

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS

Corpo Editorial: Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Equipe de Colaboradores: Daniel de Santi, Joaquim Mauricio Duarte Almeida, Juliana Lanini, Marna Sakalem, Paulo Mattos

Supervisão Geral: E. A. Carlini



CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas

Departamento de Psicobiologia - UNIFESP

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

E-mail: cebrid@psicobio.epm.br

Editorial: As novas normas da área fitoterápica brasileira.

A fitoterapia é hoje uma realidade na sociedade brasileira e a criação de um marco regulatório foi fundamental para essa consolidação. Nos últimos meses, diversas novas normas foram editadas, atualizando as anteriores e também trazendo novos conceitos ao conjunto existente.

A principal norma recém-editada é a **RDC nº 14 de 2010**, que substituiu o regulamento principal da área de registro de fitoterápicos, a RDC 48, trazendo como principal alteração o resgate da droga vegetal como objeto de registro como fitoterápico, além de importante flexibilização na área de controle de qualidade. Outras normas relacionadas à anterior foram editadas, como as **Instruções Normativas nº 5 de 2008**, que atualiza a lista de espécies para registro simplificado, e também a de **nº 5 de 2010**, que atualizou a lista de livros para pontuação nos aspectos de segurança e eficácia.

Ainda em 2010 foi editada a **RDC nº 10**, que instituiu a notificação de registro das drogas vegetais, um formato bastante interessante que deverá alavancar sobremaneira a oferta e consumo de espécies vegetais para infusão e decocção.

Por fim, estão em pleno processo de formulação no âmbito do Ministério da Saúde normas para conceituação e regramento das chamadas **Farmácias Vivas**, isto é, sistemas de serviços públicos com plantas medicinais cultivadas e ofertadas à população. Lamentavelmente, de modo distinto ao adotado pela Anvisa, não houve nem haverá processo de consulta pública, o que poderá levar a equívocos nessas formulações e também, principalmente, à restrição do processo saudável de participação dos interessados na consolidação do marco regulatório nacional.

Esta atualização é certamente relevante à nossa atuação profissional, motivo do destaque nesta oportunidade. Boa leitura.

Luis Carlos Marques
Mestrado Profissional em Farmácia – UNIBAN
Vice-presidente da FEBRAPLAME

Nota do planfavi: O Dr Luis Carlos Marques foi convidado para escrever este editorial.

Alerta: Herbalife®, emagrecendo a todo custo, MESMO?

A marca Herbalife®, cujos produtos - a maioria para perda de peso - são muito populares, foi alvo de investigações sobre seu possível efeito hepatotóxico. Tudo surgiu em 2006, com rumores na Suíça de que alguns consumidores estariam apresentando hepatotoxicidade severa, decorrente do uso destes produtos. Foram identificados 12 casos de intoxicação do fígado entre 1998 e 2004. Desses 12 casos, 10 foram acompanhados e a biópsia do fígado de cinco pacientes apresentou morte celular irreversível (necrose) e inflamação elevada (hepatite). Outros três pacientes apresentaram hepatite fulminante, síndrome de obstrução de microestruturas do fígado e cirrose hepática.

Os compostos 'vilões' nos produtos Herbalife®, entretanto, ainda não foram identificados, em parte porque a empresa se nega a fornecer a fórmula de seus produtos. A contaminação do fígado com conservantes, pesticidas, realçadores de sabor e metais pesados, adicionados à fórmula ou presentes nos produtos crus, também foi descrita. O fato dos pacientes acompanhados terem ingerido entre três e 17 diferentes produtos Herbalife®, torna extremamente difícil, senão impossível, identificar o agente causador da intoxicação.

O Conselho para Assuntos Nutricionais da Herbalife®, bem como todo o seu corpo científico, afirmam que os produtos são "seguros quando consumidos como recomendado".

A rede de alerta alimentar espanhola e europeia não têm, até o momento, nenhuma notificação conclusiva, já que é muito difícil estabelecer uma relação de causalidade entre o consumo do suplemento e o efeito tóxico.

Como os demais 'produtos naturais' disponíveis no mercado, fica a velha dica: o que vem da terra PODE sim, fazer mal; e é preciso ter consciência do consumo do produto, qualquer que seja ele!

ENGEL, A.; SCHOEPFER, A.; FATTINGER, K.; MARBET, U.; CRIBLEZ, D.; REICHEN, J.; ONETA, C. M. – Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from herbalife products. **Journal of Hepatology** 47(4): 521-6, 2006.

"Slimming at all costs: Herbalife induced liver injury", assinado por Felix Stickel, do Instituto de Farmacologia Clínica da Universidade de Berna.

1. Planta em Foco

Bidens pilosa L.

Muito conhecida em todo o mundo por ser uma invasora bastante agressiva.

Presente em quase todos os continentes, é considerada daninha principalmente em culturas anuais como soja, milho, algodão entre outras, sendo bastante comum em regiões de clima tropical e subtropical.



Nome científico: *Bidens pilosa* L

Nomes populares: amor-de-burro, amor-seco, carrapicho, coambi, erva-de-picão, erva-pilão, macela-do-campo, picão, picacho-negro, picão-do-campo, pico-pico, piolho-de-padre.

Usos populares: afecção cutânea, aftas, amigdalite, angina, blenorragia, cefaléias, cicatrização, colesterol elevado, cólicas, conjuntivite, diabetes, disenteria, dores osteoarticulares, emagrecimento, distúrbios hepáticos, hemorragia pós-parto, problemas do estômago, resfriados, tumores, úlceras gastroduodenais, vermes.

1.1 Resumo dos Estudos

a. Atividade anti-hiperglicêmica e mecanismo de ação do extrato aquoso de *Bidens pilosa*.

HSU, Y.J.; LEE, T.H.; CHANG, C.L.; HUANG, Y.T.; YANG, W.C. Anti-hyperglycemic effects and mechanism of *Bidens pilosa* water extract. **Journal of Ethnopharmacology** 18: 379-83, 2009.

Segundo os autores, a dose diária do extrato aquoso de *Bidens pilosa* por 28 dias diminuiu significativamente o nível de glicose sanguínea e aumentou os níveis plasmáticos de insulina. Além disso, aumentou de forma significativa a tolerância à glicose, diminuiu os níveis de HbA1C e protegeu a estrutura das ilhotas em camundongos db/db. O estudo do mecanismo de ação demonstrou que o extrato aquoso de *Bidens pilosa* estimula a secreção de insulina através das ilhotas pancreáticas. Os resultados encontrados sugerem que o extrato aquoso de *Bidens pilosa* melhora o diabetes tipo 2 em camundongos db/db através da modulação da secreção de insulina e proteção das ilhotas.

b. Isolamento e identificação de um poliacetileno de *Bidens pilosa* com potente atividade antimalárica e antibacteriana

TOBINAGA, S.; SHARMA, M.K.; AALBERSBERG, W.G.; WATANABE, K.; IGUCHI, K.; NARUI, K.; SASATSU, M.; WAKI, S. Isolation and identification of a potent antimalarial and antibacterial polyacetylene from *Bidens pilosa*. **Planta Medica** 75:624-8, 2009.

De acordo com os autores, a malária foi considerada como próxima da erradicação nas décadas de 1950 – 1960, mas estas se tornaram novamente uma séria ameaça à espécie humana devido ao surgimento de linhagens de organismos com múltipla resistência às drogas. A propagação desses organismos disparou uma busca global por novas classes de drogas antimaláricas e antibacterianas. Nesse sentido, a atenção dos autores voltou-se para a planta *Bidens pilosa*, uma erva comum em todo o mundo, como planta alvo para a pesquisa de novos compostos ativos, devido ao uso empírico desta planta no tratamento de doenças infecciosas e aos estudos fitoquímicos e farmacológicos realizados com o extrato bruto.

Foram isolados dois novos compostos de *B. pilosa*, o diol-poliacetileno linear (1) e seu glicosídeo (2), os quais já haviam sido isolados previamente em diferentes plantas. O composto 1 apresentou potente propriedade antimalárica e antibacteriana *in vitro*, assim como significativa atividade antimalárica *in vivo* através de injeção intravenosa representando, portanto, uma promissora classe de drogas potencialmente efetivas no tratamento das doenças bacterianas e da malária. Os autores acreditam ainda que a descoberta destes compostos em *B. pilosa*, em quantidades apreciáveis, pode ser creditada ao fato de terem seguido a tradição filipina de usar a planta fresca para fazer o extrato, ao invés da tradição asiática de usar a planta seca, uma vez que o componente 1 é instável na planta seca, dificultando a sua identificação.

1.2 Outras Publicações

- POZHARITSKAYA, O.N.; SHIKOV, A.N.; MAKAROVA, M.N.; KOSMAN, V.M.; FAUSTOVA, N.M.; TESAKOVA, S.V.; MAKAROV, V.G.; GALAMBOSI, B. – Anti-inflammatory activity of a HPLC-fingerprinted aqueous infusion of aerial part of *Bidens tripartita* L. **Phytomedicine** 17(6): 463-8, 2010.
- OGUNBINU, A.O.; FLAMINI, G.; CIONI, P.L.; ADEBAYO, M.A.; OGUNWANDE, I.A. – Constituents of *Cajanus cajan* (L.) Millsp., *Moringa oleifera* Lam., *Heliotropium indicum* L. and *Bidens pilosa* L. from Nigeria. **Nat. Prod. Commun.** 4(4): 573-8, 2009.
- KVIECINSKI, M.R.; FELIPE, K.B.; SCHOENFELDER, T.; DE LEMOS WIESE, L.P.; ROSSI, M.H.; GONÇALEZ, E.; FELICIO, J.D.; FILHO, D.W.; PEDROSA, R.C. – Study of the antitumor potential of *Bidens pilosa* (Asteraceae) used in Brazilian folk medicine. **Journal of Ethnopharmacology** 117(1): 69-75, 2008.

2. Reações adversas no Exterior

2.1. Caso de intoxicação aguda por *Digitalis*.

Três pacientes de uma mesma família foram hospitalizados com complicações cardíacas, incluindo acentuada bradicardia, após terem consumido bolinhos de batata supostamente temperados com ervas aromáticas. O que eles não imaginavam é que entre as ervas que compunham o tempero, estavam também, acidentalmente, fragmentos de dedaleira (*Digitalis purpurea* L), planta medicinal comumente usada como tônico cardíaco e possivelmente responsável pelos sintomas apresentados neste caso.

MAFFÈ *et al.* Digitalis must be banished from the table: a rare case of acute accidental Digitalis intoxication of a whole family. **Journal of Cardiovascular Medicine** 9: 727-732, 2009.

2.2. Hipocalemia e Alcaçuz.

Uma mulher de 71 anos foi internada com um quadro severo de hipotensão e bradicardia, além de apresentar hipocalemia acentuada (níveis de potássio abaixo do considerado normal). Após investigação dos hábitos da paciente, foi descoberto que a mesma fazia uso de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L.) como laxante. Uma vez que o alcaçuz apresenta ação mineralocorticóide, os níveis de potássio podem ficar comprometidos, explicando os sintomas apresentados pela paciente.

CREAN *et al.* A sweet tooth as the root cause of cardiac arrest. **The Canadian Journal of Cardiology** 10: 357-8, 2009.

2.3. Sinergismo entre plantas e Benzodiazepínicos

Uma paciente diagnosticada com transtorno generalizado de ansiedade (TGA) fazia uso controlado de lorazepam e “complementava” seu tratamento com uma mistura de ervas calmantes (*Valeriana officinalis* L e *Passiflora incarnata* L.). Após um tempo de uso da “mistura”, foi hospitalizada com uma série de sintomas secundários, incluindo tonturas, tremores, palpitações e fadiga muscular. Tais efeitos podem ser caracterizados como resultado de um sinergismo entre os compostos presentes nas plantas e o benzodiazepínico, uma vez que é possível que as ervas em questão tenham potencializado a ação inibitória do lorazepam.

CARRASCO *et al.* Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. **Phytotherapy Research** 23:1795-6, 2009.

2.4. Gato por lebre: toxicidade hepática por produtos feitos, supostamente, com *Actaea racemosa*.

Um estudo sobre a erva de São Cristovão (black cohosh – *Actaea racemosa*, sinonímia de *Cimicifuga racemosa*), planta usada na forma de fitomedicamento para aliviar os sintomas da menopausa, descreve a possível relação entre esta planta e toxicidade hepática. De janeiro de 2005 a março de 2009 foram notificados 6 casos de hepatotoxicidade relacionados com o uso de *Cimicifuga racemosa*, sendo que todos os casos foram considerados graves. Fato curioso é que, dentre as amostras de plantas consumidas pelas pacientes, 3 eram adulteradas e não continham esta planta e sim perfis fitoquímicos de outras espécies relacionadas, segundo a Agência de Saúde do Canadá.

Este estudo resultou na retirada voluntária de vários produtos que não continham a *C. racemosa* e a Agência de Saúde do Canadá continua monitorando a situação. Este fato também reflete o problema, infelizmente muito comum, de adulteração/falsificação de compostos de plantas medicinais.

PAINTER, D.; PERWAIZ, S.; MURTY, M. – Black cohosh products and liver toxicity: update. **Canadian Adverse Reaction Newsletter** 20(1), 2010.

Nota: este artigo foi gentilmente cedido pelo Dr Roberto Boorhem, da ABFIT.

3. Reações adversas no Brasil

Sem reações adversas no Brasil? Como assim??

Nota do Planfavi: Não encontramos relatos de reações adversas no Brasil, apesar de um extenso levantamento da bibliografia existente. Será que elas realmente não ocorrem? São subnotificadas? Ainda não há no Brasil um sistema eficiente de farmacovigilância de plantas medicinais?

A equipe do Planfavi reforça o pedido feito anteriormente aos profissionais de saúde que recebem este boletim para que colaborem conosco e nos enviem o relato de reações adversas provocadas por plantas medicinais no Brasil através do preenchimento das RAMPs .

Contamos com a colaboração de todos!

4. Mitos e Realidades

A pata de vaca (*Bauhinia* spp), uma árvore que atinge entre 5 e 9 metros de altura, leva este nome graças ao formato de suas folhas. Está bem distribuída por toda a América Latina, existindo cerca de 500 espécies e chama a atenção não somente pela sua diversidade: popularmente, é uma das plantas mais indicadas como hipoglicêmica, ou para combater o diabetes. Além desta indicação, mais conhecida, ela é ainda recomendada como purificante do sangue, diurética, anti-diarréica e vermífuga, entre diversas outras indicações populares. Como 'insulina vegetal', ela é ingerida na forma de chá.

A capacidade da pata de vaca de abaixar os níveis de açúcar do sangue foi investigada pela primeira vez em 1929, por um pesquisador brasileiro a partir de um estudo *in vivo* (Juliani, 1931). Hoje, existem inúmeros trabalhos sobre o gênero, mas a espécie mais estudada para este fim é a *Bauhinia forficata*. Um dos estudos, realizado na UnB (Costa e col, 2004) comprovou que o extrato desta planta ativa o receptor PPAR-gama, que é um estimulador da ação da insulina. O problema encontrado por estes pesquisadores é o de que o extrato ativou também outros receptores, como o do estrógeno, o que pode aumentar o risco de câncer de útero e mama, além de alterar a renovação celular.

Quanto ao composto ativo envolvido, a coisa fica mais séria. Os compostos isolados não apresentaram um bom efeito, sugerindo que a ação hipoglicemiante pode ser creditada ao conjunto de substâncias presente nas folhas desta planta. Entre elas, estão vários heterosídeos, flavonóides e alcalóides.

Entretanto, outros trabalhos realizados pelo mesmo grupo (Costa e col, 2004) encontraram dados contraditórios sobre a eficácia da infusão. Nas palavras do professor Francisco Neves, responsável pelo estudo da UnB, "Como não sabemos ainda as conseqüências desses mecanismos (de ação da pata de vaca), é preciso cuidado antes de utilizar essa planta indiscriminadamente para controlar a glicose".

Fonte:

Juliani, C. Ação hipoglicemiante da "unha de gato" (*Bauhinia forficata*). *J Clin*, v 12: 165-169, 1931.

Costa, MAD; Menezes, TO; Neves, FAR. Efeito do extrato de *Bauhinia sp* sobre a atividade transcricional mediada pelo receptor dos proliferadores peroxissomais (PPAR-g). *In*: 26ª Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, 2004, SP. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia** 2004, n48, 642.

5. Curiosidades

A origem do velcro

Georges De Mestral, nascido em 1907, na Suíça, era montanhista e, em um de seus passeios habituais, reparou que as sementes de *Articum sp* colavam constantemente em sua roupa e no pêlo de seu cão durante a caminhada pelos Alpes. Examinando o material através de um microscópio, conseguiu distinguir diversos filamentos entrelaçados, terminando em pequenos ganchos, causando assim grande aderência aos tecidos.

Por fim concluiu ser possível a criação de um produto para unir dois materiais de maneira reversível e simples.

Em 1951, De Mestral fundou sua própria companhia (Velcro S.A.) e patenteou o que hoje conhecemos como Velcro, vendendo cerca de 55.000km do material por ano, o que o tornou um multimilionário. O nome VELCRO é uma referência às palavras em francês VELOURS (veludo) e CROCHET (gancho). De Mestral morreu em fevereiro de 1990.

Fonte:

www.velcro.com

http://www.swissinfo.ch/eng/How_a_Swiss_invention_hooked_the_world.html

6. PLAN-NEWS

Anote em sua agenda os próximos eventos

Simpósio Internacional: Por uma Agência Brasileira de Cannabis Medicinal? – Simpósio Internacional 17 e 18 de maio/2010 na Unifesp/ São Paulo (www.cannabismedicinal.org.br)

62ª Reunião Anual da SBPC – 25 a 30 de julho/2010 – Natal/RN (www.sbpnet.org.br)

XXI Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil - 14 a 17 de setembro de 2010 – João Pessoa/PB (www.21spbm.com.br)

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS
CEBRID – DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
IMPRESSO

Rua Botucatu, 862 – 1º andar

04023-062 – São Paulo – SP

Telefone: 0xx11- 2149-0161

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