre 2010 e 2016, envolvendo casos de reações adversas devido ao consumo de plantas utilizadas como alimentos ou como ingredientes de suplementos alimentares. O objetivo foi identificar as plantas comumente relacionadas com reações adversas e descrever o tipo e a severidade dos sinais e sintomas associados. Dos 75 casos analisados, 57 (76%) envolviam suplementos alimentares contendo vegetais; em 18 (24%), a planta foi ingerida como alimento. As 10 plantas mais citadas foram *Valeriana officinalis*, *Camellia sinensis*, *Paullinia cupana*, *Melissa officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Mentha piperita*, *Glycyrrhiza glabra*, *Ilex paraguariensis*, *Panax ginseng* e *Citrus aurantium*. Os efeitos clínicos mais frequentes foram neurotoxicidade e alterações gastrointestinais. A maioria dos casos mostrou uma evolução clínica benigna, entretanto cinco casos foram considerados graves. Embora os relatos de reações adversas associadas aos suplementos alimentares sejam pouco frequentes, o aumento de sua popularidade e consequente aumento no consumo requerem uma atenta e contínua vigilância

Lude, S *et al.* (2016). Adverse Effects of Plant Food Supplements and Plants Consumed as Food: Results from the Poisons Centre-Based PlantLIBRA Study. *Phytother Res* 30: 988-996.

3. Alerta

3.1. Mutamba contra AIDS

Há informações disponíveis na internet que a espécie vegetal *Guazuma ulmifolia*, conhecida popularmente como mutamba, teria 100% de eficácia na cura da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA, ou AIDS, sigla da síndrome em inglês). Informa-se ainda que já houve cura para 6000 pacientes, que não há nenhum efeito adverso com o uso do produto e que a planta estaria patenteada pelo médico que a estudou.

Fazendo-se uma busca na literatura científica, não se encontra nenhum estudo clínico de eficácia da espécie *Guazuma ulmifolia* contra AIDS, como também, nenhum estudo que tenha avaliado sua segurança em seres humanos. Além disso, segundo a legislação nacional, não se pode patentear uma planta medicinal, assim, as informações divulgadas não são verdadeiras e podem causar erro ou confusão na população. Devido a esses fatores, a publicidade do produto "Mutamba contra a Aids" está proibida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Como não há estudos que comprovem a segurança e eficácia da mutamba, não existe nenhum produto liberado para comercialização no Brasil. Caso qualquer interessado queira comercializar o produto com indicação para cura da AIDS, é necessário que regularize previamente a comercialização, apresentando provas robustas das qualidades atribuídas ao produto. Produtos irregulares não devem ser usados, pois, além de serem provavelmente ineficazes, podem provocar sérios riscos à saúde dos consumidores. Consumir plantas medicinais precisa ser precedido do conhecimento correto da espécie a ser utilizada, como também de vários fatores que possam influenciar no seu uso, como local correto e época de coleta, parte da planta e modo de uso. Problemas podem advir caso haja erro em qualquer um desses fatores, e assim, plantas medicinais não podem ser usadas indiscriminadamente com base em informações sem embasamento científico.

Fonte:

Portal Brasil, com informações da [Anvisa](http://www.brasil.gov.br/saude/2016/08/anvisa-proibe-publicidade-enganosa-de-cura-da-aids). Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/08/anvisa-proibe-publicidade-enganosa-de-cura-da-aids>

4. Curiosidades

Qual a relação do domingo de ramos com a quarta-feira de cinzas?

O Domingo de Ramos comemora a entrada de Jesus Cristo na cidade de Jerusalém e o início da Semana Santa. Esta celebração, comum entre as religiões ocidentais católicas, é realizada pelos fiéis que carregam ramos de oliveira ou palmeira, dando o nome da celebração. Este ritual segue as descrições bíblicas, que relatam a entrada de Jesus uma semana antes de sua ressurreição. De acordo com estas descrições, Jesus chegou montado em um jumento em Jerusalém e o povo, festivo, lançou seus mantos à sua frente, assim como pequenos ramos de árvores. No Brasil, diversos tipos de palmeiras são utilizados nestas celebrações, como por exemplo, a carnaúba.

O que é feito com estes ramos após a celebração? Finalizada a celebração do dia de ramos, a maioria das igrejas guarda parte destes ramos abençoados. Após serem incinerados, as suas cinzas serão guardadas e utilizadas na celebração da quarta-feira de cinzas do ano seguinte. A quaresma (período de 40 dias) antecede a semana santa. O ritual da quarta-feira de cinzas inclui a marca na testa dos participantes pelo padre. Esse símbolo é uma tradição vinda do Oriente Médio de se jogar cinzas na cabeça das pessoas arrependidas de seus erros.

Fonte:

Bezerra, N.X. **Artesanato sagrado**. Textos escolhidos de Cultura e Arte populares. Rio de Janeiro, v.9, 2012.

5. Mitos e Realidades

Lichia: a preocupação com a encefalopatia em crianças na Índia

A lichieira (*Litchi chinensis* Sonn, Sapindaceae) é uma árvore subtropical, originária da China, cujos frutos (lichia) são muito apreciados na alimentação, seja para o consumo ao natural ou na forma de sucos e doces. O sabor, da polpa do fruto, translúcida e gelatinosa, assemelha-se ao da uva. O crescente cultivo comercial desses frutos, principalmente na Ásia, coincide com o relato de surtos sazonais de uma doença neurológica de causa desconhecida, em crianças indianas, conforme noticiado recentemente. Encefalopatia semelhante foi observada em outros países produtores, como Bangladesh e Vietnã. Embora mais de 90% de seu cultivo concentre-se na Ásia, o estado de São Paulo tem obtido safras para suprir o mercado local.

No início de 2017, a mídia nacional divulgou o resultado da pesquisa que analisou esse surto de encefalopatia, muitas vezes fatal, que acometeu crianças de nível socioeconômico baixo na região rural de Muzaffarpur (Índia), a maior produtora de lichia naquele país. Nas últimas duas décadas, no período de colheita dos frutos de lichia, casos de convulsão e alteração do estado mental de crianças, notadamente durante a madrugada, foram relatados.

Na busca da origem da doença, pesquisadores indianos e americanos, avaliaram os pacientes quanto a infecções e intoxicação por agrotóxicos e metais pesados. Nos exames laboratoriais iniciais dessas crianças, quando da sua internação em um hospital de recursos tecnológicos limitados, verificou-se a ocorrência de hipoglicemia. Assim, associando-se o caso à intoxicação por outra planta da mesma família, no estudo foram incluídas a hipoglicina (HPG) e a metilenciclopropilglicina (MCPG), encontradas em frutos e sementes de sapindáceas. Essas substâncias

estão presentes em maior teor nos frutos imaturos, de baixo valor comercial mas que são consumidos pela população local, por vezes para saciar a fome. Esse consumo foi relacionado a episódios de hipoglicemia e alterações metabólicas. Analisando os dados clínicos, epidemiológicos e evidências laboratoriais, os autores sugerem que a encefalopatia observada na população infantil carente da região, pode relacionar-se à presença de HPG e MCPG nos frutos e recomendam que as pessoas com perfil metabólico suscetível aos componentes, malnutridas ou em jejum não façam o seu consumo; se for detectada hipoglicemia após a sua ingestão, deve-se efetuar a correção do valor glicêmico.

Referências:

Matos, E.H.S.F. Cultivo da lichia. Centro de Apoio ao Desenvolvimento Tecnológico. CDT/UnB. 20/08/2012.

Shrivastava *et al.*, 2014. Association of acute toxic encephalopathy with litchi consumption in an outbreak in Muzaffarpur, India, 2014: a case-control study. **Lancet Glob Health** 5: e458–66, 2017. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30035-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30035-9).

Spencer, P.S., Palmer, V.S., 2017 The enigma of litchi toxicity: an emerging health concern in southern Asia. **Lancet Glob Health**, v.5, p. e383-e384, 2017. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30035-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30035-9).

6. Plan-News

O Simpósio **Fitoterapia No SUS, organizado pelo Cebrid/Unifesp** ocorrerá no dia 7 de junho em Diadema / SP.

<http://www.biologiaquimica.sites.unifesp.br/index.php/simposio-fitoterapia-no-sus/simposios>
<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSezmpmVXzjMPDQCZqlbtdXDbYY9BRlikOA5lifSyS4-YfV3yA/viewform>

O **46º Congresso Mundial de Química**, da União Internacional para a Química Pura e Aplicada (IUPAC), será realizado em São Paulo, de 9 a 14 de julho de 2017.

<http://www.iupac2017.org/>

A **69ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC)** ocorrerá de 16 a 22 de julho de 2017, na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte, MG.

<http://ra.sbpcnet.org.br/belohorizonte/>

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

IMPRESSO

Rua Botucatu, 740 – 4º andar
04023-062 – São Paulo – SP
Telefone: 11- 5576-4997

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

