

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS

Centro Coordenador: CEBRID: Ricardo Tabach
Daniel de Santi
Julia Movilla
Paulo Mattos
E A Carlini

CEBRID

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: Boletim número 2

Estamos chegando ao 2º número do Boletim Planfavi, incentivados pela ótima repercussão que o lançamento do primeiro número teve junto aos profissionais de saúde. Temos como um dos nossos objetivos ampliar o alcance deste boletim, de tal maneira que ele chegue ao maior número possível de profissionais e possa ser uma importante fonte de informação a respeito de reações adversas provocadas por plantas medicinais.

A dificuldade encontrada nos relatos de reações adversas de fitoterápicos ocorre por três motivos principais:

- 1) a população usuária não tem a cultura da denúncia;
- 2) a população usuária tem a cultura “o que vem a terra não faz mal”;
- 3) nas regiões ou países onde há uso de fitoterápicos não há, na maioria das vezes, um sistema desenvolvido de farmacovigilância.

Esperamos contar com a colaboração de todos no sentido de nos enviar informações ou relatos de casos que possam contribuir para a continuidade deste trabalho, bem como sugestões que possam aprimorar a qualidade e aumentar a visibilidade deste boletim.

Boa leitura!

Alerta: Ervas Chinesas podem alterar funcionamento do fígado!!

Durante um ensaio clínico no Hospital for Traditional Chinese Medicine na Alemanha, notou-se que um, entre cem pacientes tratados com ervas chinesas, apresentavam elevação das taxas enzimáticas do fígado. As duas ervas que produziram maior taxa de elevação enzimática foram: *Glycyrrhiza radix* e *Atractylodis macrocephalae*, esta última pouco conhecida, cuja parte utilizada era seu rizoma.

Melchart, D.; Linde, K.; Weidenhammer, W.; Hager, S.; Shaw, D. Liver enzyme elevations in patients treated with traditional Chinese Medicine. Journal of the American Medical Association 282: 28-29, 1999.

...e também causar nefrotoxicidade!!!

Os trabalhos abaixo mostram o efeito nefrotóxico de associações de plantas chinesas.

Lord G.M.; Tagore, R.; Cook, T.; Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. Lancet 354: 481-497, 1999.

Yahg, C.S.; Lin, C.H.; Hsu, H.C. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. American Journal of Kidney diseases 35: 313-318, 2000.

(todos os casos foram publicados no Boletim PSIFAVI nº 21).

1. Planta em Foco

Passiflora sp.

O gênero *Passiflora* possui cerca de 500 espécies, sendo as mais conhecidas a *P. incarnata* L. a *P. alata* L. e a *P. edulis* L. Dentre os diversos usos da planta, destacam-se os efeitos ansiolíticos e sedativos que têm sido confirmados em numerosos trabalhos científicos.



Nome científico: *Passiflora incarnata* L.

Nome popular: maracujá, maracujá-açú, maracujá mirim.

Usos populares: para casos de insônia em crianças e idosos, para combater o estresse, para casos de ansiedade e como antiespasmódica.

1.1 Resumo dos Estudos

a. *Passiflora*: a fama se justifica!

Dentre as aproximadamente 500 espécies do gênero *Passiflora*, a *P. incarnata* é uma das mais estudadas, devido ao fato desta planta estar relacionada em diversas farmacopéias como a Britânica, a da Índia, dos Estados Unidos e as farmacopéias do Egito, França, Alemanha e Suíça. Descoberta em 1569 no Peru, a *Passiflora incarnata* foi introduzida na medicina em 1840 pelo Dr. L. Phares do Mississippi (EUA).

Hoch, J.H. The legend and history of *Passiflora*. American Journal of Pharmacy 5: 166-170, 1934.

b. Excelente revisão:

Este trabalho descreve a morfologia, microscopia, uso tradicional e folclórico, os fitoconstituintes, os relatos farmacológicos e as aplicações clínicas, além dos resultados dos testes toxicológicos, das espécies do gênero *Passiflora*. Flavonóides, glicosídeos, alcalóides, compostos fenólicos e constituintes voláteis foram relatados como principais constituintes fitoquímicos das espécies de *Passiflora*. Algumas poucas espécies têm sido estudadas como curativas para várias doenças, sendo a mais importante a *Passiflora*

incarnata L., a qual possui significativa propriedade depressora do SNC. Tem sido provada sua indicação especialmente para insônia de crianças e idosos. Esta planta diminui a irritabilidade provocada por longos períodos de convalescença, distúrbios menstruais e estresse mental devido a sobrecarga de trabalho. Ela acalma a agitação provocada pela febre tifóide. O sono produzido por *P. incarnata* é rico em sono REM, resultando em disposição ao despertar.

Ela é efetiva em convulsões quando administrada antes da crise convulsiva. *P. incarnata* é reconhecida também por sua capacidade antiespasmódica em crianças e em espasmos devido a inflamações das meninges. Além disso, essa planta é indicada em dismenorréia espasmódica, dor nevrálgica, dor retal ou mesmo dor cardíaca.

Dhawan, K. et al. *Passiflora*: a review update. Journal of Ethnopharmacology 94: 1-23. 2004.

c. Exemplo de estudo pré-clínico:

Várias espécies do gênero *Passiflora*, conhecidas no Brasil como maracujá, tem amplo uso na medicina popular como sedativo e ansiolítico. A atividade ansiolítica dos extratos aquoso e hidroalcoólico de folhas de *Passiflora quadrangularis* foi avaliada utilizando o teste de labirinto em cruz elevado, campo aberto e "holeboard". O extrato hidroalcoólico apresentou resultados sugestivos de atividade ansiolítica nas doses de 100, 250 e 500 mg/kg, expressos pela elevação do tempo de permanência nos braços abertos no labirinto em cruz elevado; um decréscimo do "congelamento" e de ambulação e "rearing" no teste de campo aberto. O extrato hidroalcoólico apresentou resultados similares ao diazepam no teste de "Holeboard". Não foram encontrados resultados positivos no extrato aquoso.

Castro, P.C.; Hoshino, A.; da Silva, J.C.; Mendes, F.R. Possible anxiolytic effect of two extracts of *Passiflora quadrangularis* L. in experimental models. Phytotherapy Research 21(5):48, 1-4, 2007.

1.2 Para saber mais: Outras Publicações

Dhawan, K.; Kumar, S, Sharma, A. Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *P. edulis*. Fitoterapia 72: 698-702, 2001

Ulmer, T.; MacDougal, J.M. *Passiflora*: Passionflowers of the World. Englang, 2001.

Sarris, J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review. Phytotherapy Research 11: in press, 2007.

2. Reações adversas no Exterior:

2.1 Associações de plantas são sempre benéficas? Nem sempre! Veja este relato!!

Em Julho de 2002 uma mulher de 56 anos morreu de falência hepática aguda após fazer uso três vezes ao dia de uma preparação "natural", comprimidos de kavalactonas 60 mg (substâncias presentes na planta *Piper methysticum*, também conhecida por kava-kava), *Passiflora incarnata* 50 mg e *Scutellaria lateriflora* 100 mg. Este exemplo chama a atenção para que os adeptos de medicinas alternativas tomem cuidado, caso se automediquem, e para que os balconistas de farmácias ajam com consciência, caso venham a indicar fitoterápicos. Com este exemplo fica claro o importante papel que os profissionais de saúde devem ter, informando a população através de estudos epidemiológicos e pesquisas científicas.

Há também no mínimo 68 casos relatados de suspeitas de hepatotoxicidade associadas com o uso de kava-kava, incluindo seis casos que resultaram em transplantes de fígado e três mortes (Gow, P.J. et al. – **Fatal fulminant hepatic failure induced by a natural therapy containing kava. Medical Journal of Austrália** n° 178, 2003).

2.2 Plantas e reações adversas – Um caso relatado na Austrália:

Uma mulher de 34 anos apresentou náusea, vômito, tontura, intervalo Q-T prolongado e episódios de taquicardia ventricular não sustentada devido à auto-administração de *Passiflora incarnata* L., em doses terapêuticas (500 mg), três vezes ao dia. A paciente permaneceu com este quadro clínico por muitos dias, sem diagnóstico, devido ao não relato do uso do fitoterápico. Ressaltamos a importância do relato do uso de plantas medicinais em pacientes com sintomas não diagnosticados (Fisher, A.A. et al. – **Toxicity of *Passiflora incarnata* L. Clinical Toxicology** 38: 63-66, 2000).

2.3 E olha a Austrália de novo: outro caso de reações adversas relatado neste país:

Uma mulher de 48 anos que fazia uso da Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) 425 mg/dia e kava-kava (*Piper methysticum*) 200 mg/3x dia, por aproximadamente 10 semanas, desenvolveu hepatite aguda. Ela já havia sido vacinada contra hepatite A e B dois anos antes. Foi internada com sintomas de icterícia e com níveis bioquímicos alterados para bilirrubina, entre outras substâncias. Biópsia do fígado revelou branda colestase, entre várias outras alterações, suficientes para afirmar que foi um caso de hepatite aguda induzida por drogas. Os fitoterápicos foram suspensos e a paciente foi

tratada. Após um mês seus parâmetros bioquímicos voltaram ao normal. É possível que a toxicidade da kava-kava tenha sido desencadeada pelo fato de ter sido usada concomitantemente com a Erva-de-São-João, afetando os níveis enzimáticos do citocromo P-450, embora não existam estudos conclusivos. (Reactions Weekly: volume (1122) 7 October 2006 p 13.

2.4 Ginseng pode causar Mania!!

Vasquez, I., Aguera-Ortiz, L.F. **Herbal products and serious side effects: a case of ginseng-induced maniac episode. Acta Psychiatrica Scandinavica** 105 (1): 76-77, 2002.

Esses dois médicos do Depto. de Psiquiatria do Hospital Universitário de Madrid descreveram um episódio maníaco induzido pelo ginseng. Extratos de raiz de ginseng são amplamente usados como produtos fitoterápicos e eles não são desprovidos de efeitos colaterais. Este trabalho descreve o desenvolvimento de sintomas maníacos após o consumo de ginseng em um paciente com desordem afetiva. Outros efeitos colaterais potencialmente prejudiciais do ginseng foram também mencionados neste trabalho. A metodologia empregada é a descrição de um caso único; os resultados são os seguintes: uma mulher de 56 anos de idade, com uma desordem afetiva prévia, apresentou um episódio maníaco durante a ingestão do ginseng. Os sintomas desapareceram rapidamente com doses baixas de neurolépticos e de benzodiazepínicos após a interrupção do tratamento com o ginseng. A conclusão é que o ginseng pode produzir sintomas maníacos. Uma situação especial de risco parece ser com pacientes com desordem afetiva prévia que estão usando medicamento antidepressivo. Este caso enfatiza o fato de que os produtos fitoterápicos não são desprovidos de reações adversas. (Publicado no Boletim PSIFAVI n° 15 e 22).

3. Reações adversas no Brasil

3.1 RAMP 118981- Síndrome das pernas inquietas

Recebemos uma RAMP em maio de 2004, de um médico psiquiatra do Rio de Janeiro que relata um caso de síndrome das pernas inquietas apresentado por uma paciente de 62 anos, pesando 57 kg, durante 5 dias, ao receber a dose de 4 comprimidos por dia do fitoterápico Pasalix® (cuja composição inclui as espécies *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L. e *Salix alba* L.). Segundo o DEF 2002/3, não se conhece nenhuma reação adversa a este fitoterápico. Conforme nota do último boletim PSIFAVI (n° 17).

3.2 Pesadelos, sono não repousante e *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Salix alba* L. RAMP 15724

Recebemos uma RAMP de um médico psiquiatra de Brasília para este mesmo medicamento, que teve que ser suspenso no terceiro dia de tratamento por apresentar, desde o primeiro dia, perturbação do sono com pesadelos e sono não reparante em uma paciente de 57 anos de idade (**Publicado no Boletim PSIFAVI nº 18**).

Nota do Cebrid: existem vários fitoterápicos que são comercializados hoje e que contém estas plantas em sua composição como, por exemplo, Pasalix®, Passaneuro®, Passiflorine®, Calman®, entre outros.

4. Mitos e Realidades

Cianeto no maracujá?? Pode Acreditar! Leia:

“As folhas do maracujá possuem uma substância que libera cianeto?” Comenta-se que não se deve ter um pé de maracujá muito próximo à casa, pois esta planta libera um gás que faz mal aos cardíacos (Felipe, 2004). Na realidade, algumas plantas do gênero *Passiflora* possuem glicosídeos cianogênicos, como a passiedulina e a prunasina e seus derivados, primeiramente relatados por Spencer e Seigler em 1985, em contato com a água sofrem uma reação que libera uma fração inofensiva, o açúcar, e o gás cianeto que apresenta elevada toxicidade.

Felipe, Gil. No rastro de Afrodite: plantas afrodisíacas e culinária. São Paulo: Ateliê Editorial e Editora Senac. 2004.

Spencer, K.C.; Seigler, D.S. Cyanogenic glycosides and the systematics of the

Flacourtiaceae. Biochem. Syst. Ecol. 13: 421–431, 1985.

5. Curiosidades

O nome comum do gênero *Passiflora* refere-se a uma associação simbólica das flores com a Paixão de Cristo. A coroa floral simboliza a coroa de espinhos, os três estilos e os cinco estames representam respectivamente os três pregos usados na crucificação, as cinco chagas recebidas por Cristo; as cinco pétalas e as cinco sépalas juntas representam os dez apóstolos presentes na crucificação; os três brácteas simbolizam a Trindade Santa.

6. PLAN-NEWS: Novo tópico do Planfavi contendo notícias relacionadas a plantas medicinais. Aguardamos a sua colaboração.

Aconteceu nos dias 14 e 15 de junho em São Paulo o I Congresso da FEBRAPLAME (Federação Brasileira para o Estudo das Plantas Mediciniais). O evento contou com a participação de representantes do governo, de agências financiadoras de pesquisa, da indústria farmacêutica e da comunidade científica. Foram discutidos os principais problemas que os pesquisadores encontram na pesquisa com plantas medicinais em função da legislação vigente e propostas de medidas para tentar minimizar as dificuldades existentes.

BOLETIM PLANFAVI

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

Rua Botucatu, 862 – 1º andar

04023-062 – São Paulo – SP

Telefone: 0xx11- 2149-0161

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

IMPRESSO – TODOS OS DIREITOS RESERVADOS