

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Corpo Editorial: Coordenação Geral: Ricardo Tabach
Equipe de Colaboradores: Ana Cecília Carvalho (Anvisa), Bianca Alves Pereira, Julino A. R. Soares Neto, Lucas O. Maia e Sabrina Alves Pereira.

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ).

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
 Departamento de Medicina Preventiva - UNIFESP

Site: <http://www.cebrid.epm.br> / planfavi-cebrid.webnode.com/

E-mail: cebrid.unifesp@gmail.br

Editorial: Farmacovigilância de medicamentos dinamizados.

Muitos medicamentos dinamizados são obtidos a partir de plantas medicinais. Um exemplo bastante conhecido é a arnica (*Arnica montana*), utilizada tanto na fitoterapia como na homeopatia. Por isso muitos pacientes e até mesmo profissionais de saúde fazem confusão entre o medicamento e a planta de origem.

O processo de dinamização foi desenvolvido no século XVIII pelo médico alemão Samuel Hahnemann, que sistematizou os princípios da homeopatia. No início do século XX, também na Alemanha, surgiram a medicina antroposófica e a homotoxicologia. Estas três linhas terapêuticas lançam mão da dinamização de substâncias com algumas peculiaridades entre si. O registro desses medicamentos (homeopáticos, antroposóficos e antihomotóxicos) é regulamentado em diversos países, inclusive no Brasil.

Segundo Hahnemann a ação terapêutica da substância deve-se a um princípio sutil (força vital), presente em todos os seres vivos, porém impossível de ser detectado por métodos físico-químicos. Esta hipótese também é aceita pela medicina antroposófica e homotoxicologia, sob outras denominações. Resumidamente, *medicamentos dinamizados* são preparados por um processo de diluição e agitação ritmada, com a finalidade de desenvolver a capacidade terapêutica da substância.

Vários estudos evidenciam que os medicamentos dinamizados, além de clinicamente eficazes, apresentam

boa tolerância pelo paciente e baixos índices de eventos adversos. Quando existem, estes se limitam a reações leves de hipersensibilidade que regredem com a retirada do medicamento. Ainda que preparados a partir de plantas tóxicas como matéria prima, como acônito (*Aconitum napellus*), arnica (*Arnica montana*), ou confrei (*Symphytum officinale*).

Por outro lado, também neste caso é errônea a crença de que “se é natural, não faz mal”. Como disse o suíço Paracelso (1493 – 1541): “a diferença entre o medicamento e o veneno é a dose”. Medicamentos dinamizados são medicamentos como qualquer outro, e estão sujeitos às mesmas normas de registro e farmacovigilância. Por isso, caso o paciente apresente sintomas não descritos na bula, ele deve consultar o médico ou o farmacêutico, e informar o laboratório fabricante.

Referência:

Zuzak et al. 2010. Accidental intakes of remedies from complementary and alternative medicine in children - analysis of data from the Swiss Toxicological Information Centre. *European Journal of Pediatrics*, 169, 681–688.

Este editorial foi escrito, a convite, pelo farmacêutico Rodolfo Schleier, coordenador técnico científico e responsável pela farmacovigilância da Weleda do Brasil Laboratório e Farmácia Ltda.

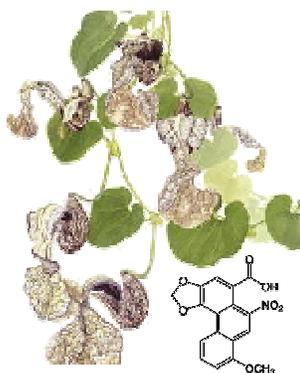
Leia também

Carlini, E.A. 1983. Homeopatia - ontem, hoje e amanhã. *Rev. Ass. Med. Brasil*. 29: 210-214.

1. Planta em Foco

Aristolochia cymbifera Mart. & Zucc. - Aristolochiaceae

Planta trepadeira sem gavinhas, de ramos finos e flexuosos, com folhas simples de consistência membranácea. Flores solitárias verde-amareladas, com nervuras castanho avermelhadas, de até 7 cm de comprimento. Odor desagradável, próprio para atrair insetos. Nativa do Brasil, das Guianas até Minas Gerais e São Paulo.



Sinonímia popular: cassau, cipó-mil-homens, jarrinha, papo de peru, entre outros. Outras espécies também são utilizadas pela população, como *A. triangularis*, *A. esperanzae*, por exemplo.

Usos populares: A raiz e o caule são usados no Brasil e em outros países da América do Sul por sua ação diurética, sedativa, estomática, febrífuga e para aliviar sintomas de reumatismo e contra amenorreia. Externamente, é utilizada contra caspa e orquite.

Fitoquímica: bem diversificada, destacando-se terpenoides (mono e sesquiterpenos e diterpenos), lignoides, flavonoides, ácidos graxos e constituintes nitrogenados (alcaloides e nitrofenantrenos). Os ácidos aristolochícos, comuns ao gênero, são correlacionados a toxicidade da planta (mutagênico e carcinogênico).

Farmacologia: Os princípios amargos aumentam as secreções digestivas, facilitando a digestão. Alguns estudos têm demonstrado que os compostos nitrogenados do gênero *Aristolochia* atuam como anti-inflamatório.

Lorenzi & Matos, 2008. **Plantas Medicinais do Brasil**. Ed. Plantarum.

Índice Terapêutico Fitoterápico ITF. 2008. 1ª edição. EPUB.

Resumo dos estudos

a. FDA alerta para riscos no uso da *Aristolochia*

A agência americana que regula medicamentos e alimentos emitiu alerta aos consumidores sobre produtos que contêm os ácidos aristolochícos, pois o uso está associado à incidência de nefropatia. Os produtos que possuem ou são suspeitos de possuir essas substâncias terão regulamentação reavaliada.

<http://www.fda.gov/food/recallsoutbreaksemergencies/safetyalertsadvisories/ucm095272.htm>

b. Ácido aristolochíco e ação anti-inflamatória

Pesquisa realizada na Espanha avaliou a atividade anti-inflamatória do ácido aristolochíco e o efeito deste alcalóide sobre as enzimas envolvidas na liberação de eicosanóides. Esse estudo demonstrou que o ácido aristolochíco pode inibir *in vitro* a fosfolipase A2 (PLA2) e também reduzir edema induzido por veneno de cobra e fluido sinovial humano (PLA2). Os resultados demonstraram que o ácido aristolochíco foi capaz de inibir a inflamação induzida por complexos imunológicos e agentes não imunológicos tais como carragenano ou óleo de cróton. Os autores sugerem que o mecanismo de atividade anti-inflamatória dos alcalóides ocorra pelo bloqueio da liberação da PLA2 catalisada por ácido araquidônico. Além disso, este estudo demonstrou que o ácido aristolochíco poderia também inibir outras etapas envolvidas na liberação dos eicosanóides, tais como as vias da ciclo-oxigenase e lipoxigenase.

Moreno, J.J. 1993. Effect of aristolochic acid on arachidonic acid cascade and *in vivo* models of inflammation. **Immunopharmacology**. 26 (1): 1-9.

c. Atividade mutagênica do ácido aristolochíco

Plantas do gênero *Aristolochia* têm sido usadas durante séculos em remédios de ervas chinesas, mas contêm um composto naturalmente cancerígeno que provoca mutações nas células de pessoas que os consomem. Isso foi revelado em artigo publicado na Science Translational Medicine por pesquisadores das Universidades de Duke, Cingapura e China. Esses estudos revelaram que o ácido aristolochíco ocasiona mais mutações do que dois dos mais conhecidos carcinógenos ambientais: o tabaco e a luz UV. A *Aristolochia* tem sido usada em medicamentos à base de plantas por um longo tempo, mas o risco potencial é uma revelação bastante recente. Carcinomas resultantes da sua utilização só apareceram muitos anos mais tarde, dificultando uma correlação com o uso desta planta. O ácido aristolochíco foi proibido em muitos países a partir de 2003, decorrente de problemas relacionados com carcinomas uroteliais do trato urinário superior (UTUC) associados com essa substância.

Poon et al. 2013. Genome-Wide Mutational Signatures of Aristolochic Acid and Its Application as a Screening Tool. **Science Translational Medicine**. 5 (197) 197ra101.

Outros estudos:

Ping-Chung et al. 2012. Chemical constituents and pharmacology of the *Aristolochia* species. **J Tradit Complement Med**. 2, 249-266.

Kamal & Tahir. 1991. Pharmacological Actions of Magnoflorine and Aristolochic Acid-1 Isolated from the Seeds of *Aristolochia bracteata*. **Pharmaceutical Biology**. 29 (2) 101-110.

Lemos et al. 1993. Pharmacological studies on *Aristolochia papillaris* Mast. (Aristolochiaceae). **J. Ethnopharmacol**. 40(2):141-5.

2. Reações adversas no Brasil

2.1. O discurso sobre os riscos relacionados às plantas medicinais na medicina popular.

Na medicina popular as plantas medicinais são utilizadas dentro de um contexto cultural e histórico, portanto, possuem suas representações simbólicas e um sistema teórico de explicação do processo de saúde/doença e caracterização das enfermidades e dos doentes (Araujo, 2002). Um estudo investigou o relato de queixas ou satisfação no consumo de plantas medicinais (PMs), de 100 consumidores no município de Diadema, SP. Apenas cinco entrevistados relataram queixas relacionadas ao consumo de PMs. A grande maioria foi de satisfação com o uso de “plantas medicinais”. Alguns dos entrevistados diziam que tinham feito pouco uso das PM, mas com as informações dos benefícios vistos na televisão ou indicação de amigos e familiares sentiram-se motivados em consumi-las. As justificativas favoráveis mais marcantes foram: i) “sempre usei plantas medicinais, e tem que acostumar as crianças desde pequenas; sempre tive resultados satisfatórios, e só vou ao médico quando não tem outro jeito. o remédio de farmácia ajuda por um lado, mas faz mal pelo outro”. ii) “faço pouco uso de plantas medicinais, e sempre fez o efeito esperado; os médicos mandam usar”. iii) “sempre uso plantas medicinais e também medicamentos, mas acho melhor usar planta medicinal; a gente confia que faz o efeito esperado”. iv) “um amigo indicou. nunca faz mal; meu avô fazia”.

Mesmo sendo uma área urbana, os resultados mostram a importância terapêutica e cultural das PMs e da medicina popular. Nesse contexto, pode-se utilizar o conceito de risco das ciências sociais: “o risco não como um ‘fato’ a ser compreendido, quantificado e gerenciado, mas como uma coisa construída socialmente” (Guilam & Castiel, 2006), portanto um campo para ações educacionais. Desta forma, é preciso desenvolver programas diferenciados junto à população e profissionais da saúde na construção de um diálogo entre os saberes sobre saúde, doença, PMs, medicamentos e da importância de comunicar casos de suspeitas de reações adversas (queixas) por PMs.

Soares et al. 2012. O discurso sobre os riscos relacionados às plantas medicinais na medicina popular. **Rev bras med fam comunidade.** 7 (1) 60.

Guilam & Castiel 2006. **Risco e Saúde. In: Gestão e Vigilância Sanitária: modos atuais de pensar e fazer.** In: Seta, MH; Pepe, VLE, Oliveira, GO (Org). Ed. Fiocruz, RJ.

3. Reações adversas no Exterior

3.1. Reações adversas e laxantes

Neste trabalho foram descritas e avaliadas as notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas (RAs) associadas a plantas com efeito laxante, recebidas pela Agência Italiana de Medicamentos e pelo Instituto Nacional

de Saúde entre abril de 2002 e janeiro de 2011. As análises foram realizadas por um grupo multidisciplinar que também fez uma avaliação de causalidade.

Vinte e seis reações foram relatadas durante o período de estudo. Destas, oito foram associadas com medicamentos e 18 com suplementos alimentares, ambos à base de plantas, sendo que quase 80% das notificações envolviam mulheres. Três reações foram consideradas como certas, duas como prováveis e quinze como possivelmente relacionadas com os medicamentos à base de plantas

As RAs foram associadas principalmente com *sistema gastrointestinal* (cólicas abdominais, náuseas, vômitos, inflamação e sangramento da mucosa intestinal), *pele e tecido subcutâneo* (urticária e púrpura nos membros inferiores) além de *distúrbios hepatobiliares* (hepatite, alteração das enzimas hepáticas). Cinquenta por cento das reações eram sérias, necessitando de hospitalização, sendo um caso com risco de vida (diarreia, hipocalcemia severa, inflamação e hemorragia da mucosa intestinal) A maioria dos medicamentos à base de plantas associadas às RAs continham alcaçuz, dente de leão, e/ou plantas com antraquinonas entre seus constituintes. Entre as possíveis causas das RAs, destacam-se o uso prolongado, as reações idiossincráticas ou de hipersensibilidade e a interação com outros medicamentos. Todos estes fatores, associados ao fato de que há um grande número de componentes nestes produtos, aumentaram a imprevisibilidade do efeito final.

Embora o número total de notificações ao longo de oito anos seja relativamente baixo (26), a existência de uma possível subnotificação não pode ser descartada. Além disso, tendo em conta a gravidade dos casos relatados, o baixo número de denúncias não representa uma garantia de segurança. Para reduzir o risco de um evento adverso, ervas laxantes devem ser utilizadas apenas por um curto período de tempo e sob supervisão médica.

Vitolone et al. 2012. Surveillance of suspected adverse reactions to herbal products used as laxatives. **Eur J Clin Pharmacol** 68: 231- 238.

4. Curiosidades

Tereré: bebida cultural de origem incerta

Bebida de nome Tereré, composta por erva mate e outras plantas naturais, é considerada tão importante que, no Paraguai, em 2010 foi criado o Dia Nacional do Tereré pelo Congresso Nacional através da Lei N° 4261, comemorado todo último sábado de fevereiro. O Tereré foi declarado a bebida oficial do Paraguai e Patrimônio Cultural Nacional. Em Campo Grande foi promovida em 2012 a maior roda de Tereré, momento muito significativo para os matoneiros, pessoas que tem o hábito de consumir Tereré. Mas então, como surgiu o Tereré?

Uma versão popular, diz que durante a Guerra do Chaco (entre Paraguai e Bolívia, 1932-1935), as tropas começaram a beber o mate frio, assim não era preciso acender fogueiras e não denunciavam suas posições no campo de guerra. Em outra versão é dito que, durante a

Guerra do Chaco, as tropas paraguaias tinham de beber água salobra, ou água obtida pela evaporação de urina, depois de filtrada em cuia e com grama e outras ervas. Assim, o gosto desagradável do líquido era amenizado.

Independentemente da versão, o Tereré tem despertado interesse em várias áreas do conhecimento, inclusive na música. O grupo sul-mato-grossense Zíngaro lançou a canção "Roda de Tereré". E recentemente uma Banda de Campo Grande (Banda Curimba) lançou a "Serve um téras" que faz uma analogia total ao uso do Tereré como benéfico para a saúde. Outro artista, Sacachispa, do Paraguai, também faz alusão à dinâmica do Tereré com uma música que leva o nome da bebida.

Mas então, por que se chama Tereré? Palavra onomatopéica refere-se ao som emitido a partir da última tragada do bombilho (canudo). Este som é implicitamente exigido nas rodas de Tereré avisando que foi totalmente consumido o que foi preparado.

Dia nacional do terere

<<http://paraguaiteete.wordpress.com/>> Acessado em 07/09/2013.

O Tereré. Disponível em:

<<http://pt.wikipedia.org/wiki/Terer%C3%A9>> Acesso em: 8/09/2013.

5. Mitos e Realidades

Tereré: mais que uma bebida refrescante!

A erva mate (*Ilex paraguariensis*) é componente principal do Tereré, uma bebida refrescante de origem guarani. Inversa ao chimarrão, que utiliza água quente, o Tereré consiste em uma mistura de água fria ou gelada com erva-mate e ervas medicinais (yuyos).

Há uma vasta gama de ervas medicinal que podem ser usadas no Tereré, sendo as mais comuns a kapi'i kat'i (*Killingia odorata*) erva de Santa Lúcia (*Ageratum conizoides*), hortelã (*Mentha arvensis*), cedrón (*Lippia citriodora*), limão, agrião, cocú (*Allophylus edulis*). Como uma forma de interação entre as diferentes gerações, permaneceu o hábito da roda de Tereré através de gerações.

Bebida do pantanal paraguaio utilizada com a finalidade de filtrar a água salobra encontrada na região na época da estiagem, também é usada para fins terapêuticos.

Estudos científicos mostram que o Tereré é estimulante da atividade física e mental. Por conter cafeína, elimina a fadiga, atuando benéficamente sobre os nervos e

músculos e na circulação do sangue, reforçando o organismo, o que favorece o trabalho intelectual. Algumas pesquisas apontam que a erva-mate pode ajudar no processo de regeneração celular. Em algumas circunstâncias chega até a suprir a sensação de fome e por isso auxilia no processo de emagrecimento, tanto pela ausência de calorias quanto pelas suas propriedades.

O Tereré é mais que uma bebida refrescante, pois o mate tomado gelado conserva mais propriedades do que servido quente, além de haver relação entre o consumo do mate em grandes quantidades e em altas temperaturas (chimarrão) e o aumento no risco de desenvolvimento de carcinoma (SILVA, 2008).

Porém, mesmo o Tereré, pode aumentar a pressão e em altas doses provocar insônia, irritabilidade, nervosismo e até taquicardia. E, por conter cafeína, elemento que inibe a absorção de cálcio, de ferro não-heme e de vitamina B1, prejudica o crescimento de crianças (LUZ, 2007).

Paraguai: Tereré é símbolo nacional.

<<http://paraguaiteete.wordpress.com/2013/01/21/paraguai-terere-e-um-simbolo-nacional/>> Acessado em 07/09/2013.

Silva, J.F. **Efeitos da temperatura e do mate (*Ilex paraguariensis*) sobre o processo de carcinogênese De esôfago em ratos wistar machos.** Dissertação Mestrado Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, 2008.

Luz, A.R. **Concentrações séricas de cálcio e ferro em jovens consumidores de Tereré (*Ilex paraguariensis*), Dourados-MS.** Dissertação Mestrado -Universidade de Brasília, Brasília, 2007.

6. Plan-News

II Simpósio Internacional sobre o Uso de Plantas Medicinais em Psiquiatria.

4 e 5 de novembro de 2013.

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) em São Paulo/SP.

http://proex.unifesp.br/eventos/eventos13/plantas_med_psiq/

19º Simpósio Mineiro de Plantas Medicinais

29 e 30 de novembro de 2013.

Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) em Divinópolis – MG.

www.smpm.com.br/

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
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>

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

