

PLANFAVI

janeiro / março
2015

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicótropas
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), Bianca Alves Pereira, Juliana Mourão Ravasi, Julino A. R. Soares Neto, Lucas O. Maia e Sabrina Alves Pereira.

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Editorial

FITOTERÁPICOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Produtos medicinais à base de plantas, embora de uso milenar, ganharam popularidade nas últimas décadas, com o consequente aumento da sua utilização, pela população em geral, para o tratamento dos mais diversos problemas de saúde. Como consequência, o uso concomitante de fitoterápicos e medicamentos sintéticos tornou-se uma prática comum nos últimos anos.

Muitas pessoas acreditam que os produtos a base de plantas, por serem naturais, são seguros e isentos de efeitos colaterais ou reações adversas, o que é uma perigosa simplificação do problema. Um amplo estudo de revisão (1) revelou que 15% dos pacientes que estão tomando medicamentos convencionais para algum problema de saúde fazem uso concomitante de produtos de origem vegetal e, entre eles, potenciais interações medicamentosas foram relatadas em 40% dos pacientes (1). Além disso, somente 1/3 destes usuários comunicam ao médico o uso destes produtos. O profissional de saúde, por sua vez, também não tem o hábito de perguntar ao paciente sobre este assunto, ou seja, temos um quadro onde o paciente não informa e o médico não pergunta. Esta ausência de informações, associada ao fato de que os produtos fitoterápicos muitas vezes apresentam um grande número de substâncias em sua composição, aumenta a probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas.

A associação entre medicamentos sintéticos e plantas medicinais é relativamente comum, como por exemplo, entre camomila (*Matricaria chamomilla* L. - Asteraceae) ou maracujá (*Passiflora edulis* Sims - Passifloraceae) e benzodiazepínicos, podendo eventualmente provocar interações medicamentosas. No caso da erva-de-São-João

(*Hypericum perforatum* L. - Hypericaceae), há o registro de um grande número de ocorrências deste tipo.

Existem vários fatores que contribuem para o desencadeamento de interações medicamentosas ou até mesmo casos de intoxicação envolvendo plantas medicinais (2). Entre eles, podemos destacar a falta de conhecimento das condições do cultivo, problemas de identificação da planta, falta de informações sobre posologia, tempo de utilização e, principalmente, poucos dados sobre os mecanismos de ação responsáveis por estes problemas. Nos últimos anos, os trabalhos sobre interações envolvendo planta – fármaco aumentaram de forma significativa e revelaram que, dependendo dos produtos envolvidos, o prejuízo à saúde pode ser significativo.

Para que haja um melhor contato entre o notificador e o prescritor, é importante a divulgação da fitofarmacovigilância entre os profissionais de saúde, permitindo, desta forma, um melhor conhecimento sobre os eventuais efeitos prejudiciais, o aprimoramento do medicamento (se for o caso) e a garantia de sua eficácia e segurança.

Ricardo Tabach

Referencias

1. Izzo & Ernst. Interactions between Herbal Medicines and Prescribed Drugs: An Update Systematic Review. *Drugs*. 2009, 69:1777-1798.
2. Skalli, S., Bencheikh, R.S. Safety Monitoring of Herb-Drug Interactions. *Drug Saf*, 35 (10): 785-791. 2012.

1. Planta em Foco

***Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Theaceae)**

Arbusto ou árvore de pequeno porte, de origem asiática, com folhas simples, alternas, inteiras, com margem serrada e textura coriácea. É designada genericamente como chá-da-índia ou como chá-verde, *oolong* e chá-preto, em referência ao produto resultante do preparo diferencial das folhas. Folhas recém coletadas e imediatamente estabilizadas caracterizam o chá-verde e, quando submetidas à fermentação rápida ou prolongada, constituem o tipo *oolong* e o chá-preto, respectivamente.



Usos populares: analgésica, antiasmática, antibacteriana, antioxidante, digestiva, diurética, estimulante, controle da diarreia, eliminação de gorduras, utilizado para emagrecimento, auxílio na digestão.

Fitoquímica: A composição química de suas folhas varia com a época do ano, idade das folhas, clima, práticas agrônomicas e forma de preparo do chá (verde, *oolong*, preto, vermelho). De uma forma geral, sua folha contém polifenóis (catequinas e flavonóides), alcaloides (cafeína, teobromina, teofilina), óleos voláteis, lipídeos, vitaminas e elementos inorgânicos (alumínio, manganês, flúor). Seus efeitos benéficos à saúde são associados principalmente aos polifenólicos, e a ação estimulante do SNC aos alcaloides que, por vezes, estão relacionados aos efeitos adversos e interações medicamentosas.

Farmacologia: Estudos associam esta planta a uma menor incidência de doenças relacionadas ao estresse oxidativo, tais como o aparecimento de doenças e agravos não transmissíveis que antigamente eram conhecidos como doenças crônicas, incluindo as doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, câncer e obesidade. O seu consumo é associado à diminuição do colesterol.

Referências:

Hernandez-Figueiroa. El té verde, una buena elección para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Arch. Lat. Amer. Nutr. 54: 380-394. 2004.

Lorenzi & Matos. **Plantas medicinais no Brasil/ Nativas e exóticas.** Nova Odessa: Instituto Plantarum. 2002. 512 p.

Sharangi, AB. Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.) – A review. **Food Res. Intern.** 42:529–535. 2009.

Resumo dos estudos

a) *Camellia sinensis* e diabetes tipo 2

Este trabalho avaliou a atividade antioxidante de alguns constituintes da *Camellia sinensis*, bem como o seu efeito sobre pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. O chá verde é rico em constituintes polifenólicos

(principalmente flavonoides) que possuem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antimutagênicas em vários sistemas biológicos. A principal classe de flavonoides neste chá é das catequinas, que exercem um importante papel como antioxidante na prevenção e tratamento de muitas doenças. Os pacientes receberam cápsulas contendo 200mg de extrato padronizado de *C. sinensis* ajustado para 70% de polifenóis ao longo de 18 meses, sendo que nos primeiros nove meses, os pacientes receberam cápsulas 2x ao dia e nos nove meses subsequentes, cápsulas 3x ao dia. Não houve mudanças significativas nos níveis de hemoglobina glicada em relação ao grupo placebo. Os resultados deste estudo revelaram que este tratamento não foi benéfico em pacientes diabéticos com complicações agudas, havendo a necessidade de mais estudos para o esclarecimento deste ponto. Por outro lado, os resultados mostraram que houve uma redução significativa da peroxidação lipídica nos pacientes que receberam chá-verde, contribuindo para o bem estar destes pacientes.

Spadiene et al. "Antioxidant effects of *Camellia sinensis* L. extract in patients with type 2 diabetes." **J. Food Drug Analysis** 505-511, 2014.

b) *Camellia sinensis* reduz adipogênese

Este trabalho avaliou a influência do chá-verde sobre a adipogênese em pacientes com a síndrome metabólica, bem como os mecanismos moleculares envolvidos neste processo. O tecido adiposo está relacionado com a secreção de alguns hormônios como a leptina, resistina e estrógeno, entre outros, além de afetar outros órgãos do sistema endócrino e contribuir para o desenvolvimento da obesidade. Os pacientes tratados por 12 semanas com chá-verde apresentaram um aumento de adiponectina, e redução dos níveis de visfatina, quando comparados com o grupo placebo. Os níveis de leptina também não sofreram alterações em relação ao grupo controle. Entretanto, os níveis subcutâneos destas substâncias não foram alterados nos dois grupos. Embora os mecanismos moleculares envolvidos neste processo não estejam completamente esclarecidos, os resultados sugerem que o chá-verde diminui a expressão dos fatores de transcrição da adipogênese, reduzindo a formação de tecido adiposo.

Yang et al. Green tea extracts reduce adipogenesis by decreasing expression of transcription factors C/EBP α and PPAR γ . **Int J Clin Exp Med.**7: 4906-14. 2014.

Outros estudos:

Nuneset al. Daily consumption of white tea (*Camellia sinensis* (L.)) improves the cerebral cortex metabolic and oxidative profile in prediabetic Wistar rats. **Br J Nutr.** 26:1-11. 2015

Condeet al. Tea (*Camellia sinensis* L.): a putative anticancer agent in bladder carcinoma? **Anticancer Agents Med Chem.** 15: 26-36. 2014.

2. Reações adversas no Exterior

2.1. Sinal de Alerta: ácido aristolóquico (potente cancerígeno e nefrotóxica)

Aristolochia elegans

Segundo alerta publicado pela agência americana de regulação sanitária, o *Food and Drug Administration* (FDA), foi aconselhado aos consumidores interromper imediatamente o uso de qualquer produto botânico que contenha o ácido aristolóquico. Estes produtos podem ser vendidos como “medicamentos tradicionais” ou como ingredientes de suplementos alimentares.

O ácido aristolóquico é encontrado principalmente em espécies do gênero *Aristolochia* (ver espécies em: FDA – http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_141.htm), mas também podem estar presentes em outras plantas. O consumo de produtos que contêm ácido aristolóquico tem sido associado com danos permanentes nos rins, por vezes resultando em falha renal que tem exigido diálise renal ou transplante de rim.

Outros efeitos tóxicos após doses elevadas podem incluir taquicardia, pulso fraco, diminuição do tônus do coração, constipação, poliúria e uma inflamação aguda do trato urogenital. Além disso, alguns pacientes desenvolveram certos tipos de cânceres, mais frequentemente no trato urinário. Além da notificação de casos, é possível encontrar publicações científicas confirmando os riscos associados à *Aristolochia* sp e ao ácido aristolóquico.

Nota: Sinal de Alerta é uma medida de proteção preventiva. Segundo o Centro de Vigilância Sanitária (CVS-SP) um sinal é “*Informação notificada sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada previamente, de forma incompleta. Normalmente, mais de uma notificação é necessária para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação*”.

Referências

Chen *et al.* Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. **PNAS**, 109 (21): 2012.

Martinez *et al.* Progression rate of Chinese herb nephropathy: impact of *Aristolochia fangchi* ingested dose. **Nephrol Dial Transplant**, 17: 2002.

obs: texto transcrito do Coletivo Curare de 27/05/2013. coletivocurare.wordpress.com

2.2. Chá verde pode atacar o fígado

Produtos a base de *Camellia sinensis* (chá verde) têm sido largamente comercializados como suplementos para emagrecer, tendo em vista o potencial efeito antiobesidade dos compostos contidos na planta. No entanto, relatos de reações adversas associados ao consumo de preparações de chá verde têm sido publicados, referindo-se principalmente a danos ao fígado (hepatotoxicidade). Estes relatos foram compilados em uma revisão que analisou 34 casos descritos na literatura médica internacional entre 1998 e 2008, incluindo seis homens e 28 mulheres. Em todos os casos foi diagnosticado um quadro de hepatite não viral e os danos hepáticos incluíram reações inflamatórias, colestase (redução do fluxo biliar), esteatose (“fígado gorduroso”) e necrose. Em alguns casos a reação foi relacionada ao uso concomitante de medicamentos

sabidamente hepatotóxicos, como diclofenaco e paracetamol. Apesar disso, o consumo de chá verde foi atribuído como causa principal dos danos hepáticos em 80% dos casos. Nesses casos, observou-se uma relação temporal entre o consumo das preparações de chá verde e o início ou a cessação dos efeitos adversos: 70% dos pacientes estavam utilizando a bebida pelo período de uma semana a três meses, período considerado sugestivo na avaliação de causalidade; além disso, em todos os casos o descontinuo do uso levou à recuperação hepática; e em sete pacientes que retomaram o consumo após a recuperação o efeito hepatotóxico foi observado novamente. Interessante notar que os produtos utilizados na maior parte dos casos continham concentrações elevadas de polifenóis, principalmente catequinas e ésteres do ácido gálico, particularmente a epigallocatequina-3-galato. Esta constatação – em conjunto com dados de estudos toxicológicos em animais de laboratório – levou à conclusão de que estes componentes do chá verde parecem ser responsáveis pela hepatotoxicidade observada nos relatos de caso analisados.

Referências

Mazzantiet al. 2009. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. **Eur j clin pharmacol** .65: 331-341.

3. Alerta

3.1. Leite da moreira.

Recentemente foi anunciado num programa de grande audiência o risco do uso do produto Leite da Moreira. Segundo sua embalagem, o mesmo seria Fitoterápico e Suplemento alimentar e serviria para as mais diferentes indicações terapêuticas, como, por exemplo, reumatismo agudo e crônico, dores musculares, reumáticas e de cabeça, bursite e lombalgia, calmante contra o histerismo e antidepressivo. A composição anunciada do produto seria obtido de plantas medicinais da Amazônia: Manacá, Sucupira, Salsa-parrilha, Pocová, Bacurina, Pari-paroba, Morurê, Impossível e Quebra-pedra.

A ilegalidade do produto é muito fácil de ser constatada, considerando-se que não existe produto regular que seja ao mesmo tempo fitoterápico e suplemento alimentar, ou se é medicamento ou alimento pelas normas brasileiras; segundo, por que não há número de registro do produto e, por fim, dificilmente um produto legal seria autorizado para tantas e diferentes indicações terapêuticas.

A Anvisa já havia recebido denúncias sobre o produto, incluindo, o comércio ilegal, por ser medicamento sem registro, além de queixas técnicas e eventos adversos e, por isso, determinou, pela Resolução - RE nº 4.954, desde 23 de dezembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União n. 249, a suspensão da fabricação, divulgação, distribuição, comércio e uso, em todo o território nacional, de todos os produtos denominados LEITE DA MOREIRA por não possuírem registro nesta Agência e ser de origem de fabricação desconhecida. Também foi determinada a apreensão e inutilização de todos os produtos denominados LEITE DA MOREIRA que forem apreendidos por não possuírem registro nesta agência.

Segundo notícia veiculada na mídia, pesquisadores nacionais já avaliaram o produto e o que encontraram, em vez de derivados vegetais, foram antiinflamatórios sintéticos, esteroidais e não esteroidais, em altas concentrações, que podem causar diversos danos aos seus usuários. Porém, mesmo com a proibição e a divulgação da ilegalidade do produto, ainda se encontra facilmente sua oferta na internet.

A população precisa ser esclarecida para utilizar apenas medicamentos regulares de modo obter os efeitos desejados e não comprometer sua saúde. Produtos regulares foram avaliados quanto a sua segurança, eficácia e qualidade e possuem sempre o número de registro no Ministério da Saúde.

4. Curiosidades

Maconha e Carnaval, marchas e marchinhas!

Talvez a primeira menção da maconha na nossa língua tenha sido um escrito de 1.548. A maconha é o nome dado no Brasil a uma planta chamada cientificamente de *Cannabis sativa*. Cada vez mais, esta planta, vem sendo comentada direta ou indiretamente nas letras das músicas em períodos de carnaval. Em um trabalho recente, Cornélio, Lopes & Silva (2011), citam que há na letra de uma marchinha do bloco carnavalesco Quanta Ladeira, a alusão ao consumo de drogas, expressa como “dar uma bola” que popularmente significa “fumar maconha”.

Como diz o manifesto do bloco Planta na Mente, o primeiro do Rio de Janeiro a levantar a bandeira da legalização da maconha, “o carnaval também é uma grande oportunidade de discussão social. É o momento de usarmos da nossa irreverência, música e existência para disseminar nosso protesto e estabelecer nosso papel no mundo”. Após estrear no Carnaval 2011, eles participaram das três Marchas da Maconha – manifestações favoráveis a mudanças nas leis relacionadas à maconha – e promovem eventos pela discussão e conscientização sobre a proibição da maconha e seus efeitos na sociedade.

Outro caso surgiu em 2012, quando, o cavaquinista Henrique Cazes compôs uma marchinha intitulada “Marcha da Maconha” que se fortaleceu desde que as manifestações começaram e, principalmente depois que a grande mídia passou a tratar o assunto de forma diferente, em referência à repercussão sobre a liberação da maconha no Uruguai e no Estado do Colorado, o primeiro a vender a droga para fins recreativos nos Estados Unidos. A “Marcha da Maconha” foi uma das dez finalistas do Concurso Nacional de Marchinhas 2014.

“Estamos aqui para fazer história, construir novas pontes, adubar e plantar sementes positivas de tolerância” (Bloco Planta na Mente). Para refletir!

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
IMPRESSO

Rua Botucatú 740 – 4º andar

04023-062 – São Paulo – SP

Telefone: 11- 5576-4997

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

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

Outras informações em:

Centro Brasileiro de Informações sobre drogas Psicotrópicas.
Disponível em: http://www.cebrid.epm.br/folhetos/maconha_.htm.
Acesso em 13/03/2015.

5. Mitos e Realidades

O óleo de abacate atua sobre a próstata e a calvície?

A acidez do óleo de abacate é inferior a 1%. O óleo de abacate possui em sua composição várias substâncias com propriedades medicinais. Entre as mais ativas temos lecitinas, fitoesteróis (beta-sitosterol), gorduras monoinsaturadas, vitamina A e um alto teor de vitamina E. O óleo é composto também de aminoácidos, como glutamina, que tem ação antioxidante, inibindo a formação de radicais livres, que desorganizam o núcleo das células. O b-sitosterol é um princípio ativo presente nesse óleo e em vários medicamentos fitoterápicos indicados para a próstata, sendo considerado o mais efetivo fármaco para este tipo de problema. Ele age especificamente sobre o fígado, inibindo uma enzima, a 5-alpha-reductase que, ao reduzir a testosterona e convertê-la em DHT, ocasiona uma série de problemas. A ligação do DHT a receptores androgênicos na próstata tende a ocasionar sua dilatação, problemas vasculares e possibilidade de impotência. Sendo que, sua ligação a receptores hormonais nos folículos pilosos, levam ao surgimento da calvície. Assim, o b-sitosterol contido no óleo de abacate, age reduzindo a dilatação da próstata e reduzindo a queda capilar.

Referências

- Ahmed, E. M.; Barmore, C. R. Avocado. In: Nagy, S.; Shaw, P.E.; Wardowski, W.F. (Ed.) Fruits of tropical and subtropical origin: composition, properties and uses. **Lake Alfred: AVI Publishing**. 121-156. 1990.
- Souza, P.; Souza Neto, M.; Maia, G. Componentes funcionais nos alimentos. **Boletim da SBCTA**, 37: 127-135, 2003.

6. Plan-News

I Simpósio de Plantas Medicinais e Fitoterapia da Cidade de São Paulo 16/05/2015 São Paulo

http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/meio_ambiente/umapaz/noticias/index.php?p=192544

IV Congresso Latinoamericano de Etnobiología /V

Congresso Colombiano de Etnobiología

28 de Setembro a 2 de Outubro de 2015 Cauca, Colombia

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

XXXIII Congresso Brasileiro de Psiquiatria

Florianópolis, de 04 a 07 de novembro de 2015

www.abp.org.br/congres

