

PLANFAVI

outubro/ dezembro
2015

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,
Lucas O. Maia.

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Editorial

Editorial: FITOTERAPIA NO SUS

Desde a implantação, pelo Governo Federal, da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, em 2006, várias medidas foram tomadas com a finalidade de incentivar o desenvolvimento da Fitoterapia como uma opção terapêutica para a população brasileira. Entre estas medidas, podemos destacar a criação do Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, em 2009, formado por representantes de diversos ministérios e integrantes da sociedade civil. Este Comitê tem como objetivos: definir critérios, parâmetros, indicadores e metodologia voltados à avaliação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF); criar instrumentos adequados à mensuração de resultados para as diversas vertentes da PNPMF; e avaliar a ampliação das opções terapêuticas aos usuários e a garantia de acesso à plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à Fitoterapia no SUS, entre outros objetivos.

Embora nem todas as medidas tenham sido fruto de um consenso, gerando muitas vezes acaloradas discussões entre os integrantes desse comitê, como por exemplo, a composição da lista de 71 plantas de interesse do SUS, alguns avanços são inegáveis. Entre estes avanços, podemos destacar a disponibilização, na rede pública, de alguns fitoterápicos, como a *Maytenus ilicifolia* (espinheira santa), a *Valeriana officinalis* (valeriana) e a *Harpagophytum procumbens* (garra-do-diabo). Contudo, pesquisas recentes realizadas nas Unidades Básicas de Saúde (UBSs) de São Paulo revelaram que, apesar disto, a distribuição e a dispensação destes medicamentos se encontram muito abaixo do que estava inicialmente

previsto. E é exatamente neste ponto que se localiza um dos gargalos para a ampliação do acesso destes medicamentos para a população, pois a distribuição é irregular, muito pouco divulgada e sem uma prévia capacitação dos profissionais de saúde envolvidos neste processo. Adicione-se a este quadro uma grande resistência da classe médica em prescrever estes produtos. Isto acontece porque uma parcela significativa destes profissionais parte da visão equivocada de que os produtos à base de plantas não têm efeito ou são desprovidos de estudos que atestem a sua eficácia, segurança e qualidade, visão esta decorrente de uma formação médica tradicional que não contempla a fitoterapia como uma disciplina integrante do currículo médico. Some-se a isto o grande poder econômico e de penetração da indústria farmacêutica junto a estes profissionais, contribuindo para a manutenção deste quadro.

O avanço da fitoterapia, baseado em estudos pré-clínicos e clínicos que atestem a eficácia, segurança e qualidade, uma política pública mais incisiva, o diagnóstico preciso e a consequente solução dos problemas de distribuição e divulgação dos produtos fitoterápicos, bem como programas de capacitação dos profissionais de saúde, poderiam contribuir para reverter esta situação e permitir o acesso e uso de forma segura destes medicamentos pela população brasileira, trazendo como consequência uma melhoria da qualidade de vida da população.

Ricardo Tabach

1. Planta em Foco

***Aleurites moluccanus* (L.) Willd. - Euphorbiaceae**

Aleurites moluccanus é uma árvore ornamental natural da Indo-Malásia, encontrada nas regiões sudeste e sul do Brasil. Possui cerca de 20 m de altura.

Suas folhas são simples e 3-5-lobuladas, longo-pecioladas, com até 20 cm de comprimento, quando novas tem revestimento estrelado-tomentoso, que conferem tonalidade prateada a ferrugínea à face inferior; flores monoicas, brancas, pequenas e numerosas; pétalas com 7-9 mm de comprimento; os frutos possuem 5-6 cm de diâmetro e de 1 a 2 sementes.



Sinonímia popular: nogueira-da-índia e nogueira-do-litoral.

Usos populares: as folhas e as cascas do caule são utilizadas no tratamento de diversas patologias, tais como, febre, inflamações, asma, conjuntivite, hepatite, dores de cabeça, úlceras, gonorréia, além da ação antitumoral, laxativa, sudorífera e anti-reumática. Embora as sementes contenham substâncias tóxicas, consta o seu uso popular como vermífugo, emético e purgativo; seu óleo é aplicado externamente nos casos de reumatismo e na fabricação de vernizes, tintas, sabão e lubrificantes.

Fitoquímica: A variação na composição química das folhas e das cascas de caule da nogueira-da-Índia tem sido relacionada a fatores edáficos e climáticos; por exemplo, em espécie cultivada no Brasil não foram detectados alguns triterpenos (moretenona, moretenol) e a cumarina (molucanina). De modo geral, as folhas e cascas de caule contém o diterpeno (sonderianol), os triterpenoides (ácido acetil aleuritólico, α,β -amirina, α,β -amirinona), flavonoides C-glicosídeos (2''-O-ramnosilswertisina, swertisina) e taninos. As sementes contêm ácidos graxos (ácido oléico, linoléico, linolênico, palmítico, esteárico), saponinas e derivados de forbol, entre outros.

Farmacologia: Estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que o ácido acetil aleuritólico, tem atividade anti-inflamatória, analgésica e antibacteriana. A atividade antitumoral foi atribuída ao sonderianol e os triterpenoides (α,β -amirina e α,β -amirinona) contribuem nos efeitos analgésico e anti-inflamatório. Estudos com o extrato de acetônitrila/diclorometano das cascas de caule evidenciaram atividade anti-HIV. O extrato metanólico obtido de suas folhas revelou atividade hipocolesterolêmica e efeito antibacteriano contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. O extrato padronizado de suas folhas (3% m/m de 2''-O-ramnosilswertisina) tem efeito anti-hipernociceptivo. Não

há dados que comprovem a eficácia terapêutica e a segurança de uso em humanos. Substâncias tóxicas como derivados de forbol, saponina e toxalbumina tem sido descritos na planta, e os sintomas de intoxicação são náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia, seguidos de sede e letargia. Em casos com maior gravidade, desidratação, midríase, cianose e hipertermia.

Referências:

Lorenzi, H.; Matos, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2ª edição. Nova Odessa, Brasil: Instituto Plantarum, 2008.

Quintão et al. *Aleurites moluccana* and its main active ingredient, the flavonoid 2-O-rhamnosylswertisin, have promising antinociceptive effects in experimental models of hypersensitivity in mice. **Pharmacol. Biochem. Behav.** 102, 302–311, 2012.

Satyanarayana et al. A new phorbol diester from *Aleurites moluccana*. **Fitoterapia.** 72(3):304-6, 2001.

Resumo dos estudos

a) Atividade anti-inflamatória de *Aleurites moluccanus*.

Este trabalho avaliou os mecanismos envolvidos no efeito anti-inflamatório tópico de um extrato padronizado contendo 10mg/g de *A. moluccanus*, utilizando como modelo experimental o edema de orelha induzido por óleo de cróton em camundongos. O tratamento inibiu de forma significativa o edema, além de reduzir a migração leucocitária, o Fator de Necrose Tumoral (TNF), a interleucina 1- β e a quimiocinas derivadas de queratinócitos quimioatrativos (CXCL1/KC). Este trabalho mostrou pela primeira vez os mecanismos envolvidos na ação anti-inflamatória desta planta, abrindo um caminho para futuros estudos clínicos que comprovem a segurança e eficácia deste produto.

Mendes Hoepers et al. Topical anti-inflammatory activity of semisolid containing standardized *Aleurites moluccana* L. Willd (Euphorbiaceae) leaves extract. **J Ethnopharmacol.** 173: 251-5, 2015.

b) Efeitos antinociceptivos de *A. moluccanus*

Este trabalho avaliou os constituintes obtidos da fração clorometano desta espécie, bem como as propriedades anti-inflamatórias e antinociceptiva de amirenona, um triterpeno isolado desta planta. Para tanto, foram utilizados os modelos de edema de pata e a pleurisia induzidos pela carragenina e a artrite provocada pelo adjuvante completo de Freund (CFA). Amirenona reduziu a hipersensibilidade mecânica e o edema de pata, interferindo com a migração de neutrófilos. Resultados similares foram observados no caso da pleurisia. A administração repetida destes compostos também reduziu a sensibilização mecânica e o edema desenvolvidos no modelo de artrite induzida pela CFA. Os autores concluem que a amirenona pode ser

eficaz tanto na inflamação aguda como crônica, sugerindo que este composto poderia representar uma nova ferramenta terapêutica no alívio da dor que acompanha os processos inflamatórios.

Quintão et al. Contribution of α , β -Amyrenone to the Anti-Inflammatory and Antihypersensitivity Effects of *Aleurites moluccana* (L.) Willd. **Biomed Res Int.** 636839, 2014.

Outros estudos:

Cesca et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and wound healing features in animal models treated with a semisolid herbal medicine based on *Aleurites moluccana* L. Willd. Euforbiaceae standardized leaf extract: semisolid herbal. **J Ethnopharmacol.** 143: 355-62. 2012.

Quintão et al. *Aleurites moluccana* and its main active ingredient, the flavonoid 2'-O-rhamnosylswertisin, have promising antinociceptive effects in experimental models of hypersensitivity in mice. **Pharmacol Biochem Behav.** 102: 302-11. 2012

2. Reações adversas no Exterior

2.1. Potencial de interação entre *Hydrastis canadensis* L. e medicamentos convencionais alopatóicos

O Departamento Federal de Saúde do Canadá (*Health Canada*) iniciou uma revisão de segurança para avaliar informações sobre o risco de interações entre produtos contendo *Hydrastis canadensis* (popularmente conhecida como *goldenseal* no Canadá e "hidraste" no Brasil) e medicamentos alopatóicos.

Produtos de ingestão oral contendo *Hydrastis canadensis* são utilizados tradicionalmente na fitoterapia para o tratamento ou alívio de sintomas em uma variedade de problemas digestivos, tais como: indigestão ou azia; condições infecciosas ou inflamatórias do trato digestivo, como gastrite; ou para aumentar o apetite.

As evidências disponíveis atualmente sugerem que o uso oral de *Hydrastis canadensis* pode contribuir para interações planta-medicamento, porém os dados são limitados e casos de tais interações não são conhecidos. Alguns estudos demonstraram que essa planta pode diminuir a atividade de certas enzimas do citocromo P450 no fígado. Essas enzimas são responsáveis por processar e eliminar diversas substâncias ingeridas oralmente, incluindo medicamentos. Em alguns casos, essas enzimas convertem medicamentos da sua forma inativa à sua forma ativa no corpo. Diminuindo a atividade dessas enzimas, certos medicamentos podem permanecer no corpo mais tempo do que o normal, atingindo potencialmente níveis tóxicos. Diversos outros fatores podem afetar o potencial de interação planta-medicamento, incluindo genética, idade e estado de saúde, bem como o tipo, a dose e a composição dos produtos utilizados concomitantemente.

O Departamento de Saúde do Canadá está monitorando atualmente informações sobre as reações adversas relacionadas ao uso de produtos contendo *Hydrastis canadensis*, e encoraja a notificação de tais reações.

Referências:

Goldenseal. **Potential herb-drug interaction.** Summary Safety Review, Health Canada, 30/04/2015. (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/reviews-examens/hydrastis-eng.php>).

Goldenseal (*Hydrastis canadensis*). Potential herb-drug interaction. WHO Pharmaceuticals Newsletter, nº 3, p. 19-20, 2015.

(http://www.who.int/medicines/publications/PharmaNewsletter3_15/en)

3. Alerta

3.1. *Pelargonium sidoides*.

Medicamentos obtidos com extratos etanólicos da planta *Pelargonium sidoides* são largamente utilizados no Brasil e no mundo para o tratamento de infecções do trato respiratório, tais como bronquite, sinusite, angina tonsilar e rinfaringite. O mecanismo de ação está relacionado à atividade antimicrobiana e imunomoduladora, propriedades ligadas aos taninos e cumarinas presentes na planta. *Pelargonium* é uma planta originária da África do Sul, e o desenvolvimento de medicamentos contendo a mesma foi baseado na tradição popular, seguida de uma série de estudos pré-clínicos e clínicos, os quais demonstraram a segurança do uso bem como efeitos positivos comparados ao placebo. Os eventos adversos relatados foram quase sempre tidos como leves a moderados, sendo observadas, em alguns casos, reações alérgicas graves. Uma contraindicação de uso de produtos a base de *Pelargonium* se relaciona aos casos de risco aumentado de sangramentos e no uso concomitante de anticoagulantes, devido ao conteúdo de cumarinas na planta. Essas informações estão presentes nas bulas do medicamento. Um problema não detectado nos estudos clínicos foi relatado em 2012 na Alemanha. Foram recebidos 30 relatos espontâneos de eventos adversos hepáticos, incluindo 11 casos de hepatite, 8 de icterícia e 3 de dano hepático. Em 19 dos 30 casos relatados as pessoas usavam também outros medicamentos. Em parte destes casos, considerou-se uma possível relação entre o dano hepático e o uso do *Pelargonium*. Em função disto, foi inserida a informação nas bulas e nas monografias da Comunidade Europeia, sobre a hepatotoxicidade, de frequência ainda não conhecida. Não foram recebidos ainda relatos de danos hepáticos com uso de *Pelargonium* no Brasil, porém, considerando a precaução com uso do produto na população brasileira, a informação tem sido inserida também nas bulas dos medicamentos comercializados no país.

HMPC Monograph, disponível em:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2013/02/WC500138439.pdf. Acesso: 03/12/15

Assessment report:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2011/06/WC500107717.pdf. Acesso: 03/12/15

4. Curiosidades

Hissopo, uma planta da purificação.

Hissopo é uma planta conhecida milenarmente como purificadora. Os locais onde eram realizados os cultos de sacrifícios para obtenção do perdão dos pecados e a gratidão a Deus eram limpos com uma mistura de sangue de cordeiro e hissopo (*Hyssopus officinalis* L.). Essa orientação está descrita na bíblia nos livros de Números 19: 18-19 (“E um homem limpo tomará hissopo...”), no Salmo 51:9 (“Purifica-me com hissopo, e ficarei limpo!”) e em outras citações. Há também associação do uso dessa planta em epidemias ao longo da história, como lepra, piolhos, entre outras.

Essa planta nativa do mediterrâneo pertence a Lamiaceae, família com espécies ricas em óleos essenciais. No aspecto fitoquímico, o Hissopo possui entre 0,3 e 0,8% de óleo essencial, que possivelmente está entre os metabólitos que possam atuar como antisséptico. Esse óleo e seus componentes foram avaliados quanto à ação bactericida e fungicida. Esses se mostraram eficientes contra grande parte de micro-organismos patogênicos, inclusive alguns resistentes a antifúngicos sintéticos, como o fluconazol.

Dessa forma, o uso tradicional milenar na purificação (limpeza) de ambientes tem respaldo científico baseado na ação do óleo essencial de Hissopo.

Mazzanti et al. Antimicrobial properties of the linalol-rich essential oil of *Hyssopus officinalis* L. var *decumbens* (Lamiaceae). **Flavour Frag. J.** 13: 289-294.1998.

Hristova et al. Chemical composition and antifungal activity of essential oil of *Hyssopus officinalis* L. from Bulgaria against clinical isolates of *Candida* species. **Biotechnol. Biotechnol. Equip.** 29: 592-601.2015.

5. Mitos e Realidades

A cor da amora

A amora comum, de frutos vermelho-escuro, quase negros, era dedicada a Minerva pelos antigos. Era muito apreciada nas festas dos romanos: seu uso é mencionado por Horácio, Ovídio e Virgílio. Plínio, o Velho, dizia que ela também era muito apreciada em Chipre e no Egito e há representações de amoreira nas ruínas de Pompéia. Está

ligada à mitologia que alia a cor dos frutos ao sangue de Píramo e Tisbe. Diz a mitologia que os jovens Píramo e Tisbe estavam perdidamente apaixonados, mas as famílias eram inimigas e não permitiam o namoro e o casamento deles. Os dois moravam em casas contíguas, na Babilônia e, através de uma rachadura na parede, conversavam e trocavam juras de amor. Um dia, decidiram fugir, marcando um encontro fora da cidade da Babilônia, embaixo de uma amoreira, junto ao túmulo de Nino, o fundador da idolatria. A amoreira era uma grande árvore que produzia frutos brancos. Tisbe chegou primeiro e viu ali perto uma leoa com a boca ainda ensanguentada da caça recente que acabara de comer. Apavorada, em fuga, deixou cair seu véu que, dilacerado pela leoa, ficou sujo de sangue. Quando Píramo chegou, viu o véu de Tisbe em frangalhos e ensanguentado. Desesperado, pensando que ela estava morta, ele trespassou o peito com a espada. Seu sangue jorrou e atingiu a amoreira. Quando Tisbe voltou, vendo Píramo morto, também se matou com a espada dele. Os frutos esbranquiçados da amoreira atingidos pelo sangue de Píramo ficaram vermelhos para sempre. Shakespeare, em sua obra “*Sonho de uma noite de verão*” encena de forma caricata esta história.

Fonte: *Frutas: Sabor à primeira dentada*
Gil Felipe

6. Plan-News

6º Congresso Internacional de Plantas Aromáticas e Medicinais (CIPAM)

Entre 29 de maio e 1 de junho de 2016.

Universidade de Coimbra

<http://cipam2016.com/cipam/>

54º Congresso Brasileiro de Olericultura

25 a 29 de Julho de 2016

Universidade Federal Rural de Pernambuco

<http://www.abcsem.com.br/eventos/3104/54-congresso-brasileiro-de-olericultura>

XXIV SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL

21 a 24 de setembro de 2016

Universidade Federal de Minas Gerais

<http://www.ceplamt.org.br/xxiv-simposio-de-plantas-medicinais-do-brasil/>

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>