

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas
www.cebrid.epm.br / planfavi-cebrid.webnode.com/

Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Supervisão Geral: E. A. Carlini

Editorial

Plantas Medicinais na Pandemia COVID-19

A COVID-19, causada pelo coronavírus, que também transmite a SARS e a MERS, tornou-se uma pandemia. Muitos profissionais da saúde afirmam que a única maneira de combater o vírus é pela descoberta de uma vacina, que pode demorar anos para ser disponibilizada à população. Pesquisadores do mundo inteiro estão trabalhando para a cura ou para o desenvolvimento de uma vacina.

Dentro deste cenário, qual o papel das plantas medicinais e dos fitoterápicos? Na busca no SciFinder por plantas medicinais e COVID-19, foram encontradas 96 referências, todas de 2020.

Grande parte das referências aborda a Medicina Tradicional Chinesa (MTC), muitas vezes utilizada como adjuvante no tratamento dos pacientes.

Comento a seguir, alguns artigos.

Vários estudos, tanto referentes à MTC, como à medicina ocidental, foram realizados por docking¹. No trabalho de Zhang et al., inicialmente foi feito um levantamento de plantas utilizadas na MTC em problemas respiratórios, contendo princípios ativos, com conhecida atividade antiviral. As plantas cujas substâncias apresentaram resultados promissores, foram sugeridas para estudo. Entre elas, a que chamou mais atenção foi *Glycyrrhiza glabra* (alcaçuz).

Em uma revisão² sobre COVID-19, foi realizado um levantamento de várias espécies vegetais indianas, com atividade *in vitro* sobre alguns vírus e, em muitos, sobre um alvo determinado. Assim, foi verificada ação sobre ACE (angiotensin converting enzyme), ribossomas, proteases, canais de cálcio, etc. Algumas das plantas citadas são *Allium sativum*, *Coriandrum sativum*, *Cynara scolymus*, *Cassia occidentalis*, *Eugenia jambolana*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hyoscyamus niger* e *Punica granatum*, todas espécies bastante conhecidas.

Preparados à base de *Echinacea purpurea* (Echinaforce) mostraram ação profilática *in vitro* contra algumas espécies de Coronavírus³. Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, Echinaforce mostrou-se não inferior a Oseltamivir em pacientes com doenças semelhantes à influenza e em influenza confirmada, com menos complicações com Echinaforce, em comparação com Oseltamivir.

No estudo de Rahman⁴, como em outros mencionados, foi realizada triagem de produtos naturais *in silico*, com o objetivo de encontrar potentes inibidores

da enzima transmembrana protease serina 2 (TMPRSS2). Esta enzima facilita a entrada da partícula viral na célula hospedeira, sendo que sua inibição bloqueia a fusão do vírus com a ACE2.

Em uma revisão de Mania e colaboradores⁵, procurando pelas palavras-chave coronavírus, SARS ou MERS, medicina tradicional e plantas medicinais, foram identificados 55 artigos. Substâncias que são promissoras na inibição do coronavírus em humanos incluem escutelareina, silvestrol, triptantrina, saikasaponina B2, quercetina, miricetina, ácido cafeico, psoralidina, isobavachalcona e lectinas. Verificou-se que a maioria das estruturas são polifenóis.

Há a referência de um ensaio clínico, utilizando medicina tradicional chinesa, em complementação a medicamentos tradicionais. Não são citadas as plantas utilizadas. O ensaio ainda não foi revisado⁶.

Conclui-se, portanto, que os estudos atuais com plantas medicinais e COVID-19 baseiam-se em grande parte em ensaios *in silico*, por docking, de substâncias isoladas. Alguns ensaios *in vitro* também foram realizados e ainda, os ensaios clínicos são praticamente inexistentes. Grande parte dos estudos está relacionada à medicina tradicional chinesa.

Apesar de todos os esforços, aparentemente, ainda temos um longo caminho para a cura ou para a descoberta de vacina, seja por substâncias sintéticas ou produtos naturais.

REFERÊNCIAS

- Zhang et al. 2020. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *J. Integr. Med.* v.18. p. 152–158.
- Vellingiri et al. 2020. COVID-19: A promising cure for the global panic. Review. *Science of the Total Environment.* v. 725. p. 1-18.
- Signer et al. *In vitro* antiviral activity of Echinaforce®, an *Echinacea purpurea* preparation, against common cold coronavirus 229E and highly pathogenic MERS-CoV and SARS-CoV. *Virology Journal* **BMC CURRENT STATUS: UNDER REVIEW** DOI: 10.21203/rs.2.24724/v1
- Rahman et al. 2020. Virtual Screening of Natural Products against Type II Transmembrane Serine Protease (TMPRSS2), the Priming Agent of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *Molecules.* v. 25. doi:10.3390/molecules25102271.
- Mania et al. 2020. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Research.* v. 284 <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.197989>
- Yong-an, on behalf of the G-CHAMPS collaborative group. Guideline-based Chinese herbal medicine treatment plus standard care for severe coronavirus disease 2019 (G-CHAMPS): evidence from China. *medRxiv* preprint DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20044974>.

Esse editorial foi escrito, a convite, por: **Elfriede Marianne Bacchi**, professora de Farmacognosia – USP/SP.

1. Planta em foco

***Pelargonium sidoides* DC. (Geraniaceae)**

Giuseppina Negri
Brayan Jonas Mano-Sousa

Planta sul-africana na origem, herbácea, perene, com cerca de 20-50 cm de altura, de folhas cordiformes, pubescentes, longopecioladas, que se caracteriza pelas flores vermelho-escuras (quase pretas), pólen amarelado e raízes tuberosas marrom avermelhadas. Confunde-se com *P. reniforme*, outra espécie sul-africana que é caracterizada pelas flores de cor rosa¹.



Partes usadas: Raiz e parte aérea.¹

Usos populares: Preparações das raízes têm sido usadas na medicina popular sul-africana para o tratamento de diversas enfermidades, como a diarreia, dismenorreia, distúrbios hepáticos e infecção das vias respiratórias, incluindo a sinusite e tuberculose. A parte aérea é utilizada para o tratamento de doenças gastrointestinais e para cicatrização de feridas, que tem sido relacionada ao elevado teor de proantocianidinas.^{2,3}

Fitoquímica

As raízes, caules e folhas de *P. sidoides* contêm taninos (proantocianidinas), derivados de ácidos fenólicos (ácido gálico) e hidroxicinâmicos, cumarinas (escopoletina e umckalina), entre outros. As raízes também contêm prodelfinidinas, cumarinas altamente oxigenadas (5,6,7-trimetoxicumarina e 6,8-diidróxi-5,7-dimetoxicumarina), e algumas glicosiladas. Os taninos e os diferentes derivados cumarínicos, entre eles, a umckalina (marcador químico dessa espécie), parecem estar relacionados com as propriedades imunomoduladoras e antibacterianas.^{4,5}

Farmacologia

P. sidoides possui propriedades imunomoduladoras e bioatividade contra infecções virais respiratórias. O efeito protetor não é bem estabelecido, mas sugere-se que pode prevenir ataques de asma durante infecções virais do trato respiratório superior e reduzir a infecção por rinovírus modulando proteínas de acoplamento viral. Com base no uso tradicional na África do Sul, os extratos padronizados de suas raízes têm sido incluídos em fitomedicamentos internacionais, como o Umckaloabo® (EPs®7630 - Alemanha) e Linctagon® (Nativa, África do Sul). A avaliação da atividade farmacológica incluiu modelos clínicos controlados por placebo, randomizados duplo-cego, *in vivo* e/ou *in vitro*. Diversos estudos *in vitro* realizados com extratos padronizados mostraram efeitos inibitórios contra cepas bacterianas (*Klebsiella*

pneumoniae, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus aureus*, especialmente cepas multirresistentes). A atividade antiviral pode estar relacionada à produção de interferons, embora um estudo recente tenha destacado efeito direto em cepas virais (influenza, parainfluenza, vírus sincicial respiratório, rinovírus, coxsackie e os coronavírus, que são um grupo de vírus com genoma de RNA de fita simples). Atualmente, o extrato padronizado de *P. sidoides* (EPs®7630), vem sendo utilizado, principalmente, para tratar infecções do trato respiratório e bronquite aguda, além de reduzir a infecção por rinovírus.^{6,7} Alguns mecanismos de ação do EPs®7630 foram relacionados com os efeitos antivirais e antibacterianos moderados e os recursos imunomoduladores que são mediados, principalmente, pela liberação do fator de necrose tumoral alfa e óxidos nítricos, o estímulo da síntese de interferon-β e aumento da atividade das células dos linfócitos NK (Natural Killer).⁸ No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou fitoterápicos contendo o extrato de raízes de *P. sidoides* (EPs®7630), como Umckan® e Kaloba®.

Reações adversas

Alguns dos efeitos adversos relatados incluem perturbações gastrointestinais, como diarreia e epigastralgia, devido 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. Quanto à toxicidade, *P. sidoides* tem se apresentado bastante seguro.⁵

Referências

1. Moyo, M.; Van Staden, J. 2014. Medicinal properties and conservation of *Pelargonium sidoides* DC. **J Ethnopharmacol.** v. 152. p. 243–55.
2. Saraswathi, J.; et al. 2011. Phytopharmacological importance of *Pelargonium* species. **J. Med. Plants Res.** v. 5. p. 2587–98.
3. Mazzuco, B.; et al. 2014. *Pelargonium Sidoides* DC. (Umckaloabo): Histórico do uso, aspectos taxonômicos, ecológicos, fitoquímicos, farmacológicos e toxicológicos. **Tecnol e Ambient.** v. 20. p. 282–300.
4. Yousefian, Z. et al. 2020. Production Enhancement of Medicinally Active Coumarin and Phenolic Compounds in Hairy Root Cultures of *Pelargonium sidoides*: The Effect of Elicitation and Sucrose. **J. Plant Growth Regul.** Disponível: link.springer.com/10.1007/s003-20-10127-y.pdf.
5. Jekabsone, A. et al. 2019. Investigation of Antibacterial and Antiinflammatory Activities of Proanthocyanidins from *Pelargonium sidoides* DC Root Extract. **Nutrients.** v. 11. p. 2829.
6. Schapowal, A. et al. 2019. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 - results of a meta-analysis. **Heliyon.** v. 5.
7. Roth, M. et al. 2019. *Pelargonium sidoides* radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. **PLoS One.** v. 14, e0210702.
8. Whitehead, A. et al. 2019. HATRIC: A study of *Pelargonium sidoides* root extract EPs®7630 (Kaloba®) for the treatment of acute cough due to lower respiratory tract infection in adults-study protocol for a double blind, placebocontrolled randomised feasibility trial. **Pilot Feasibility Stud.** v. 5, p.98.

Resumo dos Estudos

a. Efeito antiproliferativo

A inflamação é uma resposta imune para a defesa contra estímulos prejudiciais, como microrganismos. Entretanto, a reação inflamatória excessiva é um participante fundamental no desenvolvimento de câncer. Um extrato comercial de *P. sidoides* reduziu o crescimento celular e a viabilidade de linhagens celulares de câncer humano *in vitro*, em particular, células de leucemia aguda. Os efeitos antiproliferativos foram associados à indução de apoptose.

Pereira, A. et al. 2018. Anti-proliferative Properties of Commercial *Pelargonium sidoides* Tincture, With Cell-Cycle G0/G1 Arrest and Apoptosis in Jurkat Leukaemia Cells. **Pharm Biol**, v. 54. p. 1831-40.

b. Atividade anti-HIV

O extrato da raiz de *P. sidoides* (EPs7630) foi licenciado na Alemanha em fitoterápicos, com ensaios clínicos apoiando a sua segurança em humanos. Esse extrato protegeu as células mononucleares do sangue periférico e os macrófagos da infecção por cepas de HIV-1. O extrato interferiu na infectividade viral e bloqueando a ligação das partículas do HIV-1 às células alvo, protegeu-as da entrada do vírus.

Helfer, M. et al. 2014. The Root Extract of the Medicinal Plant *Pelargonium sidoides* Is a Potent HIV-1 Attachment Inhibitor. **PloS One**, v. 9. p. e87487.

2. Alerta

Alerta: O risco do uso de formulações fitoterápicas em associação

Ana Cecília Bezerra Carvalho
Julino A. R. Soares Neto

Segundo noticiado ^{1,2}, o arquiteto Lucio Leal, mestre da Associação Tai Chi Pai Lin, em São Paulo, faleceu aos 63 anos, em janeiro de 2012, de hepatite medicamentosa, após usar uma fórmula fitoterápica contendo 25 plantas medicinais. A fórmula teve indicação de uso por 45 dias, porém, em duas semanas, Lucio começou a passar mal, apresentando, dentre outros sintomas, taquicardia, insônia e perda de apetite. A notícia não informa a procedência da formulação, cita apenas que dentre os componentes havia o extrato da planta kava-kava (*Piper methysticum*). Desta forma, sabemos que não se trata de um produto industrializado, pois essa associação não estaria autorizada no Brasil.

Segundo as informações ^{1,2}, nos últimos anos, a família tentou transformar a sua morte num alerta de saúde pública. O médico que prescreveu a formulação foi denunciado no Conselho Regional de Medicina (Cremesp), o qual considerou que houve infração dos artigos 1, 34 e 36 do Código de Ética Médica, que se referem a imperícia, imprudência e negligência. A penalidade imposta foi a de censura pública que ocorreu em dezembro de 2018.

O caso chama a atenção para o uso de plantas medicinais em associação e de formulação, possivelmente, não regulamentada. O médico, como

prescritor, tem autorização legal para prescrever fitoterápicos, porém, qualquer prescrição deve obrigatoriamente ser baseada em princípios científicos.

Cada planta medicinal contém um largo conjunto de várias substâncias ativas, sendo por si só, um conjunto complexo. Assim, associar 25 plantas medicinais precisa estar bem embasado em evidências de que a formulação final é segura e eficaz. Os prescritores precisam considerar que o uso concomitante de fitoterápicos também pode interferir no efeito esperado. Interações medicamentosas adversas entre fitoterápicos podem resultar em um aumento ou diminuição da resposta terapêutica, pela regulação dos mecanismos farmacocinéticos (absorção, distribuição, biotransformação e excreção) e interações farmacodinâmicas (efeito sinérgico, aditivo ou antagônico). A previsibilidade desses efeitos pode ser inviável no uso concomitante de dois ou mais medicamentos. Logo, os prescritores precisam realizar um atento monitoramento desses pacientes.

Foi divulgada apenas uma planta da composição, que seria a kava kava (*Piper methysticum*), a qual, dependendo do método de extração, ou baixa qualidade da matéria prima pode ter um alto grau de hepatotoxicidade, já havendo sido proibida em diversos países, dentre eles, os europeus ³. Devido a esta toxicidade, fitoterápicos a base da planta no Brasil podem ser vendidos apenas sob prescrição médica, desde 2002, devendo ostentar faixa vermelha na embalagem, segundo a RE n. 356/2002 da Anvisa ⁴.

Assim, o uso de plantas medicinais, principalmente em associação, deve estar cientificamente embasado, de modo que o produto possa oferecer uma relação risco-benefício apropriada ao usuário. É importante que o usuário seja bem orientado e, em caso do aparecimento de eventos adversos, que suspenda imediatamente o uso do produto e procure informações com os profissionais de saúde ou centro de informações sobre plantas medicinais ou toxicologia, de modo que o resultado não seja o sofrimento e a perda de uma vida humana. A população e os profissionais de saúde contam com o Disque-Intoxicação, criado pela Anvisa, que atende pelo número 0800-722-6001. A ligação é gratuita e o usuário é atendido por uma das 36 unidades da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat).

Referências

1. Segatto, C. (2019). Sete anos após a morte do pai de Luzia devido a fitoterápico, o médico é punido. Disponível em: <https://cristianesegatto.blogosfera.uol.com.br/2019/11/27/sete-anos-depois-da-morte-do-pai-de-luzia-o-medico-foi-punido-pelo-cremesp/?cmpid=copiaecola>. Acesso em 27 maio 2020.
2. Carta Aberta da Associação Tai Chi Pai Lin - Espaço Luz. Disponível em: <https://www.facebook.com/espacoluztaichipailin/posts/1422513461220654/>. Acesso em 27 maio 2020.
3. Kava hepatotoxicity in traditional and modern use: the presumed Pacific kava paradox hypothesis revisited. **Br J Clin Pharmacol**. v.73, p. 170-174
4. Anvisa – Resolução - RE 356/2002. Disponível em: <http://oads.org.br/leis/1491.pdf>. Acesso em 27 maio 2020.

3. Mitos e realidades

Erva de São João: da tradição à comprovação científica

Edna M. Kato (USP)

O mês das festas juninas coincide com a celebração cristã do nascimento de São João Batista, trazendo à lembrança uma das ervas-de-São-João (*Hypericum perforatum* L.). Planta nativa da Europa e Ásia, na antiguidade, suas flores com intensa coloração amarela, representando o verão, os raios de sol, eram penduradas nas portas das casas para desvanecer a escuridão, o mal e como profilaxia contra demônios. Segundo historiadores, missionários atribuíram o seu nome vernacular, relacionando o seu período de floração à data comemorativa e à cor vermelha - associada ao sangue de São João. A mancha vermelha, que se observa ao friccionarem-se suas flores entre os dedos, deve-se a naftodiantronas (hipericina e derivados) encontradas em glândulas. Outro nome atribuído à planta – mil furada – refere-se à ocorrência de regiões translúcidas decorrentes da presença de glândulas oleíferas. O óleo extraído de suas flores encontrava uso no tratamento de feridas. Ao longo dos anos, estudos fitoquímicos (flavonoides, naftodiantronas e derivados de floroglucinol, entre outros) e, farmacológicos têm obtido êxito em comprovar o conhecimento tradicional de *H. perforatum*. A partir da comprovação de uma dessas atividades, medicamentos fitoterápicos foram desenvolvidos com indicação para o tratamento da depressão leve a moderada, e com a recomendação da análise para o seu uso seguro considerando-se os efeitos adversos e as possíveis interações medicamentosas. Outro uso tradicional que tem despertado o interesse de pesquisadores, frente a epidemias sazonais e pandemias, é a busca por novos antivirais. Em estudos *in vitro* e em animais de laboratório, extratos e derivados de *H. perforatum* mostraram potencial efeito contra o vírus influenza A, bronquite infecciosa e sobre o vírus da síndrome respiratória e reprodutiva porcina¹. Esta nova atividade, se confirmada, pode beneficiar-nos e afastar mais um dos males de nossas vidas.

1. Chen H. et al. 2019. Antiviral Activity Against Infectious Bronchitis Virus and Bioactive Components of *Hypericum perforatum* L. **Front Pharmacol**, v.10, p. 1272.

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

Rua Marselhesa, 557
04020-060 – São Paulo – SP
Telefone: 11-5081-2120

Todo o conteúdo está licenciado com uma
Licença Creative Commons | CC BY-ND 4.0



4. Curiosidades

A quarentena e suas consequências

Joaquim M. Duarte-Almeida (UFSJ)

Com o surgimento da COVID-19 e a falta de uma vacina para a sua prevenção, a melhor medida para não se contaminar é ficar em casa. Caso precisar sair, usar máscara, lavar as mãos sempre e limpar bem tudo o que tiver contato com o meio externo (roupas, alimentos, etc). Isso para muitos já virou rotina. Mas como podemos nos prevenir dos problemas do isolamento? Muita gente se queixa da solidão, da falta do que fazer e também do ganho de alguns ou muitos quilos. Essas são reclamações que podem estar relacionadas com a saúde mental das pessoas. A boa notícia é que algumas plantas medicinais podem ser úteis nesses momentos. Há aquelas que podem estimular as pessoas, para que não fiquem depressivas, como o mate (*Ilex paraguariensis*), o guaraná (*Paullinia cupana*), a camélia (*Camellia sinensis*) e o café (*Coffea spp*), por exemplo. Todas as plantas citadas possuem em comum alcaloides (cafeína) que tem propriedade estimulante. Alguns artigos de revisão com plantas consideradas antiobesidade, classificam a atuação dessas ervas junto ao consumo de energia acumulada^{1,2}. Outro mecanismo de ação dos produtos naturais para se evitar a obesidade é a redução da adipogênese (produção de células de gordura), citando como exemplo, o uso da capsaicina da pimenta (*Capsicum annum*) e da antocianina do hibiscus (*Hibiscus sabdariffa*). Assim, o uso de produtos naturais pode ser um aliado para prevenir a obesidade atuando no aumento do gasto energético e também na redução da formação de gordura. No entanto, uma boa dose de exercícios físicos e leitura de livros, artigos sobre as atividades dos produtos naturais ou de outros gêneros, também ajudam bastante.

1. Yun, J.W. 2010. Possible anti-obesity therapeutics from nature – A review. **Phytochemistry**, v.71, p.1625-1641.

2. Zhang, W.-L. et al. 2014. Active ingredients from natural botanicals in the treatment of obesity. **Obesity review**. v.15, p. 957-967.

5. Plan-News

Nota do Planfavi: todos os eventos previstos foram cancelados em função da pandemia do coronavírus (COVID 19). Esperamos em breve preencher este espaço com boas notícias.

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

