

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Corpo Editorial: Coordenação Geral: Ricardo Tabach
Equipe de Colaboradores: Daniele Köhn, Joaquim
Mauricio Duarte-Almeida, Juliana Lanini e Lucas Maia.

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
Departamento de Psicobiologia - UNIFESP

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

E-mail: cebrid@psicobio.epm.br

Farmacovigilância de Plantas Medicinais

Recentemente foi publicada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, que visa ampliar as opções terapêuticas oferecidas aos usuários, com garantia de acesso a plantas medicinais e fitoterápicos com segurança, eficácia e qualidade. Dentro deste contexto, a farmacovigilância de fitoterápicos merece uma atenção crescente.

É muito divulgada a idéia de que tratamentos com medicamentos fitoterápicos são de baixo risco, quando comparados aos sintéticos; entretanto, trata-se de um problema sério de saúde pública. Os medicamentos fitoterápicos regularizados, ou seja, registrados na ANVISA ou manipulados em farmácias, podem apresentar reações adversas provindas de seus próprios constituintes, interações com outros medicamentos e alimentos, características genéticas ou condições fisiológicas do usuário, erros de prescrição e automedicação. Além desses, tem-se ainda que se preocupar com diversos produtos não regulados no mercado, produzidos a partir de plantas medicinais, que apresentam riscos adicionais ligados a falta de qualidade, como o uso de espécies não desejadas, contaminações, modo de uso diferente do tradicional e alegação de benefícios irreais.

No Brasil, fitoterápicos podem ser obtidos na forma de produtos manipulados ou industrializados e serem cadastrados como alimentos, cosméticos ou registrados como medicamentos. Produtos com indicações terapêuticas são enquadrados como medicamentos e seguem os requisitos de comprovação de segurança, eficácia e qualidade da RDC 14/2010. As empresas produtoras de fitoterápicos devem elaborar relatórios periódicos de farmacovigilância com o objetivo de atualizar os dados nacionais e internacionais de segurança do

produto, com suas respectivas análises do perfil risco/benefício, de forma padronizada e consolidada na RDC 04/2009. Na ocasião das renovações de registro, o sumário executivo referente ao período de cinco anos desse relatório deve ser encaminhado para Anvisa.

Existem atualmente cerca de 500 medicamentos fitoterápicos registrados, produzidos por cerca de 120 empresas farmacêuticas, responsáveis pela farmacovigilância dos seus produtos. A farmacovigilância envolve a detecção de eventos adversos que ocorrem durante ou após o uso de um medicamento, a interação medicamentosa, o desvio de qualidade, o uso abusivo, assim como a inefetividade. As empresas devem ter profissionais treinados capazes de avaliar a gravidade, a causalidade e a previsibilidade das suspeitas de reações adversas recebidas. A ocorrência de eventos adversos graves deve ser notificada ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária o mais breve possível.

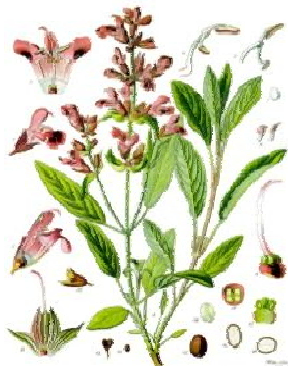
A Anvisa gerencia o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária que recebe notificações de eventos adversos de profissionais de saúde ou de usuários cadastrados, por meio de formulários de notificação disponíveis em seu site. Os usuários também podem comunicar eventos adversos ao profissional de saúde ou para a Vigilância Sanitária Local, que deve, por sua vez, repassar essa informação à Anvisa. O sistema está estruturado e depende do apoio dos profissionais de saúde e usuários para apresentar resultados mais relevantes.

Obs: Esse editorial foi escrito a convite pelas D^{as} Ana Cecília Carvalho Bezerra e Evelin E. Balbino (ANVISA) a quem agradecemos.

1. Planta em Foco

Salvia spp (Lamiaceae)

O nome *Sálvia* deriva da palavra latina “salvare” que significa “curar”, resumindo a crença sobre suas propriedades “mágicas” contra diversos tipos de doenças. Existem mais de 900 espécies de *Sálvia* e algumas destas são cultivadas para uso na culinária e na medicina.



Essas plantas são tipicamente herbáceas ou subarbustivas (30-150 cm), com atrativas flores em várias cores. Estão dispersas por várias regiões do mundo, em especial, no mediterrâneo, África do Sul, América Central e do Sul e Sudeste da Ásia.

Sinonímias: *S. officinalis*: chá-da-frança, chá-da-grécia, erva-sagrada, sal-das-boticas, salva, salva-de-remédio, salva-dos-jardins, sálvia, sálvia-comum. *S. divinorum*: erva-dos-deuses, erva-Maria, La Maria, “Ska” Maria Pastora.

Usos Populares: Entre as espécies mais utilizadas e também cultivadas estão a *S. officinalis* e a *S. divinorum*. As partes mais empregadas são as folhas e as inflorescências. *S. officinalis* é usada externamente como antiinflamatória da cavidade oral e garganta, internamente para problemas digestivos e transpiração excessiva e também como conservante de alimentos (queijos, carnes), possivelmente por suas propriedades antioxidantes. Já a *S. divinorum* foi utilizada pela cultura Mazateca, principalmente pelos efeitos alucinógenos.

Fitoquímica e farmacologia: Os principais metabólitos secundários das espécies de *Sálvia* são os terpenóides e flavonóides. As partes aéreas destas plantas contêm flavonóides, triterpenos e monoterpénos, particularmente nas flores e folhas, enquanto diterpenos são encontrados especialmente nas raízes. Entretanto, *S. divinorum* é a única espécie que possui compostos com atividades alucinógenas, como a salvinorina A. Os extratos ou o óleo essencial e/ou seus constituintes mostraram diversas atividades biológicas, incluindo antioxidante, antiinflamatória, imunomodulatória, inibidora da colinesterase, inibidora da lipase pancreática, anti-Alzheimer, entre outras. Também tem sido utilizada para o tratamento de mulheres com excessiva transpiração e

outros sintomas da menopausa, reforçando o uso popular para este fim.

Imanshahidi, M & Hosseinzadeh, H. The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system. **Phytotherapy Research**, 20: 427-437. 2006.

Topçü, G. Bioactive Triterpenoids from *Salvia* Species. **Journal of Natural Products**, 69: 482-487. 2006.

1.1 Resumo dos Estudos

a. Crescente uso recreacional e potencial de abuso de *Salvia divinorum*

Salvia divinorum Epling & Játiva (SDI) – Lamiaceae tem sido usada por séculos pela cultura Mazateca e vem ganhando popularidade como droga recreacional nos últimos anos. Seu princípio ativo - Salvinorina A - é agonista dos receptores opióides κ , com potencial psicotrópico. A utilização da planta vem crescendo na Europa e na América do Norte, apesar de ainda não existirem provas concretas sobre abuso. A presente revisão da literatura contemporânea aborda as evidências sobre o potencial de abuso de SDI, bem como o crescente uso recreacional. Importante ressaltar que muitos países ainda não possuem legislação a respeito.

Schneider & Ardenghi. *Salvia divinorum* Epling & Játiva (Maria Pastora) e Salvinorina A: crescente uso recreacional e potencial de abuso. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, 12: 358-362. 2010.

b. Atividade Antiangiogênica da *Salvia*

A atividade inibitória do extrato e das frações da *Salvia officinalis* sobre o câncer vascular e suas metástases foi investigada. O extrato etanólico das partes aéreas de *S. officinalis* (ESO) inibiu não apenas a formação do tubo capilar, utilizando como modelo as células endoteliais da veia umbilical humana, como também em modelos de angiogênese da aorta de ratos. Além disso, o extrato etanólico de *S. officinalis* e sua fração hexano mostrou uma atividade inibitória dose dependente sobre a migração das células endoteliais no modelo de cicatrização. Essas descobertas indicam novas atividades farmacológicas de *S. officinalis*, como antiangiogênica *in vitro* e *ex vivo*.

Keshavarz et al. *In vitro* and *ex vivo* antiangiogenic activity of *Salvia officinalis*. **Phytotherapy Research**. 24: 1526–1531 (2010).

2. Reações Adversas no Exterior

2.1. Intoxicação por Datura

Glatstein MM et al. 2010. Use of Physostigmine for Hallucinogenic Plant Poisoning in a Teenager: Case Report and Review of the literature. **American Journal of Therapeutics**. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181f0cbb4. acessado em jun/2011.

Uma canadense de 15 anos de idade foi encontrada com alucinações, taquicardia, pupilas dilatadas e alterações cutâneas após ingerir sementes de *Datura stramonium*, popularmente chamada de trombeta ou saia branca. A datura é conhecida por apresentar em sua constituição a atropina, um alcalóide capaz de inibir a atividade do sistema colinérgico, o que explica os sintomas descritos no presente caso e também a larga aplicação farmacológica desta planta. Curiosamente, o quadro apresentado pela paciente foi revertido com o uso de uma substância extraída de outra planta medicinal, a fisostigmina, que por apresentar ação oposta à datura, foi capaz de reverter o quadro de intoxicação.

2.2 – Mandrágora: intoxicação por meio de mecanismos anticolinérgicos

Tsiligianni IG et al. A two cases clinical report of mandragora poisoning in primary care in Crete, Greece: two case report. *Cases Journal* 2: 9331. 2009.

Dois casos de intoxicação após o consumo acidental de *Mandragora officinarum* (Solanaceae) foram descritos na Grécia. Uma mulher de 47 e um homem de 48 anos da mesma família apresentaram sintomas incluindo náusea, tontura, boca seca, dor de cabeça, instabilidade ao caminhar e vômitos. Além disso, os exames revelaram uma taquicardia supraventricular persistente em ambos os pacientes, que os manteve na UTI durante uma semana. O tratamento consistiu primeiramente na remoção do material vegetal do trato gastrointestinal, por meio de lavagem gástrica, e posterior administração de agentes colinérgicos (fisostigmina) durante cinco dias. A alta concentração de alcalóides presentes na mandrágora confere à planta propriedades anticolinérgicas, sendo estas responsáveis pelos sintomas apresentados pelos pacientes.

2.3. Interação entre warfarina e sálvia

Salvia miltiorrhiza (mais conhecida por “Danshen” pelos chineses) é comumente utilizada na China continental para o tratamento de distúrbios relacionados à aterosclerose, tais como doenças cardiovasculares e neurovasculares. Esta planta pode afetar hemostase de várias maneiras, inibindo a agregação plaquetária, interferindo com a coagulação extrínseca do sangue, na atividade de antitrombina III e promovendo a atividade fibrinolítica. Três casos já foram registrados com anticoagulação excessiva e complicações hemorrágicas quando os pacientes receberam tratamento crônico com warfarina e também tomaram “danshen”. Devido as interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, esta planta deve ser evitada em doentes usuários de warfarina.

Chan, TYK. Interaction between warfarin and danshen (*Salvia miltiorrhiza*) **Annals of Pharmacotherapy** 35: 501-504. 2001.

3. Alerta

O que está no rótulo é confiável?

Um recente estudo realizado no Reino Unido aponta para um problema cada vez mais comum: a adulteração da composição de drogas vendidas como “legais” na internet. De um total de sete produtos analisados (incluindo compostos “naturais” a base de plantas), seis não continham o ingrediente anunciado como principal ativo. Ainda, em cinco das amostras foram encontradas doses elevadas de cafeína, benzilpiperazina e 1-[3-(trifluorometil)fenil]piperazina. A benzilpiperazina é um vermífugo de uso veterinário e humano capaz de produzir efeitos semelhantes à anfetamina, provocando quadros de agitação, taquicardia e desidratação. A mesma benzilpiperazina vem se tornando cada vez mais comum na cena eletrônica como uma alternativa ao ecstasy (MDMA), sendo comercializada como um “barato legalizado e à base de ervas” – embora o composto seja totalmente sintético.

Para saber mais:

<http://www.rsc.org/chemistryworld/News/2011/May/09051102.asp>

Baron M, Elie M, Leie L 2011. An analysis of legal highs – do they contain what it says on the tin? DOI 10.1002/dta.274

3. Curiosidades

Salvia divinorium: uso religioso e recreacional

Conhecida tradicionalmente como “ska Maria Pastora” ou “La Maria”, a planta *Salvia divinorium* (Lamiaceae) é considerada sagrada para a cultura Mazateca, de Oaxaca, no México, e tem sido utilizada ritualisticamente há séculos. O nome reflete a crença Mazateca de que a planta é a encarnação da Virgem Maria. Consumida sob forma de folhas secas – mascadas, fumadas ou bebidas em extratos – a sálvia produz potentes efeitos alucinógenos, compreendendo sinestésias, como ouvir sons que remetem a cores, e experiências transcendentais. Estes efeitos são decorrentes da ação da salvinatorina A, um diterpeno que estimula receptores opióides tipo *kappa*. O uso recreacional da *Sálvia divinorium*, apesar de pouco significativo, vem aumentando principalmente na Europa e na América do Norte. Na Itália, um estudo epidemiológico mostrou que, de 2015 jovens entrevistados, 11% consumiam a planta. Não há registros de estudos semelhantes no Brasil, onde a sálvia é legalmente permitida e fora da lista de plantas controladas pela ANVISA. Consequências médicas ou psicológicas negativas, bem como reações adversas relacionadas ao uso da sálvia são escassas na literatura científica. Da mesma forma, pouco se sabe sobre potencial de abuso e dependência. Essa escassez de dados é explorada por sites na Internet que a utilizam como evidência para consumo seguro ou ausência de restrições. Entretanto, alguns usuários reportam tolerância e sintomas de fadiga, exaustão e letargia após o uso.

Schneider RJ e Ardengui P. *Salvia divinorium* Epling & Játiva (Maria Pastora) e Salvinorina A: crescente uso recreacional e potencial de abuso. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais** 12: 358-362. 2010.

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS
CEBRID – DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
IMPRESSO

Rua Botucatu, 862 – 1º andar
04023-062 – São Paulo – SP
Telefone: 0xx11- 2149-0161
Site: <http://www.cebrid.epm.br>

4. Mitos e Realidades

O Contato com divino pode ser intermediado pelo peiote?

Algumas tribos ao norte do México e sul dos Estados Unidos fazem uso, desde tempos remotos, do peiote (*Lophophora williamsii*) em seus rituais religiosos. Os efeitos obtidos com o uso deste cacto são associados pelos índios às experiências de contato próximo com entidades espirituais. Sua utilização em rituais se expandiu em tempos mais modernos, aumentando também seu uso recreacional. A ingestão do peiote provoca alteração de consciência e alucinações, devido à presença da mescalina. Esta substância foi isolada no final do século 19 e sintetizada em laboratório em 1919. Seus efeitos no organismo foram descritos em 1927 - este alucinógeno da classe das feniletilaminas promove alucinações, euforia, alteração na percepção da realidade, taquicardia, diminuição do apetite entre outros.

Os efeitos do uso desta planta são relatados no romance “**As portas da Percepção e Céu e Inferno**”, de Aldous Huxley – Globo editora.

5. Plan-News

Anote em sua agenda os próximos eventos:

- **III Simpósio Latino-Americano de Produção de Plantas Mediciniais, Aromáticas e Condimentares**
25 a 29 de julho de 2011 na UFV - MG
<http://www.abhorticultura.com.br/eventos>
- **FeSBE 2011**
24 a 27 de Agosto no Centro de Convenções Sul América na cidade do Rio de Janeiro
<http://www.fesbe.org.br/fesbe2011>
- **XX Congresso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina**
19 a 22 de setembro de 2011 no Seara Praia Hotel em Fortaleza (CE)
<http://www.silae.org.br/novo/silae.php>

