

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS

Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Equipe de Colaboradores: Paulo Mattos, Daniel de Santi, Julia Movilla,
Juliana Lanini, Marna Sakalem

Supervisão Geral: E. A. Carlini



CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas
Psicotrópicas

Departamento de Psicobiologia - UNIFESP

Site: <http://www.cebrid.epm.br>

E-mail: planfavi@psicobio.epm.br

Editorial:

Chegamos ao final de mais um ano, ano este de consolidação do Planfavi como um boletim informativo sobre farmacovigilância de plantas medicinais e que tem se mostrado de interesse para um grande número de profissionais de saúde. Devido ao grande número de solicitações que estamos recebendo, criamos um novo endereço eletrônico, específico para o boletim (planfavi@psicobio.epm.br), a fim de agilizar a comunicação com os leitores.

Como principal fato deste ano, destacamos a organização e realização do XX Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil e X Congresso Internacional de Etnofarmacologia, em São Paulo. Este evento contou com a participação de 1820 inscritos, não só do Brasil, mas também de diversos outros países, palestrantes nacionais e internacionais e a questão da farmacovigilância de plantas medicinais foi bastante discutida, entre diversos outros temas. Todas as sociedades científicas que trabalham com plantas medicinais participaram da comissão científica, contribuindo de forma significativa para o sucesso do evento. A próxima edição deste simpósio, em 2010, será em João Pessoa.

Para terminar, temos a expectativa de que, no próximo ano, possamos dar continuidade ao trabalho de consolidação do Planfavi e, para isto, contamos com a sua valiosa colaboração.

Boa leitura!

Ricardo Tabach

Alerta: *Cimicifuga racemosa* e desordens hepáticas?

Cimicifuga racemosa L. é uma planta utilizada para tratar sintomas da menopausa. Contudo, agências regulatórias de vários países (Austrália, Canadá, EUA e União Européia) alertam para a possível relação existente entre o uso da *Cimicifuga* e a ocorrência de hepatotoxicidade. Esta informação foi analisada por um comitê especializado que avaliou vários parâmetros importantes, tais como: casos clínicos registrados em humanos, estudos farmacológicos em animais, estudos toxicológicos, histórico do uso, entre outros.

Apesar dos estudos clínicos realizados em humanos e testes farmacológicos em animais não terem apresentado resultados desfavoráveis quanto ao uso da *Cimicifuga*, os registros apontam uma relação causal entre o uso da mesma e danos hepáticos. Baseados nestes resultados, o Comitê Técnico de Informações sobre Suplementos (União Européia) determinou que os produtos à base de *Cimicifuga* apresentassem tais advertências no rótulo. Com esta decisão a US Pharmacopeia's Botanical poderá desenvolver monografias sobre a *Cimicifuga*, ampliando estudos que são importantes para a população.

MAHADY, G.B.; LOW DOG, T.; BARRET, M.L.; CHÁVEZ, M.L.; GARDINER, P.; KO, R.; MARLES, R.J.; PELLICORE, L.S.; GIANCASPRO, G.I.; SARMA, D.N. – United States Pharmacopeia review of the Black cohosh case reports of hepatotoxicity. **Menopause 15:** 628-638; 2008.

1. Planta em Foco

Lippia alba (Mill.) N.E. Brown

A *Lippia alba* é uma planta aromática brasileira pertencente à família Verbenaceae.

Apresenta grande importância na medicina popular tanto no Brasil quanto em outros países do mundo, sendo empregada no tratamento dos mais diversos males.



Nome científico: *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown

Nome popular: erva cidreira de arbusto, erva cidreira do campo, alecrim do campo, alecrim selvagem, falsa melissa, erva cidreira brasileira, cidró, cidrão, chá de tabuleiro, erva cidreira brava, salva do Brasil, salva limão, salva brava, orégano entre outros

Usos populares: tosse, catarro, resfriado, como tranqüilizante ou calmante, distúrbios do sono, hipertensão, analgésico, bem como nos casos de distúrbios hepáticos, gripe, bronquite, sífilis, diarreia, disenteria, como carminativo, no tratamento de dores de cabeça e malária, entre outros.

1.1 Resumo dos Estudos

a. Propriedades antioxidantes e neuro-sedativas de polifenóis e iridóides de *Lippia alba*.

HENNEBELLE, T.; SAHPAZ, S.; GRESSIER, B.; JOSEPH, H.; BAILLEUL, F. – Antioxidant and neurosedative properties of polyphenols and iridoids from *Lippia alba*. *Phytotherapy Research* 22(2): 256-8, 2008.

Neste estudo as propriedades neuro-sedativas e antioxidantes dos compostos majoritários isolados de um quimiotipo cítrico de *Lippia alba* foram investigados. Testes de *binding* foram realizados em dois alvos inibitórios do SNC: receptores benzodiazepínicos e GABA_A. O composto mais ativo foi a luteolina-7-diglicoronóide, com concentração inibitória máxima (CI₅₀) de 101 e 40 µM respectivamente. Foram testados quinze compostos isolados de *Lippia alba* para seu potencial de eliminação de radicais livres frente a DPPH (1,1-difenil-2-picrilidrazila). Quatro dos compostos majoritários (verbacosídeo, calciolarosídeo E, luteolina-7-diglicoronóide e thevesídeo) foram também testados para avaliação da atividade antioxidante frente a ânions radical-superóxido em sistemas hipoxantina-xantina oxidase livre de células e em granulócitos de neutrófilos estimulados por PMA.

b. Efeitos centrais de citral, mirceno e limoneno, constituintes quimiotipos do óleo essencial de *Lippia alba*.

do VALE, T.G.; FURTADO, E.C.; SANTOS, J.G. JR; VIANA, G.S. – Central effects of citral, myrcene and

limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) n.e. Brown. *Phytomedicine* 9(8):709-14, 2002.

O estudo demonstrou que os constituintes do óleo essencial de quimiotipos de *Lippia alba* - citral, mirceno e limoneno (100 e 200mg/kg, ip), diminuíram não somente o número de cruzamentos mas também o número de *rearing* e *grooming*, avaliados no teste de campo aberto em camundongos. Apesar de a atividade músculo relaxante ser detectada no rota-rod apenas na dose mais alta de citral (200mg/kg) e mirceno (100 e 200mg/kg), este efeito foi observado também na dose mais baixa de limoneno (50mg/kg). Além disso, citral e mirceno (100 e 200mg/kg) aumentaram o tempo de sono barbitúrico quando comparado ao controle. Limoneno também foi efetivo na dose mais alta e citral não aumentou o período de latência, mas prolongou a duração do sono, o que é indicativo de uma potencialização do tempo de sono. Citral (100 e 200 mg/kg) aumentou 2,3 a 3,5 vezes, respectivamente, o tempo de sono barbitúrico em camundongos.

Efeitos similares foram observados para mirceno e limoneno nas doses mais altas (200 mg/kg). No labirinto em cruz elevado, nenhum efeito foi observado com citral até a dose de 25mg/kg, enquanto que na dose mais alta houve um decréscimo de 46% do número de entradas nos braços abertos. Um efeito menor, mas significativo, foi observado com limoneno (5mg/kg). Enquanto mirceno (10mg/kg) diminuiu em apenas 22% o número de entradas nos braços abertos, este parâmetro diminuiu em 48% na dose mais alta. O estudo demonstrou que citral, limoneno e mirceno apresentaram efeitos sedativos e mio-relaxantes nos modelos testados. As doses mais elevadas produziram potenciação do tempo de sono induzido por pentobarbital em camundongos, o qual foi mais intenso na presença do citral. Além disso, nenhum deles apresentou efeito ansiolítico, mas apenas um leve efeito tipo ansiogênico nas doses mais altas.

c. Estudo etnofarmacológico de duas espécies *Lippia* de Oriximiná, Brasil.

OLIVEIRA, D.R.; LEITÃO, G.G.; SANTOS, S.S.; BIZZO, H.R.; LOPES, D.; ALVIANO, C.S.; ALVIANO, D.S.; LEITÃO, S.G. – Ethnopharmacological study of two *Lippia* species from Oriximiná, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology* 108(1):103-8, 2006.

O foco deste estudo foi a investigação etnofarmacológica de *Lippia alba*, conhecida popularmente como erva-cidreira, e de *Lippia alba* f. *intermédia*, conhecida como "carmelitana". Além disso, a composição e atividade antimicrobiana dos óleos essenciais foram investigadas para correlacionar com seus usos tradicionais. O estudo etnofarmacológico mostrou uma boa concordância com o uso principal (CUP) de *Lippia alba* (CUP=92.0%) e em uma extensão menor, para *Lippia alba* f. *intermédia*, como sedativa. A análise dos óleos essenciais permitiu identificar a *Lippia alba* como um quimiotipo mirceno-citral (15% e 37.1%, respectivamente) e *Lippia alba* f. *intermédia* como um quimiotipo citral (22.1%). Os óleos de ambas as espécies foram ativos contra todos os microorganismos testados (bactérias e fungos) pelo teste da gota, com o halo de inibição variando entre 1.1 a 5.0 cm, provavelmente devido aos monoterpenos oxigenados presentes em grande quantidade (51,0% e 40,1%, respectivamente), especialmente representados por aldeídos e álcoois. O estudo concluiu que os dados químicos e farmacológicos

estão de acordo com os resultados do levantamento etnofarmacológico.

1.2 Outras Publicações

- HENNEBELLE, T.; SAHPAZ, S.; JOSEPH, H.; BAILLEUL, F. – Ethnopharmacology of *Lippia alba*. **Journal of Ethnopharmacology** **116**(2): 211-22, 2008.
- ZÉTOLA, M.; DE LIMA, T.C.; SONAGLIO, D.; GONZÁLEZ-ORTEGA, G.; LIMBERGER, R.P.; PETROVICK, P.R.; BASSANI, V.L. – CNS activities of liquid and spray-dried extracts from *Lippia alba* - Verbenaceae (Brazilian false melissa). **Journal of Ethnopharmacology** **82**(2-3): 207-15, 2002.
- do VALE, T.G.; MATOS, F.J.; DE LIMA, T.C.; VIANA, G.S. – Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown chemotypes. **Journal of Ethnopharmacology** **67**(2): 127-33, 1999.

2. Reações adversas no Exterior

2.1. Piora reversível da doença de Parkinson após ingestão da *Uncaria tomentosa* (unha de gato).

Uncaria tomentosa é uma planta também conhecida por cat's claw ou unha de gato, e é empregada principalmente no tratamento da artrite.

Este é o caso de um homem de 38 anos, que apresentava síndrome de Parkinson desde os 30 anos de idade. Durante os primeiros anos da doença os problemas motores foram controlados com levodopa. Alguns anos mais tarde ele apresentou discinesia e flutuações motoras. O problema passou a ser tratado com levodopa e pergolide. Por sugestão de um amigo, ele passou a tomar unha de gato peruana 3 vezes ao dia por aproximadamente 3 semanas. Poucos dias após o primeiro dia de uso do chá, o paciente apresentou tremor e aumento da hipocinesia. Após a interrupção do uso do chá a hipocinesia permaneceu por mais uma semana. O tratamento com levodopa e pergolide foi continuado e os sintomas motores melhoraram progressivamente.

COSENTINO, C.; TORRES, L. – Reversible Worsening of Parkinson Disease Motor Symptoms after oral intake of *Uncaria tomentosa* (Cat's Claw). **Clinical Neuropharmacology** **31**(5): 293-294, 2008.

2.2. Caso registrado: interação entre o chá verde e estatinas levou a dores musculares e paralisia dos músculos das pernas.

Um homem de 61 anos desenvolveu paralisia das pernas em várias ocasiões diferentes durante o uso concomitante de sinvastatina, atorvastatina ou rosuvastatin com chá verde. Pelo fato deste paciente apresentar hipercolesterolemia desde os 50 anos de idade, ele fazia uso destas substâncias (todas na apresentação de 10 mg/dia) durante ocasiões diferentes, e também tomava concomitantemente 3 copos de chá verde/dia com a finalidade de melhorar sua saúde. Este paciente desenvolveu intensa paralisia dos músculos das pernas e dores. O tratamento com as estatinas foi descontinuado.

Os níveis da creatina quinase foram normalizados, mas os níveis das enzimas hepáticas aumentaram moderadamente uma semana após início do tratamento com as estatinas.

Novas investigações sobre o caso foram realizadas e, com o consentimento do paciente, este foi tratado somente com sinvastatina em certa ocasião, e em outra ocasião com sinvastatina e chá verde. Foi observada uma interação evidente, pois aumentaram os níveis de sinvastatina lactona. As conclusões extraídas deste caso foram as seguintes: a tolerância à sinvastatina foi melhorada após o paciente interromper o uso do chá verde e os resultados de exames de farmacocinética nos levam a crer que houve uma interação entre as estatinas e o chá verde. Não pode ser afirmado se esta interação correlaciona-se a uma susceptibilidade genética individual, a uma modulação metabólica pelo chá verde, ou se é um efeito comum produzido pelo chá.

WERBA, J.P.; GIROLI, M.; CAVALCA, V.; NAVA, M.C.; TREMOLI, E.; DAL BO, L. – The effect of green tea in simvastatin tolerability. **Annals of Internal Medicine** **149**: 286-287; 2008.

3. Reações adversas no Brasil

3.1. Contaminações: Nós também temos!

Os teores de chumbo, cádmio e mercúrio foram avaliados em 120 amostras de 10 espécies de plantas medicinais comumente usadas no Brasil, dentre as elas o *Ginkgo biloba*, o guaraná, a *Centella asiatica* e a berinjela. Foram encontrados 0,74 mg/g de cádmio e 0,087mg/g de mercúrio em amostras de sete das dez espécies analisadas. Três amostras de *Aesculus hippocastanum* (castanha-da-Índia) apresentaram uma concentração de chumbo 440% acima do que seria tolerado em condições normais.

Estudos anteriores a este já alertavam sobre a qualidade dos fitoterápicos comercializados no Brasil. Em outro trabalho, Nunes e col. (2003) também reprovaram 96,7% das amostras de plantas medicinais coletadas no centro de Campo Grande. Segundo os autores, as amostras apresentavam sujidades, além de um grande número delas estar contaminado com insetos e fungos.

Em outro estudo realizado em 1998, foram analisadas 27 amostras de camomila, procedentes de farmácias, ervarias e mercados em Minas Gerais; apesar de todas as amostras serem constituídas da genuína *Matricaria recutita*, na maioria delas os capítulos florais estavam muito destruídos, consequência de manuseio excessivo ou de má conservação. Também foram detectados diversos contaminantes em todas as amostras, estando insetos presentes em 63% daquelas comercializadas em farmácias.

Para saber mais:

- CALDAS, E.D.; MACHADO, L.L. – Cadmium, mercury and lead in medicinal herbs in Brazil. **Food and Chemical Toxicology** **42**: 599–603, 2004.
- NUNES, G.P.; da SILVA, M.F.; RESENDE, U.M.; SIQUEIRA, J.M. – Plantas medicinais comercializadas por raizeiros no Centro de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia** **13**: 83-92, 2003.

- BRANDÃO, M.G.L.; FREIRE, N.; VIANNA-SOARES, C.D. –. Vigilância de fitoterápicos em Minas Gerais. Verificação da qualidade de diferentes amostras comerciais de camomila. **Cad. Saúde Pública** 14: 613-616, 1998.

4. Mitos e Realidades

Fava de Calabar e o teste da mentira

As sementes da *Physostigma venenosum* Fabaceae (leguminosae), também conhecida como fava-de-calabar, possuem em sua composição a fístigmina, um dos mais potentes venenos vegetais conhecidos. Esta planta era utilizada na África Ocidental no teste da mentira para julgamento tribal de suspeitos de crime ou roubo; o que se julgava inocente, tomava a poção rapidamente, o que provocava vômitos por sua ação irritativa do estômago; a quantidade que permanecia para ser absorvida não era suficiente para causar a morte; o criminoso ou ladrão, aterrorizado com o julgamento público e conhecedor da sabedoria do feiticeiro da tribo, bebia a poção lentamente e em pequenos tragos, o que permitia a absorção do alcalóide e exacerbação de graves efeitos colinérgicos centrais e periféricos.

Havia também uma forma de duelo entre os nativos usando as sementes, onde os oponentes dividiam uma fava, cada qual comendo metade dela. Tal quantidade geralmente era suficiente para matar os dois. Apesar de altamente venenosa, a fava não apresenta nada no aspecto externo, no gosto ou no cheiro que permita diferenciá-la de outras sementes não tóxicas.

<http://www.botanical.com/botanical/mgmh/c/calbea05.html>

5. Curiosidades

Papoula e O Mágico de Oz

Os nomes relacionados à papoula (*Papaver somniferum* L.) são bem sugestivos. O epíteto específico "*somniferum*" (relativo à Somnus, o deus romano do sono) e a origem do nome "*morfina*" (relacionada, na mitologia grega, a Morfeu – deus dos sonhos) nos levam a compreender os efeitos que o ópio e a morfina podem produzir: são depressores do sistema nervoso central.

O clássico "O Mágico de OZ" (The Wizard of Oz, 1939) traz uma bela citação de tal efeito, quando a "Bruxa Má do Oeste" coloca um enorme campo de papoulas no caminho de Dorothy, a fim de impedi-la de atingir a Cidade das Esmeraldas:

"Papoulas vão fazer com que durmam! Papoulas! Com veneno, atraente aos olhos e com muito perfume".

De fato, Dorothy, o Leão Covarde e o Cachorro Totó adormecem em meio a um campo de papoulas vermelhas, sendo salvos pelo Homem de Lata e pelo Espantalho que, por não possuírem sistema nervoso central, não sofreram as ações farmacológicas planejadas pela terrível Bruxa Má do Oeste.

Confiram (re) vendo o filme.

6. PLAN-NEWS

- Já estão abertas as inscrições para o 46º Eurotox, Congresso da Sociedade Europeia de Toxicologia, que ocorrerá de 13 a 16 de setembro de 2009 em Dresden (Alemanha).

Maiores informações no site: www.eurotox2009.org

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE
PLANTAS MEDICINAIS
CEBRID – DEPARTAMENTO DE
PSICOBIOLOGIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

Rua Botucatu, 862 – 1º andar

04023-062 – São Paulo – SP

Telefone: 0xx11- 2149-0161

Site: <http://www.cebrid.epm.br>

IMPRESSO



Use sua imaginação e tente descobrir o que Papai Noel trouxe para você!! Boas Festas!