

Coordenação Geral: Ricardo Tabach

Edição: Joaquim Mauricio Duarte-Almeida (UFSJ)

Revisão: Edna Myiake Kato (USP)

Editorial

Plantas como fontes de recursos terapêuticos: fitofármacos e fitoterápicos

Até o final do século XIX, as plantas constituíam a base da terapêutica medicamentosa. No entanto, a partir da primeira metade do século XX, os fármacos sintéticos passaram a predominar na terapêutica. Ao mesmo tempo, pesquisas multidisciplinares levaram a que os produtos naturais se destacassem na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos sendo hoje, direta ou indiretamente, responsáveis por 48,7% dos fármacos aprovados pelo FDA¹. O retorno aos fitoterápicos se deu a partir de 1978, quando a OMS (Organização Mundial da Saúde) estimulou a validação das plantas medicinais como importantes instrumentos ao cuidado de saúde.

No que se refere ao uso de plantas medicinais, no Brasil, várias ações foram desenvolvidas. Inicialmente, o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais fomentou a pesquisa de 74 espécies vegetais, dentre elas a espinheira santa e o guaco, que hoje fazem parte do SUS. Outro marco para a fitoterapia, no Brasil, foi a Portaria SNVS nº 6 de 1995 cujo objetivo foi disciplinar o registro e a comercialização de produtos fitoterápicos. A norma vigente, RDC nº 26 de 2014, definiu as categorias de medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico. Em 2006, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicas (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) também contribuíram para a introdução da fitoterapia no SUS, apoiando o desenvolvimento da cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos, visando garantir à população o uso racional de plantas medicinais e o acesso a fitoterápicos seguros e eficazes². Se por um lado estas diretrizes visavam garantir a produção de fitoterápicos com qualidade, por outro lado elas representaram desafios para a indústria farmacêutica brasileira, como a falta de estudos de padronização química de extratos vegetais, além de estudos clínicos que comprovassem sua eficácia e segurança.

No Brasil, os fitoterápicos são normalmente empregados no tratamento de doenças de baixa gravidade. Partindo dessa premissa poder-se-ia

deduzir que fitoterápicos não devem ser usados no tratamento de doenças parasitárias e infecciosas? Recentemente a OMS alertou contra terapias tradicionais, quando a Guiné-Bissau indicou o uso de chá de Artemisia para tratar a COVID-19, sem a devida comprovação de sua eficácia. Apesar do alerta, a OMS apoia que se explore a medicina tradicional na prevenção e tratamento precoce desta virose, desde que eficácia e segurança sejam comprovados.

Neste contexto, o isolamento e determinação estrutural das substâncias ativas de extratos vegetais e a associação aos conhecimentos tradicionais representam uma das principais linhas de pesquisa da Fitoquímica, no Brasil, e desempenham, mundialmente, um papel importante no desenvolvimento de fitoterápicos, ressaltando-se que, em vários países, plantas medicinais e derivados são empregados para tratamento de doenças parasitárias e infecciosas. Centenas de plantas já tiveram suas atividades biológicas comprovadas e substâncias ativas identificadas. No entanto, a transformação de produtos naturais bioativos em fitofármacos é um processo longo (até 20 anos) e dispendioso (2,5 bilhões de dólares). Já o desenvolvimento de fitoterápicos a partir de extratos vegetais com marcadores biológicos conhecidos que permitam um rigoroso controle de qualidade da droga vegetal e do produto acabado, como preconizado pela RDC 26, 2014, é, no entanto, muito mais rápido e de custo excepcionalmente mais baixo, representando assim, um caminho mais realista para o desenvolvimento da nossa medicina tradicional. A pergunta é: como dar continuidade a pesquisas que viabilizem o desenvolvimento de fitoterápicos e a normatização de sua produção e uso para o tratamento de doenças graves?

¹ Newman DJ, Cragg GM. 2020. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **J Nat Prod.** v.27; n.83, p.770-803.

² Leite PM, Camargos LM, Castilho RO. 2021. Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. **Eur J Integr Med.** v.41, p.101270.

Esse editorial foi escrito, a convite, pelas professoras Alaíde Braga de Oliveira, Professora Emérita, Fitoquímica e Rachel Oliveira Castilho, Professora Associada, Farmacognosia, ambas da Faculdade Farmácia, UFMG.

1. Planta em Foco (Chambá)

Justicia pectoralis Jacq. (Acanthaceae)

Giuseppina Negri
Brayan Jonas Mano-Sousa

Justicia pectoralis (Chambá ou anador) é nativa na América tropical e possui uso tradicional, sendo incluída no programa de fitoterapia (Farmácia Viva). É uma planta herbácea, perene, com até 1,5 m de altura, ramos delgados, caule com pelos curtos. As folhas são inteiras, simples, opostas, lanceoladas e comprimento de 4 a 6 cm. As flores irregulares, com corola violácea, disposta em panículas terminais e com floração que ocorrem na estação seca do inverno.¹⁻²



Partes usadas: Flores, folhas e parte aérea.

Usos populares: No Nordeste brasileiro, a *J. pectoralis* é utilizada em preparações para o tratamento de tosse, bronquite e asma, bem como sedativo, analgésico e anti-inflamatório. Também há relatos do uso da parte aérea para o tratamento do nervosismo e insônia.¹⁻³

Fitoquímica

Os principais compostos descritos foram as cumarinas (umbeliferona); flavonoides (quercetina, kaempferol, swertisina) e lignanas (justicidina B). As folhas também possuem a presença de saponinas, taninos, triterpenoides e alcaloides. Já a análise das partes aéreas mostrou a presença de dihidrocumarina e umbeliferona, flavonas glicosiladas, saponinas, taninos e antraquinonas. O princípio ativo da *J. pectoralis* é a cumarina, responsável pelo aroma característico da espécie.^{1,3}

Farmacologia

As folhas dessa espécie são usadas, na forma de xarope ou infusão, para tratamento da asma, bronquite, cólicas menstruais e também como anti-inflamatório, antibacteriano, expectorante e sedativo.^{1,3} Evidências pré-clínicas sugerem que o xarope pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, indicando que o extrato pode exibir propriedades anti-histaminicas.^{3,4} O extrato etanólico das folhas de chambá demonstrou atividade broncodilatadora em estudos *in vitro*, sendo atribuída à presença de umbeliferona, taninos e flavonoides. *J. pectoralis* foi capaz de reduzir as contrações do músculo liso traqueal induzidas por histamina.^{3,4} Um estudo clínico com chá contendo *J. pectoralis* mostrou eficácia no alívio dos sintomas de tosse, congestão nasal e rinorreia, além de melhorar a qualidade do sono em crianças, quando comparada ao placebo.^{3,5}

Reações adversas

A administração oral do extrato seco de *J. pectoralis* em ratas prenhas não induziu a toxicidade materna ou efeitos

teratogênicos e embriotóxicos.¹ Em experimentos com animais, não foi demonstrado sinais de toxicidade em doses altas. No entanto, em humanos pode ocorrer sonolência, dor de cabeça, enjoos e/ou efeitos antiplaquetários. A presença de cumarina e seus derivados faz com que pessoas que estejam tomando anti-inflamatórios não esteroidais e anticoagulantes possam ter efeitos indesejados. Esta planta é contraindicada para pacientes com transtornos circulatórios.^{2,3}

Referências

1. Carvalho, M. 2021. *et al.* Assessing the safety of using the dry extract of *Justicia pectoralis* Jacq. (Acanthaceae) during pregnancy of Wistar rats. **J. Ethnopharmacol.**, v. 268, p. 113618.
2. Leal, L.K.A.M. *et al.* 2017. *Justicia pectoralis*: a coumarin medicinal plant have potential for the development of antiasthmatic drugs? **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 27, n. 6, p. 794–802.
3. Corrêa, G.M.; Alcântara, A.F.D.C. 2012. Chemical constituents and biological activities of species of *Justicia* - a review. **Brazilian J. Pharmacogn.**, p. 220–38.
4. Nascimento, W.M.C. 2018. Xarope de chambá (*Justicia pectoralis* jacq.) no tratamento da tosse e sintomas respiratórios: um ensaio clínico randomizado. v. 73.
5. Silveira, D. *et al.* 2020. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? **Front Pharmacol.**, v. 11.

Resumo dos Estudos

a. Atividade analgésica

A atividades analgésicas e antiedema do extrato hidroalcolólico de *J. pectoralis*, contendo cumarina e umbeliferona, foram avaliadas em contorções induzidas por ácido acético em camundongos e no edema de pata de carragenina e dextrana em ratos. Os resultados obtidos demonstraram efeito antinocicepção e o pré-tratamento com naloxona não reverteu a antinocicepção, indicando que o sistema opioide não está envolvido no seu mecanismo de ação. O extrato apresentou um efeito antiedema significativo no modelo de carragenina.

Lino, C. S. *et al.* 2019. Analgesic and anti-inflammatory activities of *Justicia pectoralis* Jacq and its main constituents: coumarin and umbelliferone. **Phytotherapy Res.**, v. 11, p. 211-215.

b. Atividade antibacteriana

A atividade antibacteriana foi avaliada por meio do teste de microdiluição para obter a concentração inibitória mínima (MIC) e a concentração bactericida mínima (MBC). O extrato orgânico de *J. pectoralis* apresentou IC₅₀ de 57,59 ± 1,03 µg/mL. O valor de MIC do extrato orgânico contra *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* foi 500 µg/mL. Ainda, esse estudo observou que o extrato foi capaz de inibir os níveis de IFN-γ. Como conclusão, esse estudo demonstrou a espécie *J. pectoralis* como candidato potencial em novos estudos como inibidor da IFN-γ e contra *A. baumannii* e *K. pneumoniae*.

Nunes, T.R.S. *et al.* 2018. Organic Extract of *Justicia pectoralis* Jacq. Leaf Inhibits Interferon- Secretion and Has Bacteriostatic Activity against *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, Article ID 5762368.

2. Reações Adversas no Brasil

Riscos no uso do alho

Julino A. R. Soares Neto
Ana Cecília Bezerra Carvalho

O alho (*Allium sativum* L.) é uma planta com um antigo e vasto histórico de uso, tanto na culinária como na medicina. Há monografias detalhando seus usos medicinais publicadas por diversas instituições, como Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde (OMS) e Comunidade Europeia ¹. Entre os usos tradicionais descritos, encontra-se o tratamento de infecções do trato respiratório ¹

O que preocupa em relação à espécie é o uso sem que sejam seguidas as orientações técnicas já padronizadas. Também se observa o compartilhamento de informações não comprovadas, como a capacidade do alho em prevenir ou curar a Covid-19. ²

O alho é contraindicado para alguns grupos, como as grávidas, pessoas com gastrite, úlcera gastroduodenal, hipertireoidismo, distúrbios da coagulação e hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos seus componentes. Pacientes em pré ou pós-operatório devem suspender o seu uso em pelo menos 14 dias antes de procedimentos cirúrgicos. Desta forma, devido aos riscos de interações medicamentosas com anticoagulantes e anti-hipertensivos, é importante que o médico seja informado quanto ao uso do alho quando o paciente com Covid-19 apresentar quadro de trombose ³.

O uso do alho ou suas preparações é contraindicado em associação com anticoagulantes orais, agentes trombolíticos, antiagregantes plaquetários e anti-inflamatórios não-esteroidais, por aumentarem o risco de hemorragias. O alho também pode reduzir as concentrações sanguíneas de antirretrovirais inibidores da protease, aumentando o risco de resistência e falhas no tratamento. Além disso, pode diminuir a efetividade da clorzoxazona por induzir o seu metabolismo ^{3,4}.

Recomenda-se que os pacientes que utilizam tratamentos contendo alho sejam alertados sobre os riscos de eventos adversos, como ardência na cavidade oral e no trato gastrointestinal, dor muscular (mialgia), fadiga, vertigem, sudorese, reações alérgicas e asma. É possível que o uso desse fitoterápico cause efeitos gastrointestinais adversos como desconforto abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, além de odores corporais característicos de alho ³. Os pacientes que pretendem fazer uso do alho para infecções respiratórias devem ser informados sobre a importância de relatar o surgimento de quaisquer eventos adversos.

Referências

¹ Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/set/embro/11/Monografia-Allium.pdf>. Acesso em 17 maio 2021.

² Omokhua-Uyi AG, Van Staden J. 2021. Natural product remedies for COVID-19: A focus on safety. **S Afr J Bot.** v. 139, p.386-398.

³ Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira [Internet]. Brasília: Anvisa; 2016. 115p.

⁴ Markowitz JS, et al. 2003. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3 A4 activity in healthy volunteers. **Clin Pharmacol Ther.** V. 74, p.170-7.

3. Reações Adversas no Exterior

Garra do diabo e hipertensão

Ricardo Tabach

Uma mulher de 62 anos de idade, saudável, sem histórico clínico significativo de hipertensão apresentou queixas de dor de cabeça e tontura nos últimos dois dias que antecederam a consulta. No dia da consulta, sua pressão era de 175/100 mmHg e a frequência cardíaca de 70 batimentos/min. O exame físico não revelou nenhuma anormalidade.

A paciente relatou que nas 2 semanas anteriores, ingeriu 2 cápsulas por dia de uma preparação contendo garra do diabo (*Harpagophytum procumbens* - 250 mg por cápsula) para osteoartrite sintomática das mãos. Ela negou o uso de outros medicamentos, drogas ou suplementos alimentares.

A paciente passou por uma avaliação clínica detalhada incluindo exames laboratoriais e também monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) que no início teve intervalo de 155-170 mm/Hg sistólica, 90-100 mmHg diastólica. O MAPA mostrou uma média de 147/90 mmHg, ao longo de 24 h, com queda preservada à noite (> 10%). *H. procumbens* foi descontinuada imediatamente.

A pressão arterial foi reduzida gradualmente nas 2 semanas subsequentes e os sintomas iniciais desapareceram. Um segundo MAPA, realizado 2 semanas após a retirada de *H. procumbens* apresentou pressão arterial normalizada (124/72 mmHg) que se manteve ao longo dos 6 meses de acompanhamento.

Uma análise detalhada do caso mostra que a história clínica da paciente, bem como os exames realizados excluíram a possibilidade de hipertensão "mascarada" pré-existente (valores normais na consulta e elevados nos outros períodos), uma condição associada com alterações cardiovasculares e um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão sustentada.

A hipertensão permaneceu após uma semana da retirada de *H. procumbens* possivelmente como resultado da persistente inibição da síntese de prostaglandinas.

H. procumbens (garra do diabo) é uma erva de origem africana e sua atividade anti-inflamatória e analgésica está relacionada com harpagosídeo, um glicosídeo monoterpênico sendo utilizada como alternativa aos AINES (anti-inflamatórios não esteroidais). Muitas interações medicamentosas foram relacionadas com esta planta, como por exemplo um maior risco de sangramento gastrointestinal, hipoglicemia e arritmias quando associada com AINES, anticoagulantes, medicamentos hipoglicêmicos e agentes antiarrítmicos.

Mais dados sobre segurança de medicamentos fitoterápicos são necessários, bem como uma maior vigilância, além de novos estudos clínicos, a fim de limitar a ocorrência de efeitos adversos graves relacionados ao crescente uso de medicamentos à base de plantas, principalmente sob a forma de automedicação

Cuspidi, M. et al. 2015. Systemic Hypertension Induced by *Harpagophytum procumbens* (devil's claw): A Case Report. **J. Clin. Hypertens.**, v. 17, p. 908-910.

3. Alerta

Elixir paregórico - tradicional, mas não seguro para crianças e adolescentes.

Joaquim Maurício Duarte-Almeida (UFSJ)

Alguns fitoterápicos são comercializados nas drogarias e farmácias há muitos anos. Entre eles temos o Elixir paregórico, que é indicado como antiespasmódico, contra gases, dores estomacais e dores intestinais¹. Esse fitoterápico foi excluído da farmacopeia brasileira em suas novas versões, no entanto ainda continua sendo produzido. Sua formulação é baseada na tintura da papoula (*Papaver somniferum* L.), mesma fonte do ópio, da morfina e da codeína. O termo “paregórico” é proveniente do idioma grego e significa “acalma”, em sentido do produto auxiliar nas dores abdominais. No entanto, os alcaloides derivados da papoula são também conhecidos por atuarem como depressores no sistema nervoso central. Morfina foi assim denominada em razão de atuar nos sonhos, em referência ao deus Morpheus. O próprio nome da espécie (*P. somniferum*) também é em alusão das propriedades indutoras do sono. Apesar de ser um produto que necessita de prescrição médica, há pouca informação aos usuários e prescritores sobre os seus riscos quando utilizado em crianças e adolescentes. Nas redes sociais, há relatos de mães que administraram em crianças para acalmá-las das cólicas abdominais com esse produto². Há um único estudo clínico fase I de sua segurança e eficácia realizado em 2008, no entanto apenas com voluntários adultos³. Apesar do alerta da Bula sobre as restrições de venda deste medicamento, vale ressaltar que não há estudos que possam atestar o uso em menores de 18 anos, por esta razão ele não é aprovado para esta faixa etária.

¹Elixir paregórico – Ana Carolina S. Krüger. Joinville: Lab. Catarinense Ltda. Bula. 2018.

²<https://brasil.babycenter.com/thread/3293088/elixir-paregorico-para-colica-no-bebe-alguem-ja-usou>. Acessado em 31 de maio de 2021.

³Moraes, M.E.A. et al. 2008. Safety evaluation of Elixir paregorico® in healthy volunteers: a phase I study. *Hum. Exp. Toxicol.* v.27, n.10, p.751-756.

4. Mitos e realidades

A arte e o absinto

Edna M. Kato (USP)

Artemisia absinthium L. (Asteraceae), planta nativa da Europa à Sibéria, tem o uso medicinal descrito desde tempos imemoriais. No Brasil é conhecida como ‘losna’ ou

‘absinto’. A denominação ‘wormwood’, em inglês, faz referência à sua atividade anti-helmíntica, mas diversos usos populares são reportados. A sua notoriedade decorre do uso na bebida verde esmeralda com teor alcoólico de até 85%, denominada ‘absinto’ e, eventualmente, ‘fada verde’, em razão da coloração e das supostas propriedades alucinógenas. Van Gogh, Manet, Rimbaud, Baudelaire e Oscar Wilde, entre outros, constam como notórios adeptos da bebida buscando expandir a imaginação. Erva doce, anis estrelado e cálamus são citados como ingredientes adicionais na bebida. Relatos de sintomas do seu consumo abusivo, como alteração das funções cognitivas e de humor, alucinações e convulsões, assemelham-se aos do alcoolismo. A ‘fada verde’ foi popular até o início do século 20 quando foi proibida em vários países, dada à suposta alucinação e problemas de saúde nos consumidores contumazes. Não há consenso quanto à ação tóxica da bebida, por vezes, relacionada a componentes da losna – tujonas (cetona monoterpêica bicíclica). Há citações, por exemplo, que Rimbaud associava com haxixe e Baudelaire misturava ‘absinto’ com láudano e ópio. No uso tradicional para a saúde, os infusos de folhas e ramos floridos da losna, de sabor amargo, têm uso em perda temporária de apetite e dispepsia. Os componentes amargos são lactonas sesquiterpênicas. No óleo essencial predominam as tujonas. A monografia do absinto estabelecida pela Comunidade Europeia (EMA) dá amparo ao uso tradicional com descrição de posologia, formas de uso, contraindicações (p. ex. obstrução biliar, colangite), além de restrições a menores de 18 anos, gestantes e lactantes. Observa-se que o relato de neurotoxicidade de tujona, remete ao cuidado na escolha de quimiotipos de *A. absinthium* com menor teor desta substância, além da exposição máxima diária de 6 mg.

European Union herbal monograph on *Artemisia absinthium* L., herba. 2020. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-Artemisia-absinthium-l-herba-revision-1_en.pdf. Acesso: 09 jun 2021.

5. Homenagem

Em abril deste ano, a Professora Elfriede Marianne Bacchi (FCF-USP), carinhosamente conhecida como Elfi, deixou de compartilhar conosco o seu conhecimento, dedicação e amizade. Profissional consciente, equilibrada e de reconhecida competência, atuava em pesquisas com plantas medicinais brasileiras e participou de diversas comissões da área de saúde e educação. Recentemente, iniciou a participação no Boletim Planfavi, contribuindo com sua experiência e conhecimento para a melhoria do Planfavi. A sua ausência deixará uma grande lacuna no cenário científico nacional.

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS IMPRESSO

Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas

Rua Marselhesa, 557 - ☎: 11-5081-2120
04020-060 – São Paulo – SP



Todo o conteúdo está licenciado com uma Licença Creative Commons | CC BY-ND 4.0

<http://www.cebrid.com.br>
<http://www.facebook.com/planfavi>
<http://planfavi-cebrid.webnode.com/>