

PLANFAVI

PLANFAVI

Nº 21

janeiro à
março /2012

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Corpo Editorial: Coordenação Geral: Ricardo Tabach
Equipe de Colaboradores: Ana Cecília Carvalho (Anvisa), Joaquim Mauricio Duarte-Almeida, Julino A. R. Soares Neto e Lucas O. 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.unifesp@gmail.br

Editorial: A Fitoterapia e a Classe Médica

A fitoterapia não era utilizada pela classe médica onde me formei. Apesar da minha ignorância neste assunto, sempre respeitei as várias formas de conhecimento, mesmo sem utilizá-las. Entretanto, porque alguns médicos são contra a fitoterapia enquanto muitos pacientes insistem em utilizá-la?

As escolas médicas não ensinam fitoterapia aos seus alunos. Como esse tema não é abordado nas aulas, é evidente que se crie dogmas sobre os seus resultados, pois muitos não gostam de admitir que não conhecem esse assunto. Os questionamentos dos céticos sobre a eficácia da fitoterapia são relacionados à falta de embasamento científico, prescrição por não médicos (pajés, curandeiros, etc) entre outros. No entanto, um rápido levantamento sobre algumas plantas na base de dados PubMed nos mostra que há sim muitos trabalhos sobre a eficácia e segurança de muitas plantas (soja – 11.400; ginseng – 4.500; hipérico – 2.000, etc). O conhecimento popular também é bem vindo. A Etnofarmacologia é uma base para a segurança no uso de certas plantas medicinais. Outro aspecto da desconfiança médica no uso de plantas medicinais é sobre o controle de qualidade. A nossa atual legislação sobre plantas medicinais e fitoterápicos impõe que é necessário uma correta identificação e também um rígido controle destas plantas (químico, biológico, etc).

O Brasil tem uma das regulamentações mais rigorosas do mundo, no tangente a esses recursos. Portanto, podemos confiar que um produto licenciado pelas agências competentes seja adequado. Os preceitos dessa regulamentação se apóiam na assim chamada “Medicina baseada em evidências”, ou seja, pedem pesquisa que se possa basear o conhecimento da planta utilizada como arma medicamentosa. Estudos demandam custos, às vezes muito elevados. E este é um dos problemas da investigação de insumos naturais em nosso país, uma vez que a fauna e a flora não podem ser patenteadas (mas processos e técnicas, sim). Assim, as indústrias nem sempre se empolgam em patrocinar algo que não possa ser fruto de rendimentos posteriores.

Esse é um imenso viés! Pois uma das grandes críticas que se faz é que os estudos são de curta duração, com casuística pequena, ou pouco numerosos. Por exemplo, recentes revisões sobre as isoflavonas da soja utilizaram justamente esses argumentos para questionar as evidências. Apesar da abundância de estudos com a soja. Outro imenso problema é que, para uso galênico, a obtenção de matéria prima confiável nem sempre é fácil. Muito do que se conhece e emprega provém de flora oriunda de localizações distantes, e nem sempre os extratos obtidos têm o controle de qualidade desejável. Especialmente em países nos quais o uso de tratamentos herbáceos não tem a mesma regulamentação dos produtos sintéticos e industrializados. E isso ocasiona efeitos adversos atribuídos à planta, mas que podem ser devidos a outros fatores, como contaminação do extrato, ou extrato de planta “errada”. O caso é publicado e o leitor, sem o devido filtro crítico, entende esse evento como causado pela fonte vegetal, e, portanto, se atemoriza.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem um programa de incentivo à fitoterapia há muitos anos. Baseado nesta experiência da OMS, o Ministério da Saúde aprovou o Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), disponibilizando, entre outros, o uso de fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS).

É hora da classe médica se preocupar um pouco mais em se inteirar e aprofundar sobre a Fitoterapia. Pois, ela pode passar por desatenta ou inepta. Ninguém precisa ficar adepto com exclusividade dos produtos vegetais, abandonando os sintéticos. Seria insanidade. Mas desprezar um recurso válido é, pelo menos, tolo. Por enquanto, o Ministério da Saúde aprovou doze plantas que deverão ser disponíveis no SUS. Poderíamos começar por elas, quem sabe...

Ceci Mendes Carvalho Lopes

Médica assistente-doutora da Clínica Ginecológica do HCFMUSP

(Chefe do Setor de Fitoginecologia)

1. Planta em Foco

***Plectranthus barbatus* Andr. (Lamiaceae)**

Arbusto aromático perene, de ramos eretos e sublenhosos, que atinge de 1,0 a 1,5m de altura. As folhas são ovado-oblongas, pilosas e grossas com bordos denteados. As flores de coloração azulada crescem em espigas na estação chuvosa. Sua origem é atribuída à África, sendo amplamente cultivado no Brasil.



Vulgarmente conhecido como boldo nacional, boldo do Brasil, sete dores e tapete de oxalá. São conhecidas também como boldo, *Peumus boldus* Molina (Monimiaceae), *Coleus barbatus* (Andrews) Benth. (Lamiaceae) e *Vernonia condensata* Baker (Asteraceae).

Usos populares: em todo o Brasil é reconhecida para o tratamento dos males do fígado e de problemas da digestão.

Fitoquímica: óleos voláteis (guaieeno, fenchona), flavonoides e, destacando-se, os diterpenos (coleonol, forskolin) aos quais é atribuída a maioria das atividades farmacológicas.

Farmacologia: entre as ações sugeridas em estudos pré-clínicos e clínicos estão: hipotensiva, inotrópica positiva, cardiovascular, bronco-dilatadora, ativação da adenilato ciclase, inibição da agregação plaquetária (antimetástase), antitumoral, antinociceptiva e antiinflamatória. Entretanto, esta espécie não pode ser associada com medicamentos tipo metronidazol ou dissulfiram.

Costa, MCCD. Uso popular e ações farmacológicas de *Plectranthus barbatus* Andr. (Lamiaceae) revisão dos trabalhos publicados de 1970 a 2003. **Rev. Bras. Pl. Medicin.** 8:81-88. 2006.

Lehár et al. Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. **Nature Biotechnology.** 27: 659-666. 2009.

1.1 Resumo dos Estudos

a. Boldo como inibidor da AChE

Este estudo objetivou determinar a atividade da infusão de *P. barbatus* (Lamiaceae) como inibidora da acetilcolinesterase cerebral (AChE). A infusão, assim como o seu componente principal, o ácido rosmarínico, foram administrados em ratos, avaliando-se as atividades AChE tanto no plasma quanto no cérebro. O extrato aquoso foi administrado intragastricamente (ig) e também por via intraperitoneal (ip). Foi observado que, quando administrado pela via ig, quantidades vestigiais de metabólitos estavam presentes no plasma, mas não no cérebro, embora a inibição da atividade da AChE cerebral tenha sido detectada. No entanto, quando utilizou-se a via ip, todos os seus compostos foram encontrados no plasma, e o ácido rosmarínico foi detectado no cérebro. Estes resultados demonstraram que a administração do

extrato aquoso de *P. barbatus* pode chegar ao cérebro e atuar como inibidor da AChE.

Fale, PLV et al. Function of *Plectranthus barbatus* herbal tea as neuronal acetylcholinesterase inhibitor. **Food & Function.** 2: 130-136. 2011.

b. Boldo: relaxante e antiespasmódico intestinal

Os efeitos do óleo essencial de *P. barbatus* (OEPB) em concentrações variando de 1 a 300µg/mL e alguns dos seus componentes principais (alfa-pineno, mirceno e cariofileno) nas proporções e quantidades encontradas no óleo, foram estudados na contratilidade do íleo de cobaia. OEPB diminuiu o tônus basal do íleo com uma resposta máxima enquanto que os outros constituintes tiveram apenas um ligeiro efeito. OEPB também bloqueou as contrações fásicas evocadas por acetilcolina. As contrações induzidas pela histamina ou pelo cloreto de bário foram também atenuadas pelo OEPB. Os outros compostos não tiveram efeitos significativos. Além disso, na maior concentração usada (300µg/mL), OEPB diminuiu a resposta máxima da contração induzida por cloreto de cálcio em tecidos despolarizados. Ao mesmo tempo, o componente da contração, em tecidos tratados, provocada por uma dose única de carbacol adicionado em nifedipina ou em concentração muito baixa de cálcio extracelular foram bloqueados por OEPB (300µg/mL). Estes dados mostram que OEPB tem atividade relaxante e antiespasmódica intestinal e sugerem que este efeito não está relacionado com antagonismo em receptores extracelulares para neurotransmissores ou autácóides; provavelmente pode estar relacionado à interferência com os mecanismos de entrada ou liberação de cálcio a partir de reservas internas. O princípio ativo principal para a sua atividade relaxante e espasmolítica parece ser alfa-pineno.

Camara et al. Antispasmodic effect of the essential oil of *Plectranthus barbatus* and some major constituents on the guinea-pig ileum. **Planta Medica.** 69: 1080-1085. 2003.

c. Boldo - da etnobotânica aos medicamentos

P. barbatus tem uma grande variedade de usos na medicina tradicional Hindu e Ayurvédica, bem como na medicina popular no Brasil, África tropical e China. A planta tem sido, portanto, um importante alvo para estudos químicos e farmacológicos. Além do óleo essencial, os diterpenóides abietano e epoxilabdenona são os principais constituintes encontrados em *P. barbatus*. Os principais usos etnobotânicos são para distúrbios intestinais, fadiga hepática, distúrbios respiratórios, doenças cardíacas e certos distúrbios do sistema nervoso. Forscolina é um dos principais constituintes de *P. barbatus*. A potente ativação pela forscolina da adenilato ciclase, que está na base de uma ampla gama de propriedades farmacológicas, poderia explicar os diferentes usos tradicionais desta planta. Forscolina está envolvida num certo número de preparações farmacêuticas patenteadas utilizadas como medicamentos de venda livre para o tratamento de várias doenças. No entanto, a natureza insolúvel da forscolina em solventes aquosos limita a sua utilidade clínica.

Alasbahi et al. *Plectranthus barbatus*: A Review of Phytochemistry, Ethnobotanical Uses and Pharmacology. **Planta Medica.** 76: 653-661. 2010.

Para saber mais::

Schultz et al. Inhibition of the gastric H⁺,K⁺-ATPase by plectrinone A, a diterpenoid isolated from *Plectranthus barbatus* Andrews. **Journal of Ethnopharmacology.** 111: 1-7. 2007.

2. Reações adversas

2.1. Spirulina e hipercalcemia neonatal

Foi relatado na França um caso de hipercalcemia neonatal relacionado à exposição materna excessiva à alga *Spirulina platensis* (Norst.) Geitler. Esta microalga está vastamente distribuída pela Ásia, África e América do Sul, onde é utilizada há séculos para fins medicinais e como complemento alimentar, uma vez que contém quantidades importantes de proteínas, minerais e vitaminas, particularmente vitamina D. O recém-nascido foi hospitalizado no primeiro dia de vida e apresentava níveis elevados de cálcio e outros metabólitos no sangue, especialmente calcitriol (forma ativa da vitamina D₃). Quando questionada, a mãe revelou ter realizado suplementação com vitamina D no início da gestação e que ingeriu *S. platensis* diariamente a partir do quarto mês de gravidez. Os autores do relato acreditam que uma intoxicação com o 25-hidroxicoilecalciferol (forma inativa da vitamina D) hidroxilado a calcitriol por enzimas placentárias tenha sido a causa da hipercalcemia fetal.

Moulis G et al. Severe neonatal hypercalcemia related to maternal exposure to nutritional supplement containing *Spirulina*. *Eur J Clin Pharmacol*. 68: 221-2. 2012

2.2. Reações adversas a produtos vegetais laxativos

Um levantamento realizado na Itália descreveu e avaliou os relatos de suspeitas de reações adversas (RAs) associados ao uso de laxativos vegetais entre o período de 2002 e 2011 naquele país. Foram relatados 26 casos de RAs no período do estudo. Dentre estas, 8 foram associadas a produtos medicinais vegetais e 18 estavam relacionadas a suplementos alimentares. A média de idade dos pacientes foi 60 anos, e 77% eram mulheres. Os principais eventos adversos relatados foram distúrbios gastrointestinais (31%), doenças de pele (31%), reações hepatobiliares (11%) e outras reações (27%), incluindo desequilíbrio eletrolítico, fibrilação atrial, choque anafilático, redução da eficácia de anticoagulantes, entre outros. Cerca de 50% dos casos foram considerados sérios e exigiram hospitalização; um deles com risco de vida. Os suplementos alimentares associados às RAs envolviam principalmente *Cassia* spp. (81%), *Rheum* spp. (39%), *Aloe* spp. (27%), *Glycyrrhiza glabra* (27%), *Foeniculum vulgare* (23%), *Taraxacum officinale* (23%) e *Cascara sagrada* (19%). As possíveis causas atribuídas às RAs foram uso a longo-prazo, reações idiossincráticas e hipersensibilidade, e interação com outros tratamentos. Estes fatores e a presença de um número grande de componentes num mesmo produto aumentam a imprevisibilidade do efeito final. Os autores sugerem as seguintes condutas para reduzir o número de RAs a laxativos vegetais: (1) utilizar apenas até que a função intestinal esteja restaurada; (2) laxativos vegetais contendo antraquinonas induzem a perda de eletrólitos e, portanto, devem ser evitados por pacientes recebendo determinadas

drogas, como diuréticos e digoxina; (3) todos os laxativos aumentam a motilidade intestinal, o que reduz consequentemente a absorção de drogas administradas concomitantemente.

Vitalone A et al. Surveillance of suspected adverse reactions to herbal products used as laxatives. *Eur J Clin Pharmacol*. 68: 231-8. 2012.

4. Alerta

SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA AO SENE

Dezoito pessoas apresentaram diarreia, cólicas, desidratação e confusão mental, após consumir grandes quantidades de um chá de sene em um *Centro de Ioga*, conforme noticiado no site do jornal O Estado de São Paulo em 20 de novembro de 2008.

Segundo a base de dados Micromedex®, a ação laxativa do sene (*Senna alexandrina*) está relacionada à presença de antraquinonas (senosídeos A e B). Seus efeitos adversos estão bem documentados, podendo causar desconforto abdominal leve, tais como cólicas ou dores. O uso prolongado ou superdosagem pode resultar em diarreia com perda excessiva de água e eletrólitos, particularmente potássio.

É difícil analisar esse tipo de relato quando não se tem maiores informações sobre o produto, se a planta medicinal estava numa formulação manipulada em farmácia, fazia parte de um produto industrializado regularizado, ou se foi obtido de raizeiros e ou de qualquer outra forma de comércio. A falta dessas informações impede que se confirme se as pessoas estavam realmente utilizando a planta sene, já que podem ocorrer trocas de espécies vegetais, utilização de outras partes não corretas da espécie, ou mesmo contaminações severas, por exemplo, com microrganismos, agrotóxicos ou metais pesados, as quais podem interferir no efeito da planta medicinal.

De qualquer forma, o sene não deve ser administrado a pacientes com náuseas ou vômitos, dor abdominal não diagnosticada ou obstrução intestinal. Também devem ser tomados cuidados em pacientes com doença inflamatória intestinal. O uso prolongado deve ser evitado.

Fonte: França, V. Guru de famosos na ioga é investigado pela polícia de São Paulo. O Estado de São Paulo, 20 de novembro de 2008.

6. Curiosidades

Sabedoria popular está certa em colher macela durante a Semana Santa

Uma das mais fortes tradições da Quaresma faz muita gente sair da cama no feriado de Sexta-feira Santa antes mesmo do sol nascer. A macela ou marcela (as duas formas estão corretas segundo a Academia Brasileira de Letras) é a planta medicinal símbolo do Rio Grande do Sul.

É tradição no estado colher a planta no alvorecer da sexta feira, durante a Semana Santa, pois se acredita que desta forma traga mais eficiência ao chá das flores.

A macela geralmente é colhida nos meses de março e abril no estado. Na Sexta-feira Santa milhares de gaúchos colhem a erva antes de o sol nascer

Os dias que antecedem a Páscoa são, justamente, o período de floração da *Achyrocline satureioides*, seu nome científico. “É nesta época em que ela tem maior quantidade de compostos químicos, flavonóides principalmente, que vão conferir as ações da planta”, explica a farmacêutica Kellen Borges de Souza, professora da Universidade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (UFCSPA). “A cultura popular é bem sábia nesse sentido”, acrescenta.

Os flavonóides são compostos que auxiliam na absorção de vitamina C e, entre outros, têm ação anti-oxidante, combatendo os radicais livres, que estão relacionados ao processo de envelhecimento, doenças cardíacas e na formação do câncer. Enquanto chá, a macela tem se mostrado eficiente na ação anti-inflamatória, principalmente para problemas digestivos. Mas o estudo não foi de fato testado em humanos, apenas através de ensaios *in vitro* em células humanas e em micro-organismos.

O início da tradição ninguém sabe ao certo, mas o que todo mundo sabe é que é preciso colher a macela na madrugada da sexta feira santa.

A versão popular diz que quando Cristo subiu ao calvário com a cruz, no caminho tinha bastante macela e, por este motivo, a planta passou a ser vista como algo sagrado.

Como manda a tradição, a macela deve ser apanhada ainda na madrugada. Os fiéis acreditam que o orvalho que cai sobre os arbustos na sexta-feira que antecede a Páscoa faz com que a planta seja abençoada, podendo causar até curas milagrosas. Seu chá é usado tradicionalmente como remédio para problemas gástricos ou respiratórios.

Em Santa Catarina alguns fiéis católicos também mantêm a tradição da Quaresma e fazem a colheita da planta antes

do amanhecer. Cidades como Chapecó estão entre as que ainda têm os ‘guardadores’ desta tradição. Em Criciúma, também há católicos que cultivam esta prática.

A erva dura um ano. “Quando vai ficando escura é sinal que está perdendo as substâncias que oferecem as propriedades”. Mais um motivo para colhê-la todos os anos, durante a Semana Santa!

Fonte: Clic RBS101 News

Rádio Diário AM 570 - policiadm@diariodamanha.net

7. PLAN-NEWS

Anote em sua agenda os próximos eventos:

- III CIAF – Congresso Iberoamericano de Fitoterapia, a ser realizado em Foz do Iguaçu de 02 a 5 de maio de 2012.
<http://www.abfit.org.br/ciaf2012/>
- III Congreso Internacional de Farmacología de Productos Naturales a ser realizado em Montañas de Topes de Collantes, Cuba 6 al 9 de Junho.
<http://www.scf.sld.cu/PDF/First%20Announcement-Fapronatura2012.pdf>
- VI Simpósio Iberoamericano de Plantas Mediciniais, Universidade Estadual de Ponta Grossa (PR), nos dias 13 a 15 de junho de 2012.
<http://www.eventos.uepg.br/simposioplantasmeciniais/?pag=inicio>
- III International Symposium on Medicinal and Nutraceutical Plants a ser realizado em Aracaju/SE – Convention Center Sergipe, 14 a 19 de outubro.
<http://www.3ismnp.com.br/iprogramacao.htm>

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS

DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

IMPRESSO

Rua Napoleão de Barros, 925 – 1º andar

04024-002 – São Paulo – SP

Telefone: 0xx11- 5576-4997

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

