

PLANFAVI

abril à junho
/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 Medicina Preventiva - UNIFESP

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

E-mail: cebrid.unifesp@gmail.com

Editorial: Interação medicamentos / plantas medicinais

O crescente interesse pela fitoterapia nos últimos anos tem despertado também um olhar mais cuidadoso para as eventuais reações adversas que estes medicamentos podem causar. Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar enfermidades, os produtos farmacêuticos, incluindo os fitoterápicos, podem produzir efeitos indesejáveis, maléficos e danosos. Dentro deste contexto, a farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos é uma preocupação emergente e merece destaque, pois nos últimos anos tem ocorrido um significativo aumento na prescrição / utilização / consumo destes produtos pela população.

No III CIAF - Congresso Iberoamericano de Fitoterapia - realizado no último mês de maio em Foz de Iguaçu, pude constatar esta tendência ao ministrar um curso sobre interações com fitoterápicos e atenção farmacêutica junto com colegas de Portugal e Espanha. Na oportunidade foi possível verificar como a questão da farmacovigilância de fitoterápicos é tratada nestes países. Algumas dificuldades que aqui enfrentamos como, por exemplo, a crença da população de que o que vem da terra não faz mal, as subnotificações das reações adversas, a automedicação, etc., são semelhantes àquelas vivenciadas por estes países; por outro lado, o sistema de notificação e registro

de reações adversas e interações medicamentosas entre preparados à base de plantas e medicamentos está mais bem estruturado quando comparado com a nossa realidade. Este tema – Interação medicamentos/plantas medicinais – tem sido objeto de preocupação da OMS também, a qual realizou, em junho de 2011, um encontro em Milão/Itália para discutir este assunto (*WHO working group meeting on interaction of herbal medicines with other medicines*).

Outro ponto bastante positivo do III CIAF, realizado junto com o I Congresso Brasileiro de Fitoterapia e I Jornada de Fitoterapia do Paraná, foi a presença de representantes de diversos países como, por exemplo, o México, a Argentina, o Paraguai e o Peru, entre outros que, através de fóruns, debates e palestras, tornaram possível uma ampla discussão sobre os desafios e dificuldades relacionadas a este tema.

Este contato com colegas de outros países é bastante profícuo, pois permite tomar conhecimento de outras realidades, a troca de idéias e o estabelecimento de parcerias, tendo sempre como objetivo a promoção e o uso seguro de medicamentos a base de plantas, a fim de que seja uma opção terapêutica importante à disposição da população.

Ricardo Tabach

1. Planta em Foco

Zingiber officinale Roscoe (Zingiberaceae)

Planta herbácea de 0,30 a 1,20m de altura, rizomatosa, aromática. As folhas são lineares a lanceoladas, tamanho médio de 28cm de comprimento e 3cm de largura. Inflorescência de 15 a 20cm de comprimento, brácteas florais obovadas, flores vistosas, numerosas, bissexuadas, verde-amareladas. O fruto é uma cápsula de semente azulada.



Também popularmente conhecido como gengibre, mangarataia e mangaratiã, o gengibre tem como sinônimos *Amomum zingiber* L., *Curcuma longifolia* Wall, *Zingiber aromaticum* Noronha, entre outras.

Usos populares: O chá dos rizomas é usado no tratamento contra gripe, tosse, resfriado e até resaca.

Fitoquímica: O odor e a fragância características do gengibre são devidos a presença de compostos voláteis e não voláteis. O óleo volátil (3% do peso do gengibre fresco) é constituído principalmente por sesquiterpenos (zingibereno, sesquifelandreno, bisaboleno e farneseno) e uma pequena fração de monoterpenos (feladreno, cineol e citral). O seu sabor pungente é devido a compostos derivados fenilpropanóides não voláteis, especialmente gingeróis e shoagois, que são formados quando o gengibre é seco ou cozido. Zingerona é produzido a partir de gingeróis durante este processo; este composto é menos pungente e tem aroma doce e picante.

Farmacologia: Em animais de laboratório, os gingeróis aumentaram a motilidade do trato gastrointestinal e apresentaram propriedades analgésicas, sedativas, antiinflamatórias, antipiréticas e antibactericidas. O óleo de gengibre mostrou atividade preventiva em câncer de pele em camundongos, e antiproliferativa em células de câncer de ovário.

Rehman et al. *Zingiber officinale* Roscoe (pharmacological activity). **Journal of Medicinal Plants Research**. 5: 344-348. 2011.

Ali et al. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. **Food Chemical Toxicology**. 46:409–20. 2008.

1.1 Resumo dos Estudos

a. Gengibre e Dor

O gengibre tem sido amplamente utilizado para uma variedade de fins medicinais, destacando-se aqui o tratamento da dor. Este trabalho é uma revisão de ensaios clínicos, avaliando-se a eficácia de gengibre para o tratamento de qualquer tipo de dor. Vários bancos de dados foram utilizados como estratégias de pesquisa de *Z. officinale* e dor, utilizando um filtro para se obter resultados com julgamento randomizados ou ensaios clínicos controlados. Sete artigos publicados descreveram um total de oito ensaios (481 participantes). Seis ensaios (dois para

osteoartrite, uma para dismenorréia e três para dor muscular aguda induzida experimentalmente) mostraram que o uso de *Z. officinale* reduziu relatos de dor subjetiva. Devido a uma escassez de ensaios bem conduzidos, as evidências da eficácia do *Z. officinale*, para tratar a dor, permanecem insuficientes. No entanto, os dados disponíveis fornecem suporte experimental para a atividade antiinflamatória dos constituintes *Z. officinale*, o que pode reduzir a experiência subjetiva da dor em algumas condições, tais como osteoartrite.

Terry et al. The use of ginger (*Zingiber officinale*) for the treatment of pain: a systematic review of clinical trials. **Pain Medicine**. 12: 1808–1818. 2011.

b. Gengibre e próstata

Amplamente consumido como tempero, em alimentos e bebidas, em todo o mundo, o gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) é uma excelente fonte de vários compostos fenólicos bioativos, incluindo os não-voláteis pungentes como gingerols, paradols, shoagois e gingerones. Este trabalho mostra que o extrato de gengibre inteiro (GE) exerce importantes efeitos inibitórios de crescimento e de morte induzida em células cancerosas da próstata. Outros estudos confirmaram que o GE interfere no ciclo celular, prejudicando a capacidade reprodutiva, induzindo caspases dirigidas e mediando, por meio da mitocôndria, a apoptose em células humanas cancerosas da próstata (PC-3). Notavelmente, a alimentação oral diária de 100 mg/kg de peso corporal de GE inibiu o crescimento e progressão de PC-3 xenoinxertos em aproximadamente 56% em camundongos, avaliado por meio de medições de volume de tumor. Tecidos tumorais obtidos a partir de camundongos tratados com GE mostraram índice reduzido de proliferação e apoptose generalizada quando comparados com os resultados do grupo controle, assim como determinado por imunotransferência e métodos de imuno-histoquímica. Mais importante, o GE não exerceu qualquer toxicidade detectável em tecidos normais, que se dividem rapidamente tais como intestino e medula óssea.

Karna et al. Benefits of whole ginger extract in prostate cancer. **British Journal of Nutrition**. 107, 473–484. 2012.

c.– Interação do gengibre e warfarina

Pesquisadores australianos investigaram os efeitos do gengibre e ginkgo sobre a farmacocinética e farmacodinâmica de warfarina e os efeitos destas plantas medicinais sobre a coagulação. Este estudo clínico foi realizado com uma dose única de warfarina sozinha ou depois de sete dias de pré-tratamento com doses recomendadas de gengibre e ginkgo. Para avaliação desta interação entre a warfarina e o gengibre foram realizadas medidas de agregação plaquetária, razão normalizada internacional do tempo de protrombina, ligação da proteína enantiomérica da warfarina e concentração no plasma de S-7- hidroxivarfarina. Pode-se observar que nas doses recomendadas, não houve alterações significantes no estado de coagulação e na farmacocinética ou farmacodinâmica da warfarina em voluntários saudáveis.

Jiang et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 59: 425-432. 2005.

Outros estudos:

Rehman et al. *Zingiber officinale* Roscoe (pharmacology activity). **Journal of Medicinal Plants Research**. 5: 344-348. 2011.

2. Reações adversas

2.1. Espécies de *Aristolochia* Associadas à Câncer

Food and Drug Administration. Aristolochic Acid: FDA Warns Consumers to Discontinue Use of Botanical Products that Contain Aristolochic Acid [internet]. April 11, 2001. Disponível em: <http://www.fda.gov/food/dietarysupplements/alerts/ucm096388.htm> Acesso em: 07.06.2012.

O FDA (*Food and Drug Administration* - agência americana de regulação sanitária) publicou um alerta em 2001, aconselhando os consumidores a interromper imediatamente o uso de qualquer produto botânico que contenha o ácido aristolóquico. Estes produtos podem ser vendidos como "medicamentos tradicionais", ou como ingredientes de suplementos alimentares. O ácido aristolóquico é encontrado principalmente em espécies de *Aristolochia*, mas também podem estar presentes em outras plantas. O consumo de produtos que contêm ácido aristolóquico tem sido associado com danos permanentes nos rins, por vezes resultando em falha renal que tem exigido diálise renal ou transplante de rim. Além disso, alguns pacientes desenvolveram certos tipos de cânceres, mais frequentemente no trato urinário. Além da notificação de casos, é possível encontrar publicações científicas confirmando os riscos associados à *Aristolochia* sp e ao ácido aristolóquico.

Chen C, *et al.* Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. **PNAS**, 109: 2012.

Martinez M-CM, *et al.* Progression rate of Chinese herb nephropathy: impact of *Aristolochia fangchi* ingested dose. **Nephrol Dial Transplant**, 17: 2002.

2.2. Laranja amarga e coração

Bitter orange or synephrine: update on cardiovascular adverse reactions **Canadian Adverse Reactions Newsletter**. 17: 2. 2007.

O serviço de saúde do Canadá recebeu 21 relatos de reações adversas em 2006 associadas com o consumo de *Citrus aurantium* (laranja amarga). Destes 21 relatos, 15 estavam associados com reações adversas cardiovasculares, sendo que 10 eram graves, incluindo um caso de infarto do miocárdio. De acordo com o serviço de saúde do Canadá, a sinefrina, um agonista alfa-adrenérgico, análogo da efedrina, encontrado na laranja amarga pode causar sérias reações adversas na frequência cardíaca e na pressão arterial; estes efeitos são potencializados pela cafeína. A sinefrina é encontrada em vários produtos de origem vegetal indicados para perda de peso. As autoridades sanitárias daquele país alertam que pessoas que tenham problemas cardíacos, desordens do sistema nervoso central, diabetes mellitus, hiperplasia de próstata, hipertensão, glaucoma, entre outros problemas de saúde devem evitar o consumo desta planta. Além

disso, recomenda-se que o uso concomitante desta fruta com cafeína seja evitado.

Bui et al. Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. **Ann Pharmacother** 40: 53-7. 2006.

Jordan et al. Products containing bitter orange or synephrine: suspected cardiovascular adverse reactions. **Can Adverse Reaction Newsl.** 14: 3. 2004.

4. Alerta

Necessidade de controle de qualidade nos fitoterápicos

A *Uncaria tomentosa* (UT), planta nativa popularmente conhecida como unha-de-gato, apresenta como principais indicações, na medicina popular, o tratamento de artrite, abscessos, reumatismo, patologias inflamatórias, febre, alergia, asma, câncer e úlceras gástricas.

A UT é indicada como coadjuvante nos casos de artrite e osteoartrite, apresentando uma ação anti-inflamatória e imunomoduladora. É um dos doze (12) medicamentos fitoterápicos do elenco da assistência farmacêutica básica proposta pelo Ministério da Saúde e pode ser encontrado em cápsula, comprimido e gel. Estudos fitoquímicos desta planta revelaram a presença de diferentes metabólitos secundários, dentre eles os alcalóides, proantocianidinas, flavonóides, triterpenos e glicosídeos. Dentre os alcalóides, os principais subgrupos são os indólicos e oxindólicos, subdivididos em dois quimiotipos: os pentacíclicos e tetracíclicos.

Alguns estudos demonstram um antagonismo entre alcalóides oxindólicos pentacíclicos e tetracíclicos, particularmente quando se considera o efeito imunostimulante. Neste caso, é interessante apenas a presença de alcalóides oxindólicos pentacíclicos uma vez que o outro quimiotipo tem um efeito antagônico, alterando a resposta esperada.

O processo de obtenção de diferentes preparações desta planta também deve considerar este aspecto e o controle de qualidade dos produtos com a indicação imunostimulante deve diferenciar extratos padronizados que sejam ricos nos alcalóides pentacíclicos, sendo necessário investigar a presença dos tetracíclicos, os quais não devem estar presentes. Extratos aquosos de UT, por exemplo, se caracterizam por apresentar baixo teor de alcalóides oxindólicos pentacíclicos (menos que 5%), devendo ser desestimulado o seu uso.

Outro problema é o uso indistinto da espécie semelhante *Uncaria guianensis*, que popularmente é utilizada como se fosse a UT, por serem morfologicamente semelhantes. Porém, a primeira apresenta os alcalóides tetracíclicos em maior quantidade. Assim, é necessário que a indústria aplique as técnicas que diferenciem as duas espécies e que a população utilize produtos industrializados que façam a correta diferenciação entre as mesmas.

Alguns alcalóides tetracíclicos, como por exemplo a rincofilina, também podem apresentar efeitos não

desejados, como efeito inibitório sobre a agregação plaquetária e também efeito hipotensor, sendo contraindicada em pacientes tratados com anticoagulantes e que apresentam complicações da coagulação, bem como em pacientes tratados com anti-hipertensivos.

Fontes:

Novos fitoterápicos no SUS:

http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1336

CAON, T. Monografia da *Uncaria Tomentosa*. 99p. Documento não publicado.

6. Curiosidades

A Planta Anti-alcoolismo

Um estudo recentemente publicado no periódico *The Journal of Neuroscience* comprovou que a *dihidromiricetina* – um flavonoide extraído da planta asiática *Hovenia dulcis* – tem propriedades farmacológicas anti-álcool, podendo ser considerado um novo candidato terapêutico para o tratamento do alcoolismo.

A *Hovenia dulcis* é utilizada há milênios na Ásia como remédio para a ressaca. No Brasil, é conhecida popularmente como uva-do-japão, banana-do-japão, cajueiro-japonês, gomari, chico-magro, pé-de-galinha, entre outros; e é muito utilizada na arborização urbana.

O estudo, conduzido na Universidade da Califórnia (EUA), demonstrou que a dihidromiricetina diminui os efeitos do álcool em ratos, por inibir a ação do mesmo sobre os receptores cerebrais GABA_A.

A ativação dos receptores GABA_A é o principal mecanismo de ação do álcool, responsável pelos seus efeitos farmacológicos e comportamentais. Ao inibir a ligação do etanol a estes receptores, a dihidromiricetina age contra a intoxicação alcoólica aguda, bem como os sintomas de abstinência em ratos, incluindo tolerância, ansiedade e convulsões. Além disso, outro resultado notável foi a redução voluntária no consumo de álcool pelos animais. Segundo os autores do estudo, o próximo passo será avaliar os efeitos da dihidromiricetina em humanos.

Shen Y et al (2012). Dihydromyricetin as a novel anti-alcohol intoxication medication. *Journal of Neuroscience* 32(1):390-401.

BOLETIM PLANFAVI

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

Rua Borges Lagoa, 1341 – 1º andar.
04038-034 – São Paulo – SP
Telefone: 0xx11- 5576-4997
Site: <http://www.cebrid.epm.br>

“Planta medicinal é nova esperança no combate ao alcoolismo” - *Diário da Saúde* (diariodasaude.com.br) - 10/01/2012.

7. PLAN-NEWS

Anote em sua agenda os próximos eventos:

- 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>.
- IV Simpósio Nacional de Produtos Naturais, Hotel Tambaú, João Pessoa/PB, 25 a 28 de setembro de 2012. 4simpronat-coord@ltf.ufpb.br
- XXII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, Bento Gonçalves /RS, nos dias 18 a 21 de setembro de 2012. <http://simposioplantasmecinais.blogspot.com.br/>

8. DIVULGAÇÃO

O Livro “**Plant Bioactives and Drug Discovery: Principles, Practice and Perspectives**” foi publicado recentemente pela Editora Wiley e editado pelo Prof. Valdir Cechinel Filho (UNIVALI/SC).

“**Protocolos em Psicofarmacologia Comportamental**” organizado pelos professores. Carlini e Mendes e publicado pela editora FAP/Unifesp possui um enfoque especial à pesquisa de produtos de origem natural, incluindo alguns capítulos abordando o tema.

No site da Sociedade Brasileira de Farmacognosia estão disponíveis, gratuitamente, dois livros organizados pelos professores Gustavo de Souza, João Mello e Norberto Peporine: 1) **Farmacognosia Coletânea Científica** e 2) **Revisões em Processos e Técnicas Avançadas de Isolamento e Determinação Estrutural de Ativos em Plantas Medicinais**.

(<http://www.sbfgnosia.org.br/livros.html>)

