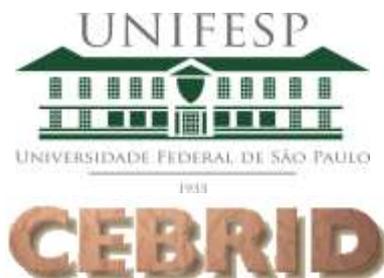


PLANFAVI

outubro/dezembro
2017

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),
Giuseppina Negri, Julino A. R. Soares Neto.

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Supervisão Geral: E. A. Carlini.

Editorial

O mercado brasileiro de Fitoterápicos

Os fitoterápicos apresentam crescente valor de mercado e expansão no consumo, mas o Brasil ainda possui poucos produtos licenciados e apresentou tendência de redução para novos licenciamentos, apesar dos incentivos de mercado, aceitação do consumidor e da megadiversidade vegetal. Artigo recentemente publicado* comparou dados do mercado de fitoterápicos e apresentou os benefícios da atual legislação, oferecendo importantes perspectivas para o planejamento do setor nos próximos anos. No centro dessa discussão está a “nova” legislação Brasileira (RDC nº 26/2014), que possibilitou o licenciamento de fitoterápicos em duas categorias: Medicamento Fitoterápico (MF) e Produto Tradicional Fitoterápico (PTF). Esse quadro faz parte do processo de harmonização internacional da legislação brasileira, beneficiando o acesso e expansão do mercado de fitoterápicos. Foram identificados 359 MF licenciados para comercialização, dentre os quais, 59,6% são isentos de prescrição. 39 (38,6%) espécies vegetais utilizadas nesses MF são obtidas no Brasil, sejam estas nativas, adaptadas ou cultivadas. O número de MF licenciados apresentou uma queda de 31% desde 2008 (eram 516 MF), contudo, mesmo os valores de 2008 são considerados pequenos quando comparados com outros países como: Alemanha (10.000), Reino Unido (3000), Emirados Árabes Unidos (70 mil), Austrália (10.000), China (70.000). Apesar das quedas no número de MF licenciados no Brasil, o mercado cresceu em média 5% ao ano, portanto, os produtos que permaneceram no mercado cresceram em unidades vendidas e valor comercial. Em 2015, foram comercializados no Brasil 554,5 milhões de dólares em MF, um aumento de 6% em relação a 2014. As classes terapêuticas de maior venda foram as hipnóticas/sedativas (US\$ 83,1 milhões) e expectorantes (US\$ 72,6 milhões).

Estima-se que o mercado brasileiro ultrapassaria US\$ 400 milhões, representando um aumento anual de 12%, superior ao dos medicamentos convencionais, que cresce cerca de 5% ao ano. Entretanto, o valor do nosso mercado é considerado pequeno quando comparado com outros países, com um aumento anual de 10-20% em muitos países, movimentando US\$ 14 bilhões e empregando uma média de 100.000 pessoas. Em oito anos também tivemos uma queda de 34% no número de empresas com MF licenciados, o que torna necessário avaliar os possíveis fatores responsáveis, como a inefetividade ou não aproveitamento das políticas públicas de incentivo, dificuldades de acesso à biodiversidade, necessidade de ampliação da Farmacopeia Brasileira, pouca interação com as universidades e falhas na qualificação da cadeia produtiva. O mercado de produtos tradicionais foi estimado em US\$ 83 bilhões em 2008 com expectativas de atingir US\$ 115 bilhões até 2020 em todo o mundo. Na China, os medicamentos tradicionais representam cerca de 30-50% das vendas totais de medicamentos, equivalente a US\$ 14 bilhões em 2005, um aumento de 28% em relação ao ano anterior. As atuais políticas públicas são incentivos sólidos para a recuperação e desenvolvimento do mercado de fitoterápicos, permitindo uma melhor expectativa de retorno sobre os investimentos. Assim, cabe também ao setor produtivo dedicar esforços para o desenvolvimento de novos produtos, valorizando especialmente as plantas de uso tradicional da população brasileira.

*Carvalho, ACB et al. 2018. Journal of Ethnopharmacology. v. 212, p. 29-35.

Ana Cecília B. Carvalho e Julino A. R. Soares Neto.

1. Planta em Foco

Pelargonium sidoides DC (Geraniaceae)

Pelargonium sidoides é uma espécie nativa da África do Sul, conhecida popularmente como Umckaloabo. O gênero *Pelargonium* compreende mais de 270 espécies de herbáceas, das quais cerca de 80% ocorrem no sul da África, Austrália, Nova Zelândia e no Extremo Oriente. Esta espécie pode alcançar 50 cm de altura. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso de medicamentos fitoterápicos desta espécie, dentre eles Umckan® e Kaloba® ambos elaborados a partir das raízes de *P. sidoides*.



PARTE DA PLANTA UTILIZADA: O órgão inscrito na Farmacopeia Europeia é a raiz. Comercialmente o extrato de *P. sidoides*, conhecido como EPs 7630, é preparado pela extração das raízes moídas em mistura de etanol em água 11% (m/m)

Usos populares: As raízes desta planta têm sido utilizadas na medicina popular da África do Sul para o tratamento de distúrbios hepáticos, diarreia, dismenorreia, fadiga, dor de ouvido e de garganta, febre, fraqueza generalizada e infecção das vias respiratórias, incluindo sinusite e tuberculose. As partes aéreas de *P. sidoides* são utilizadas no tratamento de doenças gastrointestinais, diarreia e no uso externo para a cicatrização de feridas.

Fitoquímica: Os principais constituintes encontrados são compostos cumarínicos oxigenados, ácido gálico, taninos, flavonoides, fitosteróis e ácidos graxos insaturados. Entre os compostos identificados, podemos destacar, umckalina, escopoletina, orientina, isoorientina. Cumarinas glicosiladas e proantocianidinas são constituintes característicos das raízes de *P. sidoides*. Nas partes aéreas, os principais constituintes são flavonoides e taninos hidrolisáveis, incluindo uma série homóloga de O-galoil-C-glucosilflavonas.

Farmacologia: O extrato da planta introduzido no mercado farmacêutico brasileiro e validado como medicamento pela ANVISA contribuiu para as indicações da espécie na prática médica e representa uma alternativa valiosa devido ao seu efeito antibacteriano e por reforçar a imunidade inata. Os taninos e diferentes compostos cumarínicos, entre eles umckalina apresentam propriedades imunomoduladoras e antibacterianas. O uso desta espécie no tratamento de infecções do trato respiratório como a bronquite aguda, foi avaliada e comprovada quanto à sua eficácia e segurança para o uso em seres humanos.

Efeitos Adversos: Esta espécie apresenta baixo potencial de efeitos adversos, tanto para adultos como para crianças. Os efeitos adversos relatados incluem perturbações gastrointestinais, tais como diarreia e epigastralgia, atribuído ao alto teor de taninos. *P. sidoides* não deve ser usado durante a gravidez e lactação e em pacientes com maior tendência à hemorragia ou doenças hepáticas e renais graves. A presença de derivados cumarínicos no fitoterápico pode aumentar a ação anticoagulante do fitoterápico.

Referências

Mazzuco, B. et al. 2014. *Pelargonium sidoides* DC (Umckaloabo): histórico do uso, aspectos taxonômicos, ecológicos, fitoquímicos, farmacológicos e toxicológicos. Revista Tecnologia e Ambiente, v. 21, p. 282-300.

Godecke, T. et al. 2005. A phenol glucoside, uncommon coumarins and flavonoids from *Pelargonium sidoides* DC. Zeitschrift für Naturforschung. v.60b, p. 677–682.

Kolodziej, H. 2007. Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo. Phytomedicine, v. 14, suppl 6, p. 9-17.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Registro do medicamento Kaloba. Brasília (D.F). 2004. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rco_nsula_produto_internet.as>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). RDC nº 26 de 13 maio de 2014. Dispõem sobre o Registro de Medicamentos Fitoterápicos e o Registro e a Notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. Brasília (D.F), 2014.

Outros estudos:

Os herpesvírus humanos consistem em vírus herpes simples dos tipos 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2). Os herpesvírus replicam-se no núcleo, sendo que a regulação da transcrição dos herpesvírus se dá por “controle em cascata”, em que a expressão de um primeiro conjunto de genes é necessária para a expressão de um segundo conjunto. A replicação do herpesvírus foi inibida em células pré-tratadas com um extrato de *P. sidoides*, contendo cumarinas, flavonoides e derivados de catequinas como principais constituintes. Este extrato mostrou atividade antiviral na fase de adsorção do vírus pela célula (antes da entrada do vírus na célula hospedeira). Portanto, o extrato afetou o herpesvírus, inibindo o ataque do vírus ao receptor da célula hospedeira, mostrando um mecanismo de ação diferente do aciclovir, medicamento usado no tratamento da infecção por herpesvírus.

Schnitzler, P. et al. 2008. Efficacy of an aqueous *Pelargonium sidoides* extract against herpesvirus. Phytomedicine, v. 15, p. 1108-1116.

Assessment report on *Pelargonium sidoides* DC and/or *Pelargonium reniforme* Curt., radix. 20 November 2012 EMA/HMPC/560962/2010. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).

2. Reações adversas no Brasil

Dietas Detox

É possível notar um aumento na oferta de produtos para emagrecimento com a chegada do verão, dentre estes estão as dietas detox que podem apresentar variado consumo de produtos, como vegetais folhosos, suco de limão, quinoa, chá de hibisco e gengibre. Em 2015 o Conselho Federal de Nutricionistas divulgou uma nota técnica alertando sobre a Dieta Detox indicando a falta de evidências científicas para sustentar os usos sugeridos e amplamente divulgados pela mídia como sinônimo de emagrecimento, saúde e estratégia de “limpeza” das toxinas do corpo. É importante reforçar esse aspecto, pois mesmo alimentos e plantas com ótimas qualidades, se utilizados em desequilíbrio ou em pessoas com condições clínicas de maior cuidado (ex.: anemia e diabetes) podem provocar efeitos indesejáveis.

Em um estudo clínico randomizado com 14 participantes foram comparados os efeitos de três dietas (detox; hipocalórica ou mediterrânea) sobre a composição corporal e marcadores antioxidantes no sangue. Apesar de alguns estudos sustentarem o efeito de “detoxificação”, os autores concluíram que não foi possível observar esse efeito. Segundo uma revisão, estudos pré-clínicos e relatos de casos são insuficientes para sustentar todas as propriedades atribuídas a dietas detox. Mesmo existindo estudos clínicos favoráveis, os autores apontaram falhas nos procedimentos, sendo necessária a realização de estudos clínicos controlados, randomizados e com maior número de participantes para melhor compreensão dos riscos e benefícios das dietas detox comerciais.

A avaliação de dietas não-convencionais que sugeriam a eliminação de toxinas e perda de peso também foram avaliadas nutricionalmente e apresentaram inadequações na distribuição de macronutrientes e micronutrientes, excesso de sódio (dieta da sopa, detox e Dukan) e valor energético significativamente inferior à necessidade diária. Os autores concluíram que essas dietas não são adequadas e podem oferecer riscos. Em outro estudo que avaliou o uso de dietas da moda dentre 100 desportistas foi observado que as mais frequentes foram a Detox e a dieta Dukan. Os entrevistados também relataram fraqueza, irritabilidade, tontura e perda de cabelo e apenas 15,3% permaneceram com o peso reduzido por mais de um ano. Os estudos selecionados indicam que: 1) as dietas precisam ser individualizadas e avaliadas com o auxílio de um nutricionista; 2) dietas da moda são ineficazes a longo prazo e podem oferecer riscos; 3) O processo de desintoxicação ocorre de forma natural e diariamente no corpo humano, quando utilizada uma alimentação adequada e saudável; 4) os nutricionistas devem considerar as recomendações contidas no Guia Alimentar para a População Brasileira.

Referências

Conselho Federal de Nutricionistas. Dieta Detox. Nota técnica do CFN. Acesso em: 20.11.2017. Disponível em: <http://www.cfn.org.br/index.php/dieta-detox-nota-tecnica-do-cfn/>

Obert J, Pearlman M, Obert L, Chapin S. Popular Weight Loss Strategies: a Review of Four Weight Loss Techniques. **Current Gastroenterology Reports**, 2017, v. 19, n. 12, p. 61.

3. Reações adversas no Exterior

Teucrium chamaedrys e hepatite

Teucrium chamaedrys L. é uma planta comum na Europa, sendo utilizada por séculos como digestiva, tônica, antisséptica, antidepressiva, diurética e para o tratamento da icterícia. No passado, foi utilizada também como anorexígena, embora sem comprovações científicas de sua eficácia. Entre seus constituintes, encontram-se saponinas, glicosídeos, flavonoides e diterpenoides tipo neo-clerodano.

Dois casos de hepatotoxicidade foram registrados pelo Sistema Nacional de Fitovigilância da Itália. Os pacientes (um casal, o marido com 66 anos e a esposa com 65 anos), apresentaram astenia e náuseas persistentes, sem icterícia e elevados níveis de enzimas hepáticas após o uso regular de decocto de *T. chamaedrys*.

A cada seis meses, os pacientes eram submetidos a uma bateria de exames laboratoriais. Em abril de 2008 os pacientes passaram por um check-up adicional devido a um quadro persistente de náuseas e astenia, sem icterícia, além de elevados níveis das enzimas hepáticas e hiperferritinemia. Exames adicionais descartaram a possibilidade de hepatite viral. Em julho de 2008 (seguimento – 3 meses), todos os marcadores hepáticos voltaram aos níveis normais e os sinais e sintomas haviam desaparecido. O único tratamento ministrado foi uma dieta pobre em gorduras, ausência de bebidas alcoólicas e 400mg diárias de extrato seco de contendo silimarina (mistura complexa de flavonoides). Em setembro de 2008 (seguimento de cinco meses), houve uma nova elevação dos níveis das enzimas hepáticas. Os pacientes negaram o uso de qualquer substância tóxica.

Alguns dias depois dos últimos exames, a paciente entrou em contato com o Hospital e informou que em abril e setembro eles haviam consumido um depurativo de origem vegetal que posteriormente foi identificado como *T. chamaedrys*. Quando o consumo deste produto foi descontinuado de forma definitiva, os marcadores hepáticos voltaram aos níveis basais e o acompanhamento posterior por 12 meses não revelou qualquer alteração significativa dos parâmetros laboratoriais avaliados, tendo permanecido dentro dos níveis fisiológicos.

A análise deste caso contribuiu para uma melhor compreensão e avaliação da toxicidade desta planta e reforça a necessidade de informar a população sobre os riscos, benefícios, interações medicamentosas e eventuais contraindicações do uso de plantas medicinais.

Gori, LO e col., 2011. Two Contemporary Cases of Hepatitis Associated with *Teucrium chamaedrys* L Decoction Use. **Case Reports and Review of Literature. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, 109:521-526.

3. Curiosidades

Pelargonium – 120 anos de uso

No ano de 1897, o inglês Charles Henry Stevens após adoecer de tuberculose foi à África aconselhado por seu médico, para se tratar da doença em climas mais quentes. Chegando à África, por intermédio de um curandeiro nativo, conheceu a espécie *Pelargonium sidoides*, preparada e administrada na forma de um “cozido de raiz”. O extrato foi introduzido na Inglaterra e Europa pelo inglês Charles Henry Stevens no século 19 para o tratamento da tuberculose. Stevens recuperou-se da tuberculose, com a administração de uma decocção das raízes de *P. sidoides*, preparada por um curandeiro. A partir de 1933, o extrato de *P. sidoides* foi introduzido na Alemanha, onde teve seu uso difundido, sendo considerado um medicamento da moderna fitoterapia alemã. O extrato de *P. sidoides* (EPs 7630), desenvolvido na Alemanha, é utilizado principalmente para tratar infecções do trato respiratório e bronquite aguda. O embasamento científico para as indicações do uso de *P. sidoides* no tratamento das infecções respiratórias foi realizado na década de 1970, a partir de estudos farmacológicos. Os seus efeitos antimicrobianos e imunomoduladores foram comprovados, entretanto, o seu mecanismo de ação não foi totalmente esclarecido. Estudos farmacocinéticos ainda não foram realizados, devido à complexa composição química do extrato desta espécie.

Mazucco, B. et al. 2014. *Pelargonium sidoides* DC (Umckaloabo): histórico do uso, aspectos taxonômicos, ecológicos, fitoquímicos, farmacológicos e toxicológicos. Revista Tecnologia e Ambiente, v. 21, p. 282-300.

5. Mitos e Realidades

Kratom': da Ásia para o ocidente

Já ouviu falar em 'Kratom'? Este é o nome comum atribuído a *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil, planta da família do café, comum em países do sudeste asiático. O nome genérico *Mitragyna* é relacionado à semelhança da forma das folhas e dos estigmas à mitra dos bispos ou, como uma referência à divindade indo-iraniana Mitra associada a contratos e, que na Índia surge como 'deus da luz'.

Na Ásia, historicamente, os trabalhadores rurais costumavam mascar suas folhas ou ingerir chás para aumentar a resistência, sendo descritos com possível ação adaptógena e afrodisíaca. Na medicina tradicional, as suas folhas foram usadas no tratamento de dores, diarreia, febre e como cataplasmas para ferimentos. Constam igualmente a ingestão com finalidade recreacional e em cerimônias. Embora se encontrem relatos como substituto do ópio ou como auxiliar no tratamento de dependentes de drogas ilícitas, não há comprovação científica. O seu potencial em causar dependência é documentado, bem como os efeitos tóxicos do coquetel preparado com o extrato das folhas adicionado de xarope para tosse e sucos ou refrigerantes. A Tailândia e a Malásia baniram os produtos derivados da planta, assim como alguns estados norte-americanos (EUA). Neste país, há décadas eram encontrados como suplemento alimentar. Embora a agência norte-americana de regulação de alimentos e medicamentos (FDA) tenha emitido alerta sobre os riscos de seu uso, o seu consumo no Ocidente mostrou crescimento principalmente através do comércio eletrônico.

A partir da década de 1960, dezenas de alcaloides foram identificados, sendo os mais estudados *in vivo*, a mitraginina e derivados. Pesquisas recentes sugerem 'kratom' como fonte promissora de analgésicos com atividade semelhante à da morfina, mas com menores efeitos adversos. Assim, durante o curso de estudos buscando conhecer os efeitos benéficos e tóxicos dessas substâncias, deve atentar-se para o risco do uso de produtos distribuídos pela internet.

Halpenny, GM. 2017. *Mitragyna speciosa*: balancing potential medical benefits and abuse. ACS Medicinal Chemistry Letters. v. 8, p. 897-899.

Singh, D et al. 2016. Traditional and non-traditional uses of mitragyne (Kratom). Brain Research Bulletin, v. 126, p. 41-46.

5. Plan-News

I Congresso Internacional de Práticas Integrativas e Complementares e Saúde Pública, III Congresso Internacional de Ayurveda. 12 a 15 de março de 2018, Rio de Janeiro. www.bit.ly/CongressoPICS.

"4th International Conference and Exhibition on Herbal and Traditional Medicine" 14 e 15 de junho de 2018, Roma, Itália: <https://herbalconference.annualcongress.com/>

XXV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, de 6 a 9 de setembro de 2018. Centro de Convenções Frei Caneca, São Paulo. www.eventus.com.br/plantasmedicinais2018.

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>

<http://planfavi-cebrid.webnode.com/>