

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS

Corpo Editorial: Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Equipe de Colaboradores: Paulo Orlandi Mattos, Daniel de Santi, Julia Movilla, Juliana Lanini, Marna Sakalem

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:

O risco do uso de remédios é conhecido desde a Antigüidade.

Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar enfermidades, os produtos farmacêuticos, incluindo os fitoterápicos, podem produzir efeitos indesejáveis, maléficos e danosos. Essa dualidade, às vezes trágica, é significativa para a saúde pública e torna a farmacovigilância atividade indispensável à regulação sanitária em qualquer país, pois protege a população de danos causados por produtos comercializados, por meio da identificação precoce do risco e intervenção oportuna.

A grande preocupação da farmacovigilância são as reações graves, ou seja, reações que representem risco de morte ou que resultem em hospitalização, incapacidade permanente ou significativa, anormalidade congênita e efeito clinicamente significativo. Especial atenção é dada a reações não descritas ou pouco conhecidas, principalmente de produtos de origem vegetal, uma vez que o perfil tóxico, as interações medicamentosas ou o surgimento de reações adversas, ainda não se encontram bem estabelecidos.

Boa leitura!

Ricardo Tabach

Alerta: Uso de plantas na gravidez; PERIGO!

A crença de que o “natural” é sinônimo de “seguro” torna plantas medicinais especialmente atraentes para mulheres grávidas, que fazem uso das mesmas acreditando não existir riscos ao embrião/feto. No entanto, existem evidências científicas baseadas em estudos pré-clínicos de que muitas substâncias de origem vegetal são potencialmente embriotóxicas ou teratogênicas.

É o caso de várias plantas de uso comum entre a população, como a canela (*Cinnamomum zeylanicum* Breyn.), arruda (*Ruta graveolens* L.), boldo (*Peumus boldus* Molina), marcela (*Egletes viscosa* (L.) Less.), buchinha (*Luffa operculata* (L.) Cogn.) e até mesmo o sene (*Senna alexandrina* Mill.), comumente utilizado em casos de constipação, problema muito comum entre as gestantes.

Vale lembrar que o uso de qualquer substância (seja ela uma planta medicinal ou um medicamento alopático) durante a gravidez deve ser realizado com cautela e acompanhamento adequado. Cuidado!

ERNST, E. – Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *International J. Obstet. Gynaecol.* **109**: 227–235, 2002

1. Planta em Foco

Croton zehntneri Pax et. Hoffm.

Arbusto nativo do nordeste brasileiro que apresenta um odor forte e agradável característico, uma mistura de canela, erva-doce e cravo da Índia.

A casca e as folhas desta planta são muito utilizadas pela população, seja para produção de doces e aguardentes ("dar sabor à pinga") ou para produção de unguentos e remédios caseiros.



Nome científico: *Croton zehntneri* Pax et. Hoffm.

Nome popular: Canela de cunhã, canelinha, canela brava.

Usos populares: Estimulante de apetite, desarranjos intestinais, males do coração, sedativo, diarreia, dor de dente, dores no corpo, dor de cabeça e dor de estômago

1.1 Resumo dos Estudos

a. Efeito sinérgico do antibiótico gentamicina e do óleo essencial de *Croton zehntneri*.

RODRIGUES, F.F.; COSTA, J.G.; COUTINHO, H.D. – Synergy effects of the antibiotic gentamicin and the essential oil of *Croton zehntneri*. **Phytomedicine**, In press, 2009.

As folhas de *Croton zehntneri* Pax et Hoffm foram hidrodestiladas e o óleo essencial extraído foi avaliado quanto à capacidade de modificar a atividade antibacteriana e antibiótica por contato gasoso. O componente gasoso do óleo inibiu o crescimento bacteriano de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* com uma dose inibitória mínima de 0,5 e < 1mg/l de ar, respectivamente. A atividade do antibiótico gentamicina foi aumentada em 42% frente a *P. aeruginosa* após contato com o componente gasoso, mostrando que o óleo influencia a atividade do antibiótico e pode ser utilizado como um adjuvante na antibioticoterapia de patógenos do trato respiratório.

b. Efeito antinociceptivo do óleo essencial de *Croton zehntneri* em camundongos.

OLIVEIRA, A.C.; LEAL-CARDOSO, J.H.; SANTOS, C.F.; MORAIS, S.M.; COELHO-DE-SOUZA, A.N. – Antinociceptive effects of the essential oil of *Croton zehntneri* in mice. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 34(11):1471-1474, 2001.

No presente estudo, os efeitos antinociceptivos do óleo essencial de *Croton zehntneri* (EOCz), uma planta aromática nativa do Nordeste do Brasil e usualmente utilizada na medicina popular, foram avaliados em camundongos.

EOCz, quando administrado por via oral nas doses de 100 e 300 mg/kg, reduziu o tempo de lambe de pata na

segunda fase do teste de indução de edema de pata por formalina de 41,621 +/- 8,62 para 12,01 +/- 7,97 e 6,57 +/- 3,42 s, respectivamente. Durante a primeira fase do teste da formalina apenas a dose de 300 mg/kg promoveu uma alteração significativa (de 58,2 +/- 7,02, controle, to 28,7 +/- 4,73 s).

O número de contorções abdominais em resposta a injeção intraperitoneal de ácido acético não apresentou diferença significativa entre o grupo controle (80,6 +/- 9,01) e experimental (300 mg/kg) (89,1 +/- 9,53% dos valores dos controles; p ≥ 0.05, teste t de Student).

No teste da placa quente, EOCz nas doses maiores ou iguais a 100 mg/kg significativamente aumentaram o tempo de latência em relação ao controle (11,2 +/- 0,80). Nas doses de 100 e 300 mg/kg este aumento persistiu por 180 e 240 min respectivamente. Os dados mostram que EOCz é um efetivo agente antinociceptivo.

c. Óleos essenciais de *Croton zehntneri*: efeitos em modelo comportamentais relacionados a depressão e ansiedade.

Segundo os autores, *Croton zehntneri* (Cz), uma planta medicinal usada popularmente para "distúrbio nervoso", contém uma mistura de componentes, incluindo substâncias que exibem atividade no sistema nervoso central.

Os efeitos da administração oral do óleo essencial de Cz sobre o SNC de ratos foram estudados em modelos comportamentais indicados para avaliar drogas antidepressivas e ansiolíticas. Os resultados mostraram que a administração do óleo essencial de Cz: 1) aumenta a duração da imobilidade medida no teste de nado forçado quando comparado ao grupo controle (controle = 89,8 +/- 45,8; 1 µl = 153,0 +/- 48,7; 3 µl = 157,4 +/- 45,3; 10 µl = 145,3 +/- 51,0); 2) reduz a frequência da locomoção observada no teste de campo aberto (controle = 62,5 +/- 22,7; 3 µl = 38,0 +/- 13,5; 10 µl = 39,2 +/- 22,2); 3) não apresentou atividade no grupo experimental (1 µl) observado no teste do campo aberto; não apresentou atividade nos animais avaliados nos testes de interações sociais, labirinto em cruz elevado e "holeboard".

Os dados sugerem que o óleo essencial de Cz produz efeitos depressores centrais em ratos sem nenhuma alteração sobre a ansiedade. Estes resultados podem explicar o uso desta planta na medicina popular para o tratamento de "distúrbios nervosos".

LAZARINI, C.A.; UEMA, A.H.; BRANDÃO, G.M.; GUIMARÃES, A.P.; BERNARDI, M.M. – *Croton zehntneri* essential oil: effects on behavioral models related to depression and anxiety. **Phytomedicine** 7(6): 477-81, 2000.

1.2 Outras Publicações (gênero *Croton*)

• GURGEL, L.A.; SILVA, R.M.; SANTOS, F.A.; MARTINS, D.T.; MATTOS, P.O.; RAO, V.S. – Studies on the antidiarrhoeal effect of dragon's blood from *Croton urucurana*. **Phytotherapy Research** 15(4): 319-22, 2001.

• CAMURÇA-VASCONCELOS, A.L.; BEVILAQUA, C.M.; MORAIS, S.M.; MACIEL, M.V.; COSTA, C.T.; MACEDO, I.T.; OLIVEIRA, L.M.; BRAGA, R.R.; SILVA, R.A.; VIEIRA, L.S. – Anthelmintic activity of *Croton zehntneri* and *Lippia sidoides* essential oils. **Veterinary Parasitology** 148(3-4): 288-94, 2007.

2. Reações adversas no Exterior

2.1. Cuidado ao ingerir fitoterápicos no período pré-operatório!!!

A consulta pré-operatória alerta os médicos anestesistas para a condição clínica dos pacientes favorecendo o planejamento dos cuidados pré, intra e pós-operatórios necessários. Uma grande proporção de pacientes pré-cirúrgicos faz uso de plantas medicinais ou terapias alternativas omitindo estas informações na consulta pré-anestésica por acreditarem não serem importantes, ou serem inofensivos à saúde, desta forma fazendo com que o sucesso do procedimento cirúrgico seja comprometido. Portanto, é de extrema importância que o anestesista seja informado pelo paciente quanto ao uso de fitoterápicos, uma vez que estes também podem produzir efeitos colaterais e interações medicamentosas.

Como exemplo há o *Hypericum perforatum* que prolongou o efeito hipnótico, quando utilizado antes da cirurgia e foi a possível causa de colapso cardiovascular. É possível que esta planta também tenha aumentado a sedação por interagir centralmente com os agentes anestésicos e opióides, uma vez que ambos são metabolizados pela mesma isoenzima (CYP 2D6).

A *Valeriana officinalis* e o *Piper methysticum* podem prolongar o efeito do anestésico, e o *Panax ginseng* pode causar hipertensão.

A Sociedade Americana de Anestesiologia recomenda que todos os medicamentos a base de ervas devem ser interrompidos 2 semanas antes do processo cirúrgico.

Para saber mais:

CROWE, S.; MCKEATING, K. – Delayed emergence and St. John's wort. **Anesthesiology** **96**: 1025-7. 2002.

KAYE, A.D.; BALUCH, A.; KAYE, A.J.; FRASS, M.; HOFBAUER, R. – Pharmacology of herbals and their impact in anesthesia. **Curr Opin Anaesthesiol** **20**: 294-9, 2007.

2.2. Cistite hemorrágica provocada por mistura de ervas medicinais!!

Uma mulher de 33 anos, desejando emagrecer, fez uso de um produto à base da mistura de várias ervas, entre as quais se encontravam: damiana, dente-de-leão, uva-ursi, muirapuama, entre outras. A mistura era normalmente dissolvida em água e deveria ser tomada em até 12 horas. Doze meses após o uso, a paciente apresentou cistite hemorrágica e descontinuou o uso do produto. Os sintomas regrediram em poucos dias. Após cinco meses, a paciente retomou o uso desta mistura de ervas e um mês mais tarde houve recorrência da

cistite hemorrágica. Seu médico aconselhou-a a descontinuar o uso deste produto.

Aproximadamente uma semana mais tarde os sintomas regrediram e a paciente não apresentou mais tais sintomas.

CATANIA, M.A.; CAIELLO, P.; OTERI, A.; POLIMENI, G.; RUSSO, A.; CAPUTI, A.P. – Hemorrhagic cystitis associated with an herbal mixture. **Drug Safety** **30** (10): 962, 2007.

2.3. Mais uma de intoxicação aguda por ervas e auto-medicação!!

Uma mulher de 41 anos desenvolveu um episódio maniaco-psicótico após tratar-se com plantas medicinais para fadiga e, 3 meses mais tarde, apresentou piora dos sintomas psicóticos. Esta paciente teve um histórico de suicídio aos 15 anos de idade. A mistura de ervas (em forma de "pasta") ingerida continha: *Mentha piperita* (50g, folhas), *Zingiber officinales* (50g, raiz), *Rosmarinus officinales* (50g), sementes de anis (100g), pólen (500g), entre outras plantas. Quando realizada a anamnese na paciente, foi constatado aumento da atividade psicomotora, atitudes agressivas e defensivas, delírio místico e mania de perseguição, gerando um diagnóstico de desordens psicóticas, relacionada com o impacto fisiológico de inúmeras substâncias (estado de mania).

A paciente foi tratada com antipsicóticos para regredir este quadro.

Ressaltamos a importância no cuidado ao utilizar misturas de plantas medicinais.

SAATCIOGLU, O.; UGUR, Z.; KAMBERYAN, K.; YANIK, M.A. – Psychotic disorder related to use of herbal preparation: case report. **International Journal of Psychiatry in Medicine** **37** (3): 279-282, 2007.

3. Reações adversas no Brasil

3.1. Plantas causam problemas??

Um estudo recente realizado pelo grupo de plantas medicinais do CEBRID relatou casos de problemas possivelmente relacionados ao consumo de plantas medicinais na cidade de Diadema/SP. A pesquisa, de caráter qualitativo, baseou-se em relatos de experiências dos próprios vendedores de ervas – os "raizeiros" - a fim de levantar tais casos.

Foram levantados um total de 40 casos de problemas relacionados ao uso de 22 espécies de plantas medicinais. As espécies mais citadas foram *Luffa operculata* - buchinha (7 casos), *Senna alexandrina* - sene (4 casos) e *Paullinia cupana* - guaraná (3 casos). Dentre os sinais e sintomas relatados, os mais frequentes foram relacionados ao sistema nervoso central, problemas gastrointestinais e cardiovasculares. Os entrevistados também

relataram um caso de aborto relacionado ao uso de *S. alexandrina* e três casos de óbito após a ingestão do chá do fruto de *L. operculata*.

LANINI, J.; DUARTE-ALMEIDA, J.M.; NAPPO, S.A.; CARLINI, E.A. – *Natural and therefore free of risks - adverse effects, poisonings and other problems related to medicinal herbs by “raizeiros” in Diadema/SP. Brazilian Journal of Pharmacognosy* 19: 121-129, 2009.

4. Mitos e Realidades

Alice no país das Maravilhas

À exemplo de outras histórias infantis, também encontramos alusões a diversos tipos de substâncias psicoativas na história “Alice no País das Maravilhas”

Logo no começo é apresentada ao pequeno leitor a Lagarta, que fuma um narguilé durante toda a conversa e passa uma idéia de extrema tranquilidade, além de um pensamento tão leve... A mesma Lagarta, mais adiante, aconselha Alice a fazer uso de um lado ou outro de um “cogumelo”, para ter um efeito ou outro, de acordo com a parte do mesmo*.

Em outro momento, Alice se encontra com outros três personagens, que ficam o dia todo tomando chá, e falando coisas absurdas, como se estivessem sob o efeito de um alucinógeno.

Por último, temos um comentário de Alice, sobre o que faria as pessoas se comportarem de forma diferente:

“...talvez seja a pimenta que deixe as pessoas mal-humoradas”, ela continuou, bem feliz de ter descoberto um novo tipo de regra, “e o vinagre as deixa azedas...e a camomila as deixa amargas...e...e as balas de cevada e este tipo de coisas é que deixam as crianças tão doces. Eu queria que as pessoas soubessem disso: então, eles não seriam tão sovinas com doces, sabe...”

Fica a sugestão de uma (re) leitura deste livro, prestando atenção a estes detalhes

* no livro, assim como no conhecimento popular, os cogumelos são tratados como se fossem plantas.

5. Curiosidades

A Babosa

A babosa (*Aloe vera* L. ex Webb.) originada da África meridional é uma daquelas ervas companheiras antigas da Humanidade. Cleópatra já se beneficiava das propriedades rejuvenescedoras desta planta sobre a pele e o cabelo, para manter sua beleza. Muçulmanos, maometanos e judeus a usavam penduradas nas portas como proteção para todos os males. Costumava-se plantar um pé de babosa ao lado dos túmulos para dar “paciência” aos mortos.

Reza a lenda que usar um pano vermelho com algumas gotas do sumo da babosa colocado no carro evita acidentes e roubos.

Fonte: Segredos e Virtudes das Plantas Medicinais - **Reader’s Digest**, 1993.

6. PLAN-NEWS

Fique de olho:

- **XXIV Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE)** – 19 à 22 de agosto de 2009 em Águas de Lindóia, São Paulo. (www.fesbe.org.br/fesbe2009/)
- **FITO 2009 - 2º Congresso Iberoamericano de Fitoterapia**, em Lisboa, de 8 a 10 de Outubro de 2009. (www.fito09.org)
- **41º Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental**, 17-20 de outubro de 2009 em Ribeirão Preto, São Paulo. (www.sbfte.org.br/congresso)

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