

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS

Corpo Editorial: Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Equipe de Colaboradores: Paulo 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:

No último dia 29 de setembro foi instalado, em Brasília, o Comitê Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, criado através da Portaria Interministerial nº 2960 de 9 de dezembro de 2008, que aprovou o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos e criou o referido Comitê. Ele tem, em sua composição, representantes indicados pelos diversos Ministérios vinculados a este tema, além de representantes de diferentes setores da sociedade civil (indústria, academia). A reunião teve como finalidade a instalação e posse do Comitê, a discussão e aprovação do regimento interno, bem como a definição de uma agenda de trabalho.

O Comitê Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, com caráter consultivo e deliberativo, têm como principal atribuição monitorar e avaliar o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Pela sua própria composição e atribuições, bem como pelos diferentes interesses envolvendo um tema tão complexo como este, com múltiplas vertentes e implicações, há a necessidade de um diálogo constante entre todos os setores envolvidos, a fim de que os trabalhos deste grupo se tornem produtivos e se reflitam em ações concretas para a sociedade. O comitê tomou posse e a agenda de reuniões foi estabelecida. Cabe a nós fiscalizar e cobrar pelos resultados.

Boa leitura!

Ricardo Tabach

Alerta: “Ervas turbinadas”: Adulteração de material vegetal por drogas sintéticas.

Um recente estudo publicado no British Journal of Pharmacology (2009) relata um caso de adulteração de um medicamento “natural” por um potente antiinflamatório. O PC.28 PLUS[®], comercializado na Itália com a indicação de tratar dores de cabeça, dores nas articulações e cólicas menstruais, traz em seu rótulo uma composição à base de três ervas medicinais com propriedades analgésicas: *Harpagophytum procumbens* - garra do diabo, *Tanacetum parthenium* - “taceneto”, *Vitex agnus castus* - “agnocasto”. O medicamento “natural” começou a chamar a atenção de pesquisadores da área após relatos de um “excelente” efeito analgésico por pacientes, mesmo quando administrado em baixas doses. Após investigações laboratoriais, foi detectada a presença de 20,5 g de nimesulida por tablete do medicamento. Como a indicação de uso era de 1 a 2 tabletes por dia, a ingestão de nimesulida pelos usuários do PC.28 PLUS[®] poderia ser de até 20-41 mg/dia, dosagem considerada perigosa para uma droga com tantas reações adversas descritas, incluindo complicações gastrointestinais, cardíacas e até mesmo casos de morte. Como conclusão, podemos dizer que no campo da fitofarmacovigilância os motivos de alerta devem ir além da falta de efeito ou do aparecimento de algum efeito indesejável, já que um “super” efeito também pode indicar importante sinal de alarme.

VANNACI, A.; LAPI, F.; BARONTI, R.; GALLO, E.; GORI, L.; MUGELLI, A.; FIRENZUOLI, F. Too much effectiveness from a herbal drug. **BJCP** 67(4): 473-474, 2009.

1. Planta em Foco

Cymbopogon citratus (DC) Stapf.

É uma planta herbácea da família das gramíneas, nativa das regiões tropicais da Ásia (Índia).

Devido ao aroma, é muito confundido com a erva-cidreira verdadeira (*Melissa officinalis*), embora em nada mais se pareça com esta planta.

Amplamente encontrada em todo o território brasileiro.



Nome científico: *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf.

Nome popular: capim-limão, capim-cheiroso, capim-cidrão, capim-cidrilho, capim-membeca, capim-de-estrada, citronela-de-Java, erva-cidreira, entre outros.

Usos populares: ansiedade, nervosismo, estresse, aumentar o sono, insônia, conjuntivite, diarreia, diminuir atividade motora, distúrbio renal, dor de cabeça, dor estomacal, dor muscular, contusões, cólicas menstruais e intestinais, eczemas, entorse, espasmo, febre, feridas, flatulência, indigestão, infecções das vias respiratórias e digestiva, catarro, inflamação da bexiga, limpeza dos dentes e gengivas, lumbago, reumatismo, tensão muscular, tosse, úlceras, vômitos, acne, manchas e sardas, celulite.

1.1 Resumo dos Estudos

a. Mirceno mimetiza a atividade analgésica do chá de capim limão.

LORENZETTI, B.B.; SOUZA, G.E.P.; SARTI, S.J.; FILHO, D.S.; FERREIRA, S.H. Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea. **Journal of Ethnopharmacology**, **34**: 43-48, 1991.

A administração oral da infusão de folhas frescas de capim cidreira (capim limão) (*Cymbopogon citratus*) em ratos produziu analgesia de forma dose-dependente nos testes de hiperalgesia induzida tanto pela injeção subplantar de carragenina como de prostaglandina E₂, mas não afetou aquela induzida por dibutilil cíclico de AMP. Estes resultados indicaram uma ação periférica, a qual foi confirmada com o óleo essencial (folhas). O fracionamento do óleo essencial permitiu a identificação do mirceno como principal componente analgésico no óleo. Em contraste ao efeito analgésico central produzido pela morfina, o mirceno não causou tolerância em ratos após injeções repetidas. Segundo os autores, a atividade analgésica observada valida o uso pela medicina tradicional do chá de capim cidreira como um "sedativo".

b. Efeito neurocomportamental dos óleos essenciais de *Cymbopogon citratus* em camundongos.

BLANCO, M.M.; COSTA, C.A.R.A.; FREIRE, A.O.; SANTOS-JR., J.G.; COSTA, M. Neurobehavioral effect of essential oil of *Cymbopogon citratus* in mice. **Phytomedicine** **16**: 265-270, 2009.

Segundo os autores, o chá das folhas de *Cymbopogon citratus* é utilizado na medicina tradicional do Brasil como ansiolítico, hipnótico e anticonvulsivante. Através dos testes de "sleeping time" (tempo de sono), labirinto em cruz elevado, caixa claro-escuro e convulsão induzida por pentilenotetrazol em camundongos, os autores avaliaram respectivamente a ação sedativa/hipnótica, ansiolítica e anticonvulsivante do óleo essencial (OE) obtido das folhas por hidrodestilação. O OE foi efetivo em prolongar o tempo de sono, aumentar a porcentagem de entradas no braço aberto do labirinto em cruz, assim como o tempo de permanência no compartimento claro da caixa claro/escuro. Além disso, o OE retardou as convulsões clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol e bloqueou as extensões tônicas induzidas pelo eletrochoque máximo. Estes efeitos foram observados na ausência de comprometimento motor quando avaliado pelo teste de "rota rod" e "open field". Segundo os autores, os resultados estão em concordância com o uso etnofarmacológico de *Cymbopogon citratus*.

c. Efeitos hipoglicêmicos e hipolipídicos do extrato de folhas fresca de *Cymbopogon citratus* Stapf.

ADENEYE, A.A.; AGBAJE, E.O. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of fresh leaf aqueous extract of *Cymbopogon citratus* Stapf. in rats. **Journal of Ethnopharmacology** **112**: 440-444, 2007.

Os autores da Universidade Estadual da Nigéria elaboraram um estudo para avaliar a atividade hipoglicêmica e hipolipidêmica de uma dose única diária por via oral do extrato de folhas frescas de *Cymbopogon citratus* em ratos normais por 42 dias. No 43º dia foram coletadas amostras de sangue dos ratos para avaliação dos níveis de glicose, colesterol total, triglicérides, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL). A toxicidade aguda também foi avaliada após a administração de 5.000 mg/Kg por via oral. Os resultados demonstraram que o extrato aquoso de *Cymbopogon citratus*, administrado por 42 dias, diminuiu os níveis de glicose e os parâmetros de lipidemia e aumentou a concentração plasmática de HDL de maneira dose dependente, mas sem efeito sobre os níveis de triglicérides plasmáticos. Os resultados da avaliação toxicológica mostraram que *C. citratus* apresenta baixa toxicidade e, portanto, pode ser considerado relativamente seguro frente à exposição aguda. Segundo os autores, os resultados confirmam o uso tradicional na Nigéria e a segurança para pacientes com suspeita de diabetes do tipo 2.

1.2 Outras Publicações

- CARLINI, E.A.; CONTAR J, D.P.; SILVA-FILHO, A.R.; DA SILVEIRA-FILHO, N.G.; FROCHTENGARTEN, M.L.; BUENO, O.F. Pharmacology of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf). I. Effects of teas prepared from the leaves on laboratory animals. **Journal of Ethnopharmacology** **17**: 37-64, 1986.
- SOUZA FORMIGONI, M.L.; LODDER, H.M.; GIANOTTI FILHO, O.; FERREIRA, T.M.; CARLINI, E.A. Pharmacology of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf). II. Effects of daily two month administration in male and female rats and in offspring exposed "in utero". **Journal of Ethnopharmacology** **17**: 65-74, 1986.
- LEITE, J.R.; SEABRA, M.L.; MALUF, E.; ASSOLANT, K.; SUCHECKI, D.; TUFIK, S.; KLEPACZ, S.; CALIL, H.M.; CARLINI, E.A. Pharmacology of lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf). III. Assessment of eventual toxic, hypnotic and anxiolytic effects on humans. **Journal of Ethnopharmacology** **17**: 75-83, 1986.

2. Reações adversas no Exterior

2.1. Hepatotxicidade causada por raiz de valeriana!

Uma mulher de 27 anos, nascida na Nicarágua fez uso de *Valeriana officinalis*, planta muito indicada contra insônia e ansiedade, seguindo a posologia de 2 vezes ao dia, por 3 meses e apresentou os seguintes sintomas que se estenderam por duas semanas: fadiga, dor epigástrica, azia e náusea. Os exames clínicos detectaram hepatomegalia. A paciente foi aconselhada a descontinuar o uso dessa medicação e foi tratada com inibidor da bomba de próton. Os exames demonstraram melhoria do quadro clínico após 3 dias de tratamento, levando um total de 4 semanas para regressão dos sintomas clínicos. Acredita-se que tenha sido a valeriana a causadora de tais sintomas, pois estes regrediram após interrupção de seu uso.

COHEN, D.L.; DEL TORO, Y.A. Case of valerian-associated hepatotoxicity. *Journal of Clinical Gastroenterology* 42: 961-962, 2008.

2.2. Mistura de plantas produziu estado de mania.

Uma mulher de 41 anos, na Turquia, desenvolveu estado psicótico de mania devido ao uso de mistura de plantas medicinais. Esta paciente apresentou histórico de tentativa de suicídio com 15 anos de idade. O chá ingerido era composto por *Mentha piperita* (hortelã), *Zingiber officinale* (gengibre), *Cinnamomum camphora* (canela), *Rosmarinus officinalis* (alecrim), sementes de anis, pólen, suco de romã, mel, entre outras plantas. A paciente fez uso deste chá por conta própria contra a fadiga pelo período de 3 meses. Os sintomas clínicos apresentados foram: humor agressivo, verborragia, mania de perseguição, delírio místico, entre outros, confirmados através de escala de diagnóstico psiquiátrico, onde os escores mantiveram-se fora da normalidade. A paciente foi tratada com medicamentos específicos, e o uso das plantas interrompido. Ela foi diagnosticada com uma desordem psiquiátrica (estado de mania) relacionada ao impacto fisiológico de múltiplas substâncias, muito possivelmente por uma intoxicação aguda provocada pelo grande número de ervas ingeridas.

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: 279-282, 2007.

2.3. Interação entre erva e medicamento: perda de efeito!

Uma paciente de 53 anos, com um histórico de depressão, apresentava um quadro estável mediante tratamento com sertralina. No entanto, apresentou duas "recaídas" da doença após uso concomitante de formulações da medicina Ayuverdica com a sertralina. As situações ocorreram em momentos distintos, quando a paciente apresentou, por duas vezes, episódios de dores nas costas e procurou por um médico especializado em medicina Ayuverdica. Em ambas as situações, o médico receitou formulações complexas (contendo mais de 10 ervas), e o episódio depressivo ocorreu num curto espaço de tempo após o início deste tratamento, indicando uma possível relação causa-efeito. Uma vez que a sertralina é metabolizada por enzimas do citocromo P450, é possível

que algum (ou alguns) componentes das formulações em questão tenham induzido a atividade enzimática do CYP, reduzido a atividade do antidepressivo e, conseqüentemente, levando aos dois episódios de depressão.

PRASAD, K.P.R.C.; THARANGANI, P.G.D.; SAMARANAYAKE, C.N. Recurrent relapses of depression in a patient established on sertraline after taking herbal medicinal mixtures – a herb-drug interaction? *Journal of Psychopharmacology* 23(2): 216-219, 2009.

3. Reações adversas no Brasil

3.1. Má qualidade: será que a maioria é assim?

Sempre existe um chazinho que pode dar um jeito no problema, seja ele qual for. A questão está na qualidade deste material vegetal para o preparo do chá. Nem sempre há fidelidade na venda de plantas medicinais, e o cliente acaba comprando gato por lebre, ou ainda há problema de adulteração e má qualidade (impureza, deterioração) do produto. Em 2008, um artigo publicado por revista latina americana avaliou a qualidade do material vendido como espinheira santa, altamente utilizada pela população contra problemas gástricos. Nenhuma das amostras apresentou bula e todas as informações obrigatórias. Ainda, metade das amostras apresentou maior nível de impurezas do que o permitido, e quase todas continham valores altos de microorganismos (bactérias e fungos). Houve também grande variação entre as amostras quanto à quantidade de princípios ativos fenólicos, os responsáveis pelo efeito antiácido da espinheira-santa.

Assim, precisamos ter cuidado dobrado quando lançamos mão do auxílio terapêutico de plantas medicinais - além de estar cientes de que podem aparecer efeitos colaterais e interações, precisamos estar certos da procedência e qualidade do material!

CHIMIN, A.; De LIMA, E.L.; BELTRAME, F.L.; PEREIRA, A.V.; ESMERINO, L.A. Quality evaluation of commercial samples of *Maytenus ilicifolia* (espinheira-santa) sold in the Paraná state. *Latin American Journal of Pharmacy* 27(4): 591-597, 2008.

3.2. Alergia ao ginseng brasileiro!

A inalação de diferentes substâncias de origem vegetal pode desencadear asma imediata e tardia e, esta lista aumenta cada vez mais. Este artigo relata o caso de um paciente que desenvolveu sintomas de asma após exposição ao pó da raiz de *Pfaffia paniculata* (ginseng brasileiro) usada no feitiço de cápsulas manufaturadas de "ginseng" no Brasil. A hiper-reação das vias respiratórias foi confirmada por um desafio brônquico positivo à metacolina. A sensibilidade ao pó desta planta foi confirmada pelo teste de reatividade imediata na pele, um desafio brônquico positivo (de resposta imediata), e a presença da imunoglobulina E foi detectada pela técnica de ELISA. A resposta brônquica foi bloqueada pelo cromoglicato de sódio. Indivíduos não expostos não apresentaram reatividade ao extrato da raiz. O mesmo estudo, feito com o ginseng coreano (*Panax ginseng*) mostrou resultados negativos.

SUBIZA, J.; SUBIZA, J.L.; ESCRIBANO, P.M.; HINOJOSA, M.; GARCIA, R.; JEREZ, M.; SUBIZA, E. Occupational asthma caused by Brazil ginseng dust. *J Allergy Clin. Immunol.* 88(5): 731-6, 1991.

Nota do CEBRID: A *pfaffia glomerata* também é conhecida como "ginseng brasileiro".

4. Mitos e Realidades

Um interessante exemplo brasileiro refere-se a cinco notas publicadas no século XIX (de 1860 a 1865) na Gazeta Medica da Bahia sobre um réptil comum naquela época, no norte/nordeste brasileiro, o *jacuaru* (classe dos Saureos), que tinha como inimigo, cobras venenosas como a jararaca e a cascavel. E de acordo com esta literatura, “na luta, ao ser picado pela cascavel, o jacuaru guiado pelo seu instinto natural, procurava um arbusto, hoje chamado de paracary, para dele comer algumas folhas, e premunir-se d’est’arte contra o veneno da cobra inoculado em seu corpo pelas feridas recebidas na ocasião da briga. Depois de restaurado voltava ao combate, e se novas feridas recebia, logo procurava outra vez o contra-veneno”. Esta planta era também chamada de *boiacaá*, - “herva de cobra” em linguagem dos índios tupis.

O Dr. Francisco da Silva Castro, o principal autor das notas na Gazeta Medica da Bahia cita que o paracary (suspeita-se tratar do *Peltodon radicans* ou *Clinopodium repens*), já estava descrito na obra *De Medicina Brasiliensi* de Guilherme Piso e no livro *Historia Rerum Naturalium Brasiliae: Libri Octo escrito por J. Marcgravius*, ambos vindos ao Brasil na comitiva do Príncipe Maurício de Nassau, em 1648.

A mesma planta é citada em dois compêndios médicos brasileiros o *Formulário Terapêutico* do Dr. Pedro Luiz Napoleão Chernoviz (1855) e o *Novo Formulário Médico* do Dr. Langaard (1867), com diferentes nomes populares: “é também conhecida pelos nomes de herva paracary, bóia-caá, S. Pedro-caá e empregam-na como um específico contra a mordedura de cobra. Usam interiormente o suco da planta recente, e exteriormente applicam o bagaço”.

Aconselha a Gazeta Medica da Bahia: “Insistimos ainda em dizer que tais específicos, enquanto a experiência profissional não os proclamar como tais, não devem ser aconselhados ao povo, com desprezo dos meios até hoje reconhecidos por mais eficazes”

Por outro lado, o Dr. Silva Castro chamava a atenção sobre testes experimentais com o paracary: “Desde logo projectou experimentar a dita planta no primeiro animal mordido pela cascavel, afim de reconhecer se realmente possuía a singular virtude, que supunha ter. Foi um cão de caça que deo lugar a uma primeira experiência, e pouco depois uma vitela se prestou à segunda. Em ambos os casos foram os resultados assaz favoráveis; os animais sobreviveram, e se curaram com admirável rapidez. Muitas outras experiências se fizeram sucessivamente tanto em animais domésticos, como no homem, e sempre os resultados foram coroados de feliz sucesso. Por mim mesmo tenho observado dois casos bem significativos do aproveitamento de semelhante planta empregada no homem.”

Entretanto, apesar do entusiasmo despertado na época, os achados populares e os “dados científicos” caíram no esquecimento e até hoje não há descrição de pesquisas identificando com segurança a planta e confirmando ou não suas propriedades.

Em síntese, até hoje não se identificou qual a espécie vegetal ingerida pelo jacuaru e nem se a notícia foi confirmada posteriormente. Entretanto, no início do Século XX era disponível no Norte do Brasil um medicamento à base de plantas para tratar do envenenamento devido à picada de cobras. Este medicamento, conhecido então pelo nome de “*Específico Pessoa*” não mais existe. O nome, ao que parece, não indicava uma pessoa, mas seria uma corruptela na grafia da propriedade de um medicamento: “*específico para peçonha*”.

5. Curiosidades

Salsa: erva do bem ou erva do mal?

A salsa (*Petroselinum sativum* L.), comumente utilizada como tempero culinário e como digestivo, depurativo e diurético, já foi considerada uma “erva do mal”. Na Idade Média, acreditava-se que antes de germinarem, as sementes da salsa visitavam o mundo subterrâneo (“outro mundo” ou “mundo das trevas”), fazendo um total de nove visitas ao “diabo”, e por isso demoravam tanto a germinar. Ainda, acreditava-se que a salsa crescia no jardim das “bruxas”, e que seria possível matar uma pessoa apanhando um pé de salsa e pronunciando ao mesmo tempo o nome dessa pessoa.

Já a mitologia greco-romana resgata os valores positivos da salsa: conta-se que Hércules, ao vencer o leão da Numídia, foi coroado com folhas de salsa, como um tributo à fama e alegria; assim, nos “jogos numídios” passou-se a premiar os vencedores com esta erva. Os romanos a incluíram na dieta alimentar e nas festas a colocavam em grinaldas, para absorver os vapores do vinho, evitando a intoxicação. É também considerada como afrodisíaca, pois seus galhos eram usados na idade Média para fazer poções de amor.

Estudos recentes demonstraram que a salsa pode diminuir o estresse oxidativo (em cérebros de ratos) além de ser um ótimo tempero culinário.

FONTE:

- 1) No Rastro de Afrodite – Plantas Afrodisíacas e Culinária.- AE Editorial e Editora Senac - Felipe, G. 2004
- 2) http://www.dulcerodrigues.info/plantas/pt/plantas_pt.html, consultado em 07 de setembro de 2009.

6. PLAN-NEWS

- **16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WorldPharma 2010)** – 17 à 23 de Julho de 2010 em Copenhagen, Dinamarca. (www.worldpharma2010.org)
- **Aguarde:** em breve, notícias sobre o XXI Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil.

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>