

PLANFAVI

Julho/Setembro /2012

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS



Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Equipe de Colaboradores: Ana Cecília Carvalho (Anvisa), Bruno M. Sato, Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ), 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.br

Editorial: Interação medicamentos / plantas medicinais

Nos últimos anos (2009-2010), o mercado mundial de medicamentos derivados de plantas medicinais aumentou 13,4%, enquanto que o de produtos sintéticos foi de 4,7%. Em relação ao Brasil, em 2011 o mercado de fitoterápicos movimentou cerca de R\$ 1,1 bilhão, aumento de 13% em relação ao ano anterior (consultoria Pharnalaza, com base nos dados da consultoria IMS Health). No acumulado dos últimos cinco anos, este segmento cresceu 10,5%, indicando um aumento significativo do uso deste tipo de produto pela população brasileira.

Na medida em que a utilização de fitoterápicos vem crescendo, aumenta proporcionalmente a necessidade de se criar um eficiente sistema de farmacovigilância destes produtos, já que ainda está bastante enraizada na população em geral a ideia de que *“o que vem da terra não faz mal”*. E, no caso dos fitoterápicos, vários fatores devem ser levados em consideração, pois muitas variáveis que contribuem para o surgimento de reações adversas são exclusivas deste tipo de medicamento como, por exemplo, fatores ligados ao cultivo, à dificuldade em identificar ou distinguir uma planta medicinal de outra planta tóxica ou inócua (plantas de famílias diferentes, mas morfologia semelhante), sazonalidade etc. Adicione-se a este quadro a resistência da população e dos profissionais de saúde em reconhecer os sintomas e reações adversas provocadas por fitoterápicos (*paciente não informa e o médico não pergunta*). Outro fator importante e que muitas vezes não é levado em consideração pelos profissionais de saúde, é a possibilidade de ocorrer interações medicamentosas entre um fitomedicamento e um medicamento sintético, comprometendo os resultados de um tratamento em termos de saúde.

Neste contexto, destacamos a importância de alguns eventos como, por exemplo, o IX Encontro Internacional de

Farmacovigilância das Américas que ocorrerá em Brasília de 8 a 10 de novembro de 2011 onde esperamos que este assunto seja discutido, entre outros tópicos igualmente importantes envolvendo a farmacovigilância.

Nosso trabalho continua. Esperamos contar sempre com a sua participação para que possamos, de alguma forma, contribuir para o desenvolvimento da farmacovigilância de plantas medicinais no Brasil.

Ricardo Tabach

ALERTA!

Produto proibido é suspeito de causar danos à saúde

21 de setembro de 2012

A Vigilância Sanitária de São Paulo informou à Anvisa que 19 frascos do **Harp 100** foram apreendidos na cidade de Votuporanga. Suspenso desde dezembro de 2009 por não possuir registro na Agência, o produto tem sido comercializado sob a alegação de ser um medicamento fitoterápico. O comércio é feito pela internet e por pessoas que se dizem representantes e abordam os usuários individualmente, caso observado em Votuporanga. A propaganda do produto informa que ele é indicado para dores crônicas de coluna, artrite, artrose e reumatismo.

A polícia de Votuporanga investiga um caso de morte suspeita, cuja vítima fazia uso do produto. O pai dessa vítima também se encontra internado com os mesmos sintomas, após fazer uso do **Harp 100**.

O Conselho Regional de Farmácia de São Paulo formalizou denúncia contra o medicamento sem registro.

Há suspeita de que ele contenha corticoide, além de outros antiinflamatórios.

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/assunto+de+interesse/noticias/produto+proibido+e+suspeito+de+causar+danos+a+saude>

1. Planta em Foco

Mentha piperita (Ehrh.) Briq. (Lamiaceae)

É uma planta aromática, anual ou perene com cerca de 30 cm de altura obtida do cruzamento entre *M. spicata* e *M. aquatica*. Possui ramos de cor verde escuro a roxo esverdeado. Folhas denteadas, pubescentes e muito aromáticas. Originário da Europa e disseminado no Brasil durante a colonização portuguesa; conhecida popularmente como hortelã, hortelã-pimenta, menta, menta inglesa, sândalo, entre outros.



Usos populares: É um costume muito antigo, usá-la como condimento de carnes e massas. É também utilizada como espasmódica, antivomitiva, carminativa, estomática, além de antihelmíntica, antibacteriana, antifúngica e antiprurido.

Fitoquímica: O óleo essencial possui mais de 100 componentes, entre eles mentol, mentona, acetato de metila, pulegona. Ácido caféico, flavonoides e taninos também contribuem com seus metabólitos secundários.

Farmacologia: Suas principais indicações são como condimentos e flavorizantes. Os ensaios farmacológicos confirmaram as indicações das folhas e do óleo essencial para a síndrome do intestino irritável, infecções respiratórias e como analgésico, antisséptico e antiemético.

Lorenzi & Matos . Plantas Medicinais do Brasil. Ed. **Plantarum Índice Terapêutico Fitoterápico ITF**. 1ª edição. 2008.

Resumo dos Estudos

a. Óleos essenciais e efeito antiespasmódico

Mentha piperita é uma planta conhecida no Brasil como "hortelã pimenta", cujo óleo essencial é usado na medicina popular como antiinflamatório, antiespasmódico, expectorante e anticongestivos. Neste trabalho foi investigado o efeito de diferentes concentrações do óleo essencial de *M. piperita* em anéis de traqueia de rato e o seu respectivo mecanismo de ação. O óleo de hortelã-pimenta inibiu as contrações induzidas por carbacol, que foi revertida pela indometacina, l-N-metil-nitro-arginina e por hexametônio, mas não por tetraetilamônio. Estes dados sugerem a participação da prostaglandina E₂, do óxido nítrico e dos gânglios autonômicos no efeito relaxante do óleo de hortelã-pimenta, que pode ser

correlacionado com a sua utilização popular em doenças respiratórias.

De Souza et al. Antispasmodic effect of *Mentha piperita* essential oil on tracheal smooth muscle of rats. **Journal of Ethnopharmacology**. 130: 433-436. 2010.

b. Menta – propriedades neurológicas

Com o objetivo de investigar a potencial atividade no sistema nervoso central (SNC) de plantas medicinais tradicionais, quatro espécies e um híbrido do gênero *Mentha* (*M. aquatica*, *M. longifolia*, *M. pulegium*, *M. suaveolens* e *M. x piperita*) foram selecionadas. Extratos metanólicos das plantas foram testados na proteção contra os efeitos de toxicidade induzida em células PC12, na atividade antioxidante (por ABTS) e propriedades neuroquímicas (inibição da MAO-A, inibição da AChE e afinidade para o receptor GABA A). *M. piperita* e *M. aquatica* apresentaram significativa proteção das células PC12 contra o estresse oxidativo. Todas as plantas exibiram atividades antioxidante e inibitória da MAO-A, sendo *M. piperita* a mais ativa. *M. aquatica* apresentou a maior afinidade para o ensaio de receptor GABA A. Dessa forma, os resultados demonstraram que a hortelã exerce efeito sobre o sistema nervoso central.

Lopez et al. Neuroprotective and neurochemical properties of mint extracts. **Phytotherapy Research**. 24: 869-874. 2010.

Para saber mais:

Barbalho et al. Metabolic profile of offspring from diabetic Wistar rats treated with *Mentha piperita* (peppermint). **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**. doi:10.1155/2011/430237. 2011.

Samojlik et al. Acute and chronic pretreatment with essential oil of peppermint (*Mentha piperita* L., Lamiaceae) influences drug effects. **Phytotherapy Research**. 26: 820-825. 2012.

Taher, Y.A. Antinociceptive activity of *Mentha piperita* leaf aqueous extract in mice. **Libyan journal of Medicine**. 7: 1-5. 2012.

Heuberger & Ilmberger The influence of essential oils on human vigilance. **Natural Product Communications**. 5: 1441-1446. 2010.

2. Reações adversas no Exterior

2.1. Hortelã-pimenta e bloqueadores de canal de cálcio

O óleo da hortelã-pimenta parece elevar a biodisponibilidade da felodipina e, portanto, pode aumentar a incidência de efeitos adversos. Experimentos *in vitro* sugerem que o óleo de hortelã-pimenta é um inibidor moderado do metabolismo da nifedipina.

Em um estudo randomizado realizado com 12 indivíduos saudáveis, a administração do óleo de hortelã-pimenta em cápsulas (600mg; dose única) aumentou a área sob a curva (ASC) e a concentração máxima de felodipina (10 mg) em aproximadamente 55% e 40%, respectivamente, sem afetar a meia-vida desta substância. Em experimentos *in vitro* com microsomas hepáticos humanos, observou-se que o óleo de hortelã-pimenta e dois dos seus constituintes, mentol e acetato de mentila, foram inibidores reversíveis do metabolismo da nifedipina. Acredita-se que o mentol possa ser o causador de grande parte das interações reportadas. A felodipina participa de no mínimo dois pontos sequenciais do metabolismo mediado pela CYP3A4, e os autores do estudo clínico sugerem que a hortelã-pimenta pode inibir seletivamente o ponto secundário como oposto ao ponto primário. Em contraste, dois outros estudos *in vitro* observaram que a hortelã-pimenta não afetou a CYP3A4. O estudo clínico sugere que o óleo da hortelã-pimenta pode aumentar moderadamente a biodisponibilidade da felodipina e, portanto, elevar a incidência de efeitos adversos como cefaleia, delírios e rubor. Outros estudos são necessários, mas, até então, seria prudente considerar essa possibilidade em pacientes tratados com felodipina que ingerirem o óleo da planta. É possível que nem todos os bloqueadores do canal de cálcio sejam afetados, uma vez que alguns, ao contrário da felodipina, são altamente biodisponíveis. Há expectativa de relevância somente quando forem utilizadas doses terapêuticas do óleo, e não chás ou pequenas quantidades de alimentos quando, em princípio, nenhuma interação clinicamente relevante é esperada.

Dresser GK, Wacher V, Wong S, et al. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther*;72(3):247-55. 2002.

2.2. Hortelã-pimenta e antiácidos

Os antiácidos e os alimentos podem comprometer o recobrimento entérico de algumas cápsulas de hortelã-pimenta. Os antagonistas dos receptores H₂ e os inibidores da bomba de prótons podem interagir similarmente. Os fabricantes de algumas formulações contendo óleo de hortelã-pimenta de recobrimento entérico advertem que estes produtos não devem ser ingeridos ao mesmo tempo que medicamentos para indigestão (antiácidos). O aumento acentuado do pH causado pelos antiácidos pode provocar dissolução prematura do recobrimento entérico e liberação do óleo de hortelã-pimenta no estômago, o que aumenta o risco de azia com essa formulação. A administração de ambos, com intervalo de algumas horas normalmente evita esse tipo de interação com antiácidos. Algumas monografias estendem a advertência aos antagonistas dos receptores H₂ e aos inibidores da bomba de prótons e sugerem que tais fármacos sejam evitados.

Da mesma forma, a presença de alimentos no estômago presumidamente retarda o esvaziamento gástrico e pode causar dissolução prematura do revestimento entérico e liberação do óleo de hortelã-pimenta antes que alcance o intestino, resultando em efeitos adversos, como indigestão.

Colpermin (Peppermint oil). McNeil Ltd. UK **Summary of product characteristics**, May 2008.

3. Reações Adversas no Brasil

3.1. Plantas e emagrecimento

Com a recente proibição do uso de alguns medicamentos utilizados para emagrecer, como as anfetaminas, a população brasileira passou a utilizar mais constantemente extratos vegetais com a intenção de perda de peso.

Uma planta que é utilizada para regulação do apetite é a garcínia (*Garcinia cambogia*), amplamente difundida no Brasil e no mundo. Recentemente ocorreu um aumento no número de relatos de hepatotoxicidade com seu uso. No Brasil, uma reação adversa grave foi notificada no NOTIVISA, banco de dados de reações adversas da Anvisa, com o uso da espécie. O paciente teve infecção na garganta, pneumonia, hemorragia e aplasia medular, seguida de óbito. A avaliação da causalidade para *G. cambogia* foi considerada possível (Balbino & Dias, 2010). Uma outra planta utilizada com fins de emagrecimento é a *Hoodia gordonii*. Devido ao grande aumento do consumo desta planta sem comprovação de sua segurança e eficácia, a Anvisa determinou a proibição, em todo o país, da manipulação de todos os medicamentos à base desta espécie. O produto é um extrato vegetal originário da África, mas não possui registro na Anvisa (BRASIL, 2012). As pesquisas com esta planta e suas substâncias são preliminares, sem comprovação até o momento de sua eficácia e segurança. (Pereira et al., 2010). É importante que essas proibições sejam acompanhadas de ampla divulgação para que tanto os profissionais de saúde como os usuários tenham conhecimento e não façam o uso inapropriado dessas espécies.

Balbino, E & Dias, MF - Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Rev Bras Farmcogn*. 20: 992-1000. 2010.

Pereira C et al. *Hoodia gordonii* in the treatment of obesity: A review. *J Med Plants*. 4(22):2305-2312. 2010.

BRASIL, 2012. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em 13 set. 2012.

3.2. Proibição da *Salvia divinorum* *

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu recentemente o uso da *Salvia divinorum* no país. A espécie foi incluída, por meio da RDC 37, de 02 de julho de 2012, dentre as plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas, juntamente com a *Claviceps paspali*, *Datura suaveolens*, *Erythroxylum coca*, dentre outras. Essa resolução atualiza a Portaria SVS/MS 344, de 12 de maio de 1998, que determina as substâncias de controle especial no país.

A planta foi assim tratada por seu efeito alucinógeno, já discutido no Boletim Panflavi 18, e por já ser proibida em vários outros países, como Austrália, Bélgica, Dinamarca, Alemanha, Itália, Lituânia, Coreia do Sul e Suécia.

A substância salvinatorina A, obtida da espécie, foi incluída na lista F2 (Lista das substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil) por meio da mesma resolução. A proibição se deu devido os riscos que a espécie provoca à saúde pública, associado ao uso ilícito da substância salvinatorina A. Foi também baseada nas recomendações da JIFE (Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes). A substância salvinatorina A, principal componente psicoativo da planta *Salvia divinorum*, é um agonista do receptor κ -opióide altamente seletivo que produz alucinações.

O cultivo e venda de *Salvia divinorum* apareceu pela primeira vez em jovens mexicanos e desde então se espalhou pela Europa, mostrando que o abuso global da droga está aumentando (Fordham *et al.*, 2007). Tradicionalmente, a erva é consumida tanto por mastigar as folhas frescas ou bebendo-se o suco de folhas frescas esmagadas. Os efeitos da erva quando consumido desta forma dependem da absorção de salvinatorina A através da mucosa oral antes da erva ser ingerida. Pois, curiosamente, salvinatorina A, é desativada no trato gastrointestinal.

Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2010, pág. 49 (271), Naciones Unidas, Nueva York, 2011

Stogner J et al. *Regulating a novel drug: An evaluation of changes in use of Salvia divinorum in the first year of Florida's ban. International Journal of Drug Policy.* 2012.

Chem Spider, salvinatorin A, disponível em <http://www.chemspider.com/ChemicalStructure.113947.html>, acessado em 18/05/2012.

* **Nota do Planfavi:** Esse texto foi gentilmente cedido por Elmo da Silva Santana, coordenador dos Produtos Controlados, da ANVISA.

4. Mitos e Realidades

Artemisia: Sagrada, porém, perigosa!

Conhecida desde a remota antiguidade na forma de licor amargo, essa planta é utilizada na preparação de aperitivos, aos quais se atribui propriedades carminativa, diurética, colagoga, enemagoga, abortiva e antihelmíntica (Lorenzi e Matos, 2002).

Criada na França, por Pierre Ordinaire (1741-1821), com o objetivo de produzir uma poção digestiva, o absinto, com a adição de álcool e de algumas ervas que aprimoram o seu

sabor, tornou-se uma célebre bebida das noites parisienses.

Uma forma inadequada de uso é a sua utilização como abortivo. Segundo a mitologia grega, em reconhecimento aos seus benefícios, a deusa Artemisa lhe concedeu seu nome. O termo *absinthium* significa "sem doçura", em alusão ao seu sabor amargo. Para os anglo-saxões, formava parte das "nove ervas sagradas" entregues ao mundo pelo deus Woden (ou Odin). Os romanos tinham o costume de introduzir alguns ramos em suas sandálias para combater as dores dos pés logo após intensas caminhadas.

Devido aos seus efeitos alucinógenos, na França recebeu o nome de Fadinha Verde. Mas, será mesmo que o absinto possui tal poder alucinógeno? A resposta é positiva e está ligada ao seu princípio ativo, a tujona. Além disso, o excesso desta substância pode provocar convulsões e falência hepática. Estes efeitos estão associados ao elevado teor alcoólico que possui o absinto, entre 40% a 85%, e que pode reforçar o efeito alucinógeno.

Alonso JR. Tratado de Fitomedicina - bases clínicas y farmacológicas. **ISIS Ediciones S. R. L.**, Buenos Aires, Argentina. 1998.

Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais do Brasil: nativas e exóticas. **Instituto Plantarum**, Nova Odessa. 2002.

Mengue SS, Mentz LA, Shenkel EP. Uso de plantas medicinais na gravidez. **Revista Brasileira Farmacognosia.** v.11, p. 21-35. 2001.

<http://absolutoabsinto.blogspot.com.br/2009/06/fada-verde-voltou.html>

Acessado: 14/09/2012.

5. PLAN-NEWS

IX Encontro Internacional de Farmacovigilância das Américas (Brasília, 8-10 de novembro de 2012). <http://ixeifva.blogspot.com.br/p/programacao-cientifica.html>

44º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental Foz do Iguaçu – PR 6-9 de Novembro de 2012 <http://www.sbft.org.br/congresso>

NOVIDADE: em novembro visite a nossa página na internet

www.planfavi.webnode.com.br

(Disponível a partir do dia 1 de Novembro)

BOLETIM PLANFAVI

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

Rua Borges Lagoa , 1341 – 1º andar
Vila Clementino – São Paulo – SP
Telefone: 0xx11- 5576-4997

