

Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade

Patrícia Fernandes da Silveira, Mary Anne Medeiros Bandeira, Paulo Sérgio Dourado Arrais*

Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, 60430-160 Fortaleza-CE, Brasil

RESUMO: Os fitoterápicos são utilizados por automedicação ou por prescrição médica e a maior parte não tem o seu perfil tóxico bem conhecido. Atualmente estão incorporados aos vários Programas de Fitoterapia como opção terapêutica eficaz e pouco custosa. A importância da inclusão dos fitoterápicos nos programas de farmacovigilância vem sendo reconhecida nos últimos anos por vários países da Europa, como Reino Unido e Alemanha, onde várias plantas foram submetidas à farmacovigilância e muitas delas foram retiradas do mercado devido a importantes efeitos tóxicos e risco para uso humano. O aumento no número de reações adversas reportado é possivelmente justificado pelo aumento do interesse populacional pelas terapias naturais observado nas últimas décadas. A farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos é uma preocupação emergente e através do sistema internacional será possível identificar os efeitos indesejáveis desconhecidos, quantificar os riscos e identificar os fatores de riscos e mecanismos, padronizar termos, divulgar experiências, entre outros, permitindo seu uso seguro e eficaz.

Unitermos: Farmacovigilância, reações adversas, fitoterápicos, plantas medicinais.

ABSTRACT: “Pharmacovigilance and adverse reactions to the medicinal plants and herbal drugs: a reality”. The herbal drugs are used by self-medication or by medical prescription and most of them do not have their toxic profile well know. Currently they are incorporate to the Phytotherapy Programs as an effective and little expensive therapeutic option. The importance of the inclusion of the herbal drugs in the pharmacovigilance programs has been recognized in the last years by several countries from Europe, like United Kingdom and Germany, where several plants were submitted to pharmacovigilance and many of them were removed from the market due to important toxic effects and risk for human use. The pharmacovigilance of medicinal plants and herbal drugs is an emergent concern and through the international system it will be possible to identify the ignored undesirable effects, to quantify the risks and to identify the risks factors and mechanisms, to standardize terms, to publish experiences, etc., allowing their safe and effective use.

Keywords: Pharmacovigilance, adverse reactions, herbal drugs, medicinal plants.

INTRODUÇÃO

A atenção dirigida pelas autoridades e administrações de saúde para o uso de plantas medicinais aumentou consideravelmente nos últimos anos, por diferentes razões e em diferentes setores. Incentivo em investimentos públicos em plantas medicinais tem sido feito pela OMS desde 1978, observando-se crescente aceitação da fitoterapia por profissionais de saúde da atenção básica assim como a observação do aumento de seu uso pela população (Homar, 2005). Nos países em desenvolvimento, isto resultou principalmente na decisão de levar mais a sério a medicina tradicional e de explorar a possibilidade de utilizá-la em cuidados primários de saúde. Em outros países as autoridades de saúde foram obrigadas a adotar medidas impostas pelo interesse do público no uso de plantas medicinais (Guimarães et al., 2006; Carvalho et al., 2008).

Infelizmente, a maior parte dos fitoterápicos que são utilizados atualmente por automedicação ou por prescrição médica não tem o seu perfil tóxico bem conhecido (Capasso et al., 2000; Veiga-Junior VF 2008). Por outro lado, a utilização inadequada de um produto, mesmo de baixa toxicidade, pode induzir problemas graves desde que existam outros fatores de risco tais como contra-indicações ou uso concomitante de outros medicamentos (Coelho, 1998; Cordeiro et al., 2005; Amorim et al., 2007).

A crença na “naturalidade inócua” dos fitoterápicos e plantas medicinais não é facilmente contradita, pois as evidências científicas de ocorrência de intoxicações e efeitos colaterais relacionados com o uso de plantas medicinais consistem em informações que dificilmente chegam ao alcance dos usuários atendidos nos serviços de saúde pública caracterizado como indivíduos de baixa escolaridade e acervo cultural (Silva,

2003; Silva et al., 2006; Alexandre et al., 2008).

O exercício da fitoterapia representa uma prática sociocultural da comunidade, que vem sendo aceita e utilizada por médicos do mundo todo, ainda que estes tenham sido formados em instituições pertencentes a um modelo biomédico-farmacológico de atenção à saúde (Silva, 2003).

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) 65 a 80% da população mundial, especialmente em países em desenvolvimento, ainda confiam nos produtos a base de plantas medicinais no tratamento de suas doenças, ou utiliza a medicina tradicional (ou alternativa, não convencional, não ortodoxa ou medicina complementar) na atenção primária à saúde (Rahman & Singhal, 2002). Esses produtos são utilizados para várias finalidades, sob diversas combinações (com medicamentos alopáticos, homeopáticos, entre outros) baseados em evidências históricas ou pessoais, onde geralmente não são atribuídos nenhum evento adverso (Calixto, 2000; Funari & Ferro, 2005).

O aumento do consumo de plantas medicinais “*in natura*” ou sob a forma de produtos derivados, no Brasil e em outros países e continentes, como Estados Unidos e Europa (Calixto, 2000; Genovés et al., 2001; Soares et al., 2006) também pode estar influenciado pela propaganda e divulgação nos meios de comunicação e pela atuação fraca dos organismos estatais responsáveis pela vigilância sanitária, assim como recurso terapêutico alternativo, isento de efeitos indesejáveis, e desprovido de toxicidade ou contra-indicações (Silva & Ritter, 2002), como também justificado pelo amplo comércio em locais públicos e a venda de formas derivadas simples em farmácias, supermercados e outros estabelecimentos (Simões et al., 1998).

Vale ressaltar que no Brasil o uso de plantas medicinais é promovido também pela crise econômica que afeta o país, aliada ao difícil acesso da população à assistência médica e farmacêutica, ao custo dos medicamentos industrializados e uma tendência dos consumidores a utilizarem produtos de origem natural decorrente de uma “consciência ecológica” estabelecida nos últimos anos (Simões et al., 1998).

O aumento no número de reações adversas é possivelmente justificado pelo aumento do uso de plantas medicinais (Gallo et al., 2000). Mais de 5000 suspeitas de reações adversas relacionadas ao uso de ervas foram informadas a OMS antes de 1996. Entre janeiro de 1993 e outubro de 1998, 2621 eventos adversos, incluindo 101 mortes, associadas com suplementos dietéticos foram informadas ao FDA, porém esses eventos adversos não foram bem reportados porque não há nos Estados Unidos nenhum sistema de monitorização como ocorre com os medicamentos convencionais (Adusumilli et al., 2002). Outro fator que contribui para não notificação são os médicos que sempre não reconhecem eventos adversos associados com o uso de fitoterápicos e que os pacientes não informam o uso de plantas durante a consulta

(Rahman & Singhal, 2002; Adusumilli et al., 2002).

Nos Estados Unidos as plantas assim como as vitaminas, sais minerais e aminoácidos são classificados como suplemento alimentar através do “*The Dietary Supplement Health and Education Act of 1994*” (Elvin-Lewis, 2001). Esforços generalizados de toxicologistas, farmacêuticos e químicos de produtos naturais são observados através de publicações de grande valor científico, onde várias informações sobre os efeitos adversos são bem elucidados, como o “*American Herbal Pharmacopeia and Therapeutic Compendium*” com mais de 2000 monografias de produtos naturais, além do “*American Products Herbal Association (AHPA)*”, *The Botanical Safety Handbook*, 2ª edição (1998) e possui inclusão de algumas monografias de plantas com seus riscos e benefícios conhecidos na “*The United States Pharmacopeia (USP)*” (Elvin-Lewis, 2001; Veiga-Junior & Mello, 2008).

Pesquisa realizada no Reino Unido sugere uma incidência de evento adverso atribuído a fitoterápicos em torno de 7% (Abbott et al., 1996; Pinn, 2001). Outros estudos realizados em hospitais de Taiwan e Hong Kong mostraram uma significativa admissão hospitalar ocasionado por plantas, variando entre 0,2 a 0,5% (Pinn, 2001).

Um país onde a farmacovigilância de fitoterápicos está bastante avançada é a Alemanha, onde desde 1978, mais de 400 produtos fitoterápicos foram submetidos a Farmacovigilância e muitos deles foram retirados do mercado devido a importantes efeitos tóxicos e risco para uso humano (Calixto, 2000). Na Itália, verifica-se uma regulamentação avançada, com inclusão de um programa de Fitovigilância (farmacovigilância de plantas medicinais) em destaque. Na Austrália as reações adversas a plantas medicinais passaram a ser publicadas no “*Therapeutic Goods Administration*” (Pinn, 2001).

A farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos é uma preocupação emergente e através do sistema internacional será possível identificar os efeitos indesejáveis desconhecidos, quantificar os riscos e identificar os fatores de riscos e mecanismos, padronizar termos, divulgar experiências, entre outros, permitindo seu uso seguro e eficaz.

DISCUSSÃO

O aumento no número de reações adversas reportado é possivelmente justificado pelo aumento do interesse populacional pelas terapias naturais observado nas últimas décadas, o que justifica também o crescente número de publicações nessa área, como por exemplo, tendo como base o Medline, observa-se que em 1966 não há publicações, de 1966 a 1976 foram publicados apenas 3 artigos, e a cada década foi observado um aumento de estudos publicados de 3, 9 e 68, respectivamente em 1976, 1986 e 1996 (Rahman & Singhal, 2002).

Monitorização e farmacovigilância de plantas medicinais

Os métodos empregados em farmacovigilância de fitoterápicos - notificação espontânea de RAM (Reação Adversa a Medicamento), monitorização de pacientes e estudos analíticos - são semelhantes ao que se utiliza na farmacovigilância de medicamentos convencionais, onde se verifica as relações de casualidade e gravidade segundo método estabelecido pela OMS (WHO, 2003a). É importante levar em conta que os fitoterápicos são em muitos casos misturas complexas de várias plantas das quais se conhece pouco sobre a toxicidade e particularmente sobre o perfil de reações adversas além da dificuldade de distinguir reações adversas de eventos relacionados à qualidade do produto fitoterápico, adulteração, contaminação, preparação incorreta ou estocagem inadequada e/ou uso inapropriado, irracional (Silveira, 2007).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), através da publicação do “*Guidelines*” de Monitorização e Farmacovigilância de Plantas Medicinais em 2003 (WHO, 2003a), propõe a inclusão de plantas medicinais, medicina tradicional e complementar, produtos do sangue e biológicos, dispositivos medicinais e vacinas ao Sistema Internacional de Farmacovigilância; define termos, assim como dá maior relevância a fatos como erros de medicação, eficácia, abuso e mistura de medicamentos, interações, etc.

Além da identificação de eventos adversos as plantas medicinais, quantificação de seus riscos e prevenção de eventos adversos a plantas medicinais, o “*Guidelines*” objetiva servir como suporte entre os países membros para fortalecimento na capacitação em farmacovigilância; inclusão das plantas no Sistema Internacional de Farmacovigilância; padronização dos termos; promover e fortalecer trocas de informações seguras e coordenadas internacionalmente entre os centros e promover segurança e propor uso de plantas medicinais.

Considera também a necessidade de expansão do conhecimento de casos reportados, estabelecimento de mecanismos de Farmacovigilância, adquirir experiências e suporte (treinamento de pessoal, análises das suspeitas, acesso à informação), desenvolvimento de uma classificação e/ou sistema de códigos padronizado para plantas medicinais, assim como estabelecer uma comunicação global, nacional e com governos, autoridades, centros, profissionais e consumidores.

Classificação dos efeitos adversos associados às plantas medicinais

Classificação ATC para plantas

Em 1998, De Smet propôs um sistema de Classificação ATC (Classificação Anatômica-Terapêutica)

de plantas medicinais com estruturas completamente compatíveis com um sistema regular, mais tarde reunido em um “*Guidelines for Herbal ATC classification*”, publicado pela OMS, através do “*Uppsala Monitoring Center*”, em 2002 (WHO, 2002). Tal código é dividido em níveis, começando com o nível 0 (zero), designado pela letra H, no caso de plantas medicinais, com divisão em grupos de acordo com seu uso terapêutico, semelhantemente ao sistema ATC utilizado regularmente. Esse sistema de códigos permite:

- Facilitar uma comunicação mais correta;
- Sugestão de efeitos e mecanismo de ação do constituinte da planta;
- Usos terapêuticos tradicionais;
- Indicação;
- Nome botânico completo;
- Identificação da planta, parte utilizada, métodos de extração, constituintes químicos.

Classificação quanto às reações intrínsecas e extrínsecas

Os efeitos adversos associados a plantas medicinais são classificados em intrínsecos e extrínsecos (Bensoussan & Myers, 1996) e Pinn (2001).

Reações intrínsecas

São aquelas inerentes a constituição química. Podem ser do tipo A (toxicidade previsível, overdose ou interação com outros fármacos) ou tipo B (reação idiossincrática).

Toxicidade: Casos de intoxicações devido ao uso pouco cuidadoso de plantas medicinais como a utilização da planta errada foram registradas pelo SINITOX, onde 1.728 casos de intoxicação humana por plantas no país foram registrados (ano base 2002), onde a Região Sul foi responsável por 35,7% destes casos. Entre os grandes centros, Porto Alegre destaca-se como a cidade com o maior número de registros, sendo a sua quase totalidade na zona urbana (Campesato, 2005).

A babosa (*Aloe vera* L.) tem ação cicatrizante, antibacteriana, antifúngica e antivirótica pela presença das antraquinonas como aloenina, barbaloina e isobarbaloina em sua composição química (Morais et al., 2005). Tais propriedades justificam seu uso popular, mas por causa da sua ação nefrotóxica em doses altas não deve ser usada por via oral, pois o teor de seu princípio predominante é aumentado e pode causar severa crise de nefrite aguda (Matos, 2000).

O aumento do risco de toxicidade humana quando utilizado juntamente com medicina ortodoxa ocorre porque as plantas medicinais são utilizados em idades extremas, durante a gravidez e presença de doenças crônicas que interferem no metabolismo (Pinn, 2001).

O uso de plantas medicinais durante a gravidez

ou lactação é um assunto delicado uma vez que podem causar estímulo da contração uterina e conseqüente aborto ou parto prematuro; ação hormonal que possibilite alterações no desenvolvimento fetal ou do sexo da criança; ações genotóxicas, mutagênicas, ocitotóxicas fetotóxicas e teratogênicas que podem levar a malformação no feto (Campeato, 2005).

Publicou-se um caso de morte neonatal por causa de doença oclusiva das veias hepáticas (Elvin-Lewis, 2001). A mãe, durante a gravidez, tinha tomado regularmente uma infusão de dez diferentes plantas. Uma ligação causal com chá de ervas é difícil de ser estabelecida, mas desperta a necessidade de precauções quanto ao uso de plantas na gravidez.

O uso de plantas medicinais durante a gravidez e risco para malformações congênitas foi detalhadamente descrito recentemente em uma tese de doutorado (Campeato, 2005), onde foi realizado um estudo do tipo caso-controle de base hospitalar e multicêntrico com o propósito de estimar a frequência do uso de plantas medicinais e seus derivados durante a gravidez, particularmente as com potencialidades abortivas e as com efeito sobre o sistema nervoso central, descrevendo as principais substâncias utilizadas e as razões de seu uso. Tais frequências foram comparadas entre 443 mães de bebês portadoras de defeitos congênitos maiores e 443 mães de bebês normais, onde 39,7% das mães de bebês malformados e 24,8% das mães de controle utilizaram plantas com potencialidades abortivas ($p < 0,001$). As observações evidenciaram que o uso de fitoterápicos e ansiolíticos/antidepressivos de origem vegetal durante a gravidez não parece estar associado ao aparecimento de defeitos congênitos maiores nesta amostra, mas, no entanto, a observação de que as mães de crianças malformadas utilizaram mais chás considerados abortivos ou suspeitos de algum tipo de risco para a gestação, sugere uma associação entre o uso destas substâncias e o desfecho malformação congênita maior na população estudada (Campeato, 2005).

Num outro estudo, do tipo prospectivo de coorte (follow up) realizado no Hospital da Criança da Universidade de Toronto, Canadá (Gallo et al., 2000), investigaram um total de 206 mulheres grávidas não expostas a agentes teratogênicos, como idade materna, álcool e uso do cigarro, no período de 1996 a 1998, que utilizavam equinácea (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) inadvertidamente no primeiro trimestre de gestação, para problemas no trato respiratório. Outro grupo foi tomado como controle. O estudo sugere que o uso gestacional da equinácea durante a organogênese não está associado com o aumento do risco de má formação.

Nos casos de doenças crônicas foram investigados na Bélgica 70 casos de insuficiência renal, os quais foram atribuídos às preparações contendo plantas chinesas (Espínola & Bonfim, 1998). Na Alemanha, uma revisão de 1500 pacientes que utilizavam a medicina Chinesa revelou 14 pacientes com disfunção hepática que tiveram

seus tratamentos interrompidos (Melchart et al., 2000).

Liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.), é muito utilizado tanto pelos chineses, como europeus, para distúrbios no sistema gastrointestinal (Ernst, 2003), e devido sua constituição química ter semelhança estrutural com esteróides, tem sido associado à hipocalcemia, retenção urinária e aumento da pressão sanguínea quando utilizado por longo período de tempo (Pinn, 2001).

Várias plantas têm sido associadas *in vitro* a efeitos antiplaquetários. Esta propriedade tem sido utilizada como alternativa natural à aspirina; ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), alho (*Allium sativum* L.) e gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe), possuem este tipo de efeito (Pinn, 2001, Ernst, 2003).

Overdose e uso prolongado: Planta medicinal é um agente xenobiótico, ou seja, um composto estranho ao organismo humano, que apresenta produtos de biotransformação potencialmente tóxicos, assim não possuem somente efeitos imediatos e facilmente correlacionados com sua ingestão, mas também efeitos que se instalam em longo prazo e de forma assintomática, podendo levar a um quadro clínico severo, algumas vezes fatal. Daí a sua utilização em problemas moderados tais como a obesidade, insônia, constipação, hemorroidas, dor nas articulações, entre outras, apresentar riscos uma vez que são consumidas por várias semanas ou meses de tratamento (Lapa et al., 2004).

Comprometimento do fígado e danos hepáticos agudos como hepatites com plantas contendo alcalóides pirrolizidínicos tem sido largamente reportado, principalmente envolvendo plantas como a cavalinha (*Teucrium chamaedrys* L.), confrei (*Symphytum officinale* L.), valeriana (*Valeriana officinalis* L.), escuteária chinesa (*Scutellaria serbaicalensis* Georgi), aloe vera (*Aloe barbadensis* Mill.) (Capasso et al., 2000; Langmead & Rampton, 2001).

O FDA alertou, em 2002, a existência de 25 casos de toxicidade hepática na Alemanha e Suíça, incluindo casos de cirrose, hepatite e falência renal. Há também relato de caso de transplante hepático em uma mulher jovem americana que utilizava suplemento contendo kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst.) (Wooltorton, 2002). Há também relatos de nefropatias seguidos de rápida falência renal pela ingestão de plantas chinesas. (Lord et al., 2001).

Interação com outros fármacos: Muitas plantas minimizam, aumentam ou se opõem aos efeitos dos medicamentos alopáticos. Em particular atuam como ansiolítico (terapia antidepressiva), anticonvulsivante, anticoagulante, antiplaquetário, antiarrítmico, hipotensivo, hipocalcemia, tratamento do câncer entre outros (Pinn, 2001).

A Tabela 1 consta de uma revisão sistemática em artigos publicados sobre os efeitos farmacológicos, constituintes químicos, efeitos adversos e potencial de interação de plantas medicinais e fitoterápicos com outros medicamentos alopáticos.

Reação idiosincrática: Um grande número de plantas associadas a reações alérgicas tem sido documentado. Pacientes que desenvolvem esse tipo de reação geralmente recorrem à medicina ortodoxa para tratamento das mesmas (Pinn, 2001). Equinácea (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) está associada com anafilaxia e hipersensibilidade (Mullins & Heddle 2002; Bielory, 2002).

Reações extrínsecas

São aquelas ocasionadas pelas falhas durante o processo de fabricação, tais como: miscelânea e substituições, falta de padronização, contaminação, adulteração, preparação ou estocagem incorreta e/ou rotulagem inapropriada.

Miscelânea e substituições: Observam-se alguns exemplos de substituições com resultados desastrosos. Algumas vezes acidental, com plantas similares a olho nu, outras vezes intencional, com substituição de parte da planta por outros ingredientes mais baratos (WHO, 2003b).

Manifestações imunológicas podem ser causadas por grande variedade de plantas e aparecem sob diversos aspectos: por exemplo, urticária e choque anafilático provocado por psílio hidrófilo mucilóide, e eczema em consequência de uma preparação tópica contendo plantas chinesas (Espínola & Bonfim, 1998). Síndrome anticolinérgica, manifestações neuropsiquiátricas, arritmias cardíacas e outros quadros clínicos têm sido descritos (Ang-Lee et al., 2001; Ernst, 2002a; Ernst, 2003).

Falta de padronização: Deve-se considerar que a variabilidade química sazonal pode afetar o teor de princípios ativos de plantas medicinais cultivadas, sendo por isso um importante fator a ser estudado para o estabelecimento de critérios de qualidade para essas plantas (Yariwake et al., 2005). Algumas vezes o alcalóide é conhecido pela atividade terapêutica específica, mas sua padronização é dificultada (WHO, 2003b). Outra

situação pode ocorrer quando uma combinação complexa de substâncias de plantas produz o efeito desejado. Diferentes processos de extração podem alterar e diminuir significativamente seus constituintes; assim como alguns processos de destilação podem originar novas substâncias (Pinn, 2001).

No Brasil, Brandão et al., 1998, escreveram sobre a verificação da qualidade de diferentes amostras comerciais de camomila no Estado de Minas Gerais; avaliaram 27 amostras de camomila, procedentes de farmácias, ervanárias e mercados, quanto à identidade, pureza e presença dos constituintes ativos. Identificaram contaminantes em todas as amostras, além de vestígios de má conservação e/ou manuseio excessivo, falta de constituintes responsáveis pela ação espasmolítica.

A análise de 72 amostras de plantas medicinais de regiões produtoras do Estado do Paraná demonstrou que 79% do material coletado não se enquadrou às especificações legais para a utilização na forma de chá, para uso tópico ou para uso interno, consideradas, impróprias para consumo humano. Em 95,83% das amostras foi detectada a presença de enterobactérias e outras bactérias Gram negativas (Zaroni et al., 2004).

Foi detectado numa padronização de 32 produtos que continham equinácea na Austrália que aproximadamente um quarto não possuía substância ativa e apenas 20% apresentava baixos níveis do constituinte ativos (Pinn, 2001).

Contaminação: Deve-se, além de identificar a planta, observar coleta adequada, obter material autêntico, não tóxico e com qualidade (WHO, 1991). A desobediência a estas recomendações pode causar danos à saúde do consumidor, como uma preparação de Chá do Paraguai, por exemplo, continha alcalóides de beladona (Espínola & Bonfim, 1998). Outras plantas medicinais foram contaminadas com poluentes tóxicos (químicos ou farmacêuticos) que poderiam apenas ser evidenciados mediante análises laboratoriais (Ernst et al., 2001; Ernst, 2002b).

Nenhuma parte de planta tóxica é segura:

Tabela 2. Contaminantes repetidamente encontrados em fitoterápicos.

ADULTERANTES QUÍMICOS		
Ácido mefenâmico	Cafeína	Fenacetina
Alumínio	Clordiazepóxido	Fenilbutazona
Aminofilina	Clorfeniramina	Indometacina
Arsênico	Corticosteróides	Mercúrio
Aspirina	Diazepam	Paracetamol
Betametasona	Diclofenaco	Teofilina
Bromexina	Diuréticos tiazídicos	Zinco
Cadmo	Efedrina	

Fonte: Pinn, 2001

Tabela 1. Efeitos farmacológicos e reações adversas de plantas medicinais.

NOME POPULAR	NOME CIENTÍFICO	CONSTITUINTES QUÍMICOS	USO TRADICIONAL	AÇÃO FARMACOLÓGICA	EFEITOS ADVERSOS	POTENCIAL DE INTERAÇÃO
Ginseng	<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey.	Ginecosídeos, Triterpene saponins	Energético	Antiinflamatório; estimulante.	Insônia, sangramento vaginal, mastalgiá, mania, hipertensão, diarreia, hipoglicemia, inibição plaquetária.	Hipoglicemiantes orais, inibidores da MAO.
Saw palmetto	<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small.; <i>Sabal serrulata</i> (Michx.) T. Nuttall ex Schultes & Schultes	Ácidos gordurosos, esteróides.	Problemas no trato geniturinário.	Inibidores do metabolismo da testosterona, antiinflamatório.	Constipação, diminuição da libido, diarreia, cefaléia, hipertensão, náusea, retenção urinária.	Hormônios
Echinacea	<i>Echinacea angustifolia</i> DC.; <i>Echinacea pallida</i> (Nutt.) Nutt.; <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Polissacarídeos, alcalóides, glicoproteínas	Tratamento de úlceras, abscessos, queimaduras, equizemas	Estimulante sistema imune, antifúngico, antiinflamatório.	Imunossupressão, reações alérgicas, anafiláticas.	Hepatotoxicidade com Esteróides anabolizantes, metotrexato, amiodarona, cetoconazol.
Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Aminoácidos, alcalóides, valepotriates, óleos voláteis.	Problemas digestivos; insônia; estresse, desordens do trato urinário.	Sedativo, ansiolítico.	Cefaléia, sintomas trato gastrointestinal, ressaca, hepatic.	Potencialização de outros medicamentos do Sistema Nervoso Central
Licorice	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Ácido glicirizico	Irritação gástrica; doença de Addison.	Antiinflamatório; mineralocorticoide	Efeito mineralocorticoide, hipertensão, arritmias.	Antagonismo de efeitos com Antihipertensivos, corticosteróides, digoxina
Confrei	<i>Symphylum officinale</i> L.	-	Artrite	-	Hepatic, elevação da ALT e AST, elevação da bilirrubina.	-
Sene	<i>Cassia acutifolia</i> Delile; <i>Cassia angustifolia</i> Vahl	Antraquinonas	Constipação	-	Diarréia, desordens gastrointestinais.	-
Passiflora	<i>Passiflora edulis</i> Sims	Alcalóides, flavonóides	Neuralgia, ataques epilépticos, histeria, insônia.	Sedativo, ansiolítico	Náuseas, sonolência, taquicardia ventricular.	Potencialização de outros depressivos do SNC, álcool.
Kava	<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	Kava pyrones	Infecções urogenital, relaxante.	Ansiolítico, sedativo, relaxante muscular.	Sintomas gastrointestinais, falência renal, inibição plaquetária, fotossensibilidade, iniquitação, alergias, hepatic, sedação.	Potencialização de outros depressores do SNC (antipsicóticos, álcool e benzodiazepínicos), anticoagulantes, antiplaquetários.
Ma huang	<i>Ephedra ma-huang</i> Liu	Efedrina	Estimulante do Sistema Nervoso Central, asma, febre	Semelhante a efedrina	Ansiedade, confusão, insônia, psicose.	Outros efeitos estimulantes, betabloqueadores, inibidores da MAO, teofina.
Ginkgo Biloba	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgolídes, bilobalíce, flavonóides.	Asma, hipertensão, tinitus, angina.	Sérios efeitos antiplaquetários, anti-radicaes livres.	Sintomas gastrointestinais, sangramento, alergias, cefaléia, tonturas.	Potencialização dos anticoagulantes.
Eucalipto	<i>Eucalyptus tereticornis</i> Sm.	Eucaliptina, quercetina	Congestão nasal	Antimicrobiano, antifúngico, antiinflamatório.	Cianoses, delírio, sintomas gastrointestinais.	Não conhecida
Erva de São João	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Hypericina, hyperforina	Cicatrizante de feridas, diurético, analgésico, melancolia.	Antidepressivo, antiviral.	Sintomas gastrointestinais, alergias, fadiga, ansiedade, sedação.	Inibidor da recaptação de serotonina, indutor das enzimas hepáticas.
Acônito	<i>Aconitum napellus</i> L.	Alcalóides	Neuralgia, cefaléia, antiinflamatório, febre	-	Acidose, bradicardia, diarreia, hipocalemia, Efeitos cardiotoxícos.	Antiarrítmico, anti-hipertensivo.
Jaborandi	<i>Aloe barbadensis</i> Mill.	Aloe Vera	-	-	Sintomas gástricos, diarreia, aumento dos níveis de potássio.	Digoxina, diuréticos tiazídicos

Fonte: Blumenthal, 2000; Fugh-Berman & Ernst, 2001; Langmead & Rampton, 2001; Adusumilli et al., 2002; Scott & Elmar, 2002; Abebe, 2002.

os casos têm sido relatados com todos os tipos de preparações e partes de planta (folhas, sementes e raízes). Muitas publicações tratam de chás de ervas, todavia, pílulas, cápsulas e cremes têm sido apontados (Matos et al., 2001).

Adulteração: Uma revisão do “*American Journal of Medicine*” em 1998 mostra um grande número de contaminantes contidos em fitoterápicos (Tabela 2). A adição de medicamentos (esteróides, não-esteróides, tranqüilizantes e diuréticos) a fitoterápicos podem aumentar a probabilidade de efetividade, mas podem trazer riscos aos pacientes, aumentando a probabilidade de complicações e overdose, principalmente se os pacientes já estiverem fazendo uso de outra terapia ortodoxa (Pinn, 2001).

Preparação ou estocagem incorreta: Assim como os alimentos, a decomposição de fitoterápicos pode ocorrer por ação de bactérias, ação dos preservativos e aumento de temperatura (Matos, 1998).

Muitas plantas contaminadas por fungos ao serem mal preparadas e, ou mantidas em recipientes inadequados, trazem conseqüências desagradáveis. Muitas cascas e raízes estão sujeitas à interferência de fungos produtores de aflatoxinas e seu consumo em doses elevadas ou repetidas pode causar câncer hepático (Matos et al., 2001).

Rotulagem inapropriada: Produtos a base de plantas “chinesas” contêm plantas ou parte delas que não configuram na rotulagem. Os contaminantes incluem arsênico, chumbo, mercúrio, fenilbutazona e ácido mefenâmico (Ernst et al., 2001; Ernst, 2002b).

CONCLUSÃO

Um dos objetivos principais da farmacovigilância é a detecção precoce dos efeitos indesejáveis desconhecidos dos medicamentos e contribuir para a redução dos riscos relativos a utilização dos mesmos através do acompanhamento sistemático da ocorrência de reações adversas a medicamentos numa população (Arrais, 1996; Coelho et al., 1999).

É necessária a divulgação do programa de farmacovigilância de fitoterápicos entre os profissionais de saúde, especialmente médicos e enfermeiros que atuam nos estabelecimentos de saúde que prestam serviços de atenção primária, assim como farmacêuticos que atuam também em hospitais e postos de saúde. Uma maior participação destes profissionais permitiria, além de um melhor contato entre o notificador e o prescritor, demonstrar a importância de se conhecer possíveis efeitos nocivos provenientes da administração dos medicamentos antes de sua prescrição, com medidas de prevenção, permitindo uma detecção rápida de uma reação adversa; diminuição de gastos hospitalares resultante do atendimento de emergência e tempo de internação, etc e, em última análise, caminhar para um uso mais razoável dos fitoterápicos, através do conhecimento acerca da eficácia,

efetividade e segurança adequadamente documentado, objetivando o uso racional de fitoterápicos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a FUNCAP - Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico pela Bolsa de Pesquisa e ao CNPq/Brasil pelo apoio financeiro prestado.

REFERÊNCIAS

- Abbot NC, White AR, Ernst E 1996. Complementary medicines. *Nature* 381: 361.
- Abebe W 2002. Herbal medication: potencial for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther* 27: 391-410.
- Adusumilli PS, Lee B, Parekh K, Farrelly PA 2002. Acalculous eosinophilic cholecystitis from herbal medicine: A review of adverse effects of herbal medicine in surgical patients. *Surgery* 131: 352-356.
- Alexandre RF, Bagatini F, Simões CMO 2008. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. *Rev Bras Farmacogn* 18: 455-463.
- Amorim MFD, Diniz MFFM, Araújo MST, Pita JCLR, Dantas JG, Ramalho JA, Xavier AL, Palomaro TV, Júnior NLB 2007. The controvertible role of kava (*Piper methysticum* G. Foster) an anxiolytic herb, on toxic hepatitis. *Rev Bras Farmacogn* 17: 448-454.
- Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS 2001. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 286: 208-216.
- Arrais PSD 1996. Farmacovigilância: Até que enfim no Brasil! *Saúde em Debate* 49/50: 80-82.
- Bensoussan A, Myers SP 1996. Toward a safer choice: the practice of traditional chinese medicine in Austrália. Camberra: Departament of Human Service.
- Bielory L 2002. Adverse reactions to complementary and alternative medicine: ragweed's cousing, the coneflower (*Echinacea*), is “a problem more than a sneeze”. *Ann Allerg Asthma immunol* 88: 7-9.
- Blumenthal M 2000. Interactions between herbs and conventional drugs: introductory considerations. In: Herbs - everyday reference for health professionals. Otawwa: Canadian Pharmacists Association, p. 9-20.
- Brandão MG, Freire. N, Soares CDV 1998. Vigilância de fitoterápicos em Minas Gerais. Verificação da qualidade de diferentes amostras comerciais de camonila. *Cad Saúde Pública* 4: 613-616.
- Calixto JB 2000. Efficacy, safety, quality control, marketing and guidelines for herbal medicines (phytotherapeutics agents). *Braz J Med Biol Res* 33: 179-189.
- Campeato VR 2005. *Uso de Plantas Medicinais Durante a Gravidez e Risco para Malformações Congênitas*. Tese de Doutorado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Capasso R, Izzo AA, Pinto L, Bifulco T, Vitobello C, Mascolo N 2000. Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia* 71: S58-S65.
- Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS 2008. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 18: 314-319.

- Coelho HL 1998. Farmacovigilância: um instrumento necessário. *Cad Saúde Pública* 14: 871-875.
- Coelho, HL, Arrais PSD, Gomes AP 1999. Sistema de farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. *Cad Saúde Pública* 15: 631-640.
- Cordeiro CHG, Chung MC, Sacramento LVS 2005. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Rev Bras Farmacogn* 15: 272-278.
- Elvin-Lewis M 2001. Should we be concerned about herbal remedies. *J Ethnopharmacol* 75: 141-164.
- Ernst E, Edin FRCP, Coon JT 2001. Heavy metals in tradicional Chinese medicines: A systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 70: 497-504.
- Ernst E 2002a. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo st. john's wost, ginseng, echinacea, saw palmetto, and kava. *Ann Intern Med* 136: 42-53.
- Ernst E 2002b. Toxic heavy metals and undeclared drugs in Asian herbal medicines. *Trends Pharmacol Sci* 23: 136-139.
- Ernst E 2003. Serious psychiatric and neurological adverse effects of herbal medicines - a systematic review. *Acta Psychiat Scand* 108: 83-91.
- Espínola EB, Bonfim JRA 1998. Fitoterapia: como diminuir riscos. Boletim *SOBRAVIME* Jan-mar: 8-10.
- Fugh-Berman A, Ernst E 2001. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Brit J Clin Pharmacol* 52: 587-595.
- Funari CS, Ferro VO 2005. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. *Rev Bras Farmacogn* 15: 178-182.
- Gallo M, Sarkar M, Au W, Pietrzak K, Comas B, Smith M, Jaeger TV, Einarson ARN, Koren G 2000. Pregnancy outcome following gestational exposure to Echinacea: a prospective controlled study. *Arch Intern Med* 160: 3141-3143.
- Genovés JS, Larrea VP, Gomis ER, Mir IM 2001. Consumo de hierbas medicinales y medicamentos. *Atención Primaria* 28: 311-314.
- Guimarães J, Medeiros JC, Vieira LA 2006. Programa fitoterápico farmácia viva no SUS-Betim, Minas Gerais. *Divulgação em Saúde Pública para Debate* 36: 41-47.
- Homar JC 2005. Medicinas complementarias o alternativas? Un dilema para el sistema público. *Atención Primaria* 35: 389-391.
- Langmead L, Rampton DS 2001. Herbal treatment in gastrointestinal and liver disease-benefits and dangers. *Aliment Pharmacol Ther* 15: 1239-1252.
- Lapa AJ, Souccar C, Lima-Landman MTR, Godinho RO, Nogueira TCML 2004. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) 2004. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5.ed. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, p. 247-262.
- Lord GM, Cook T, Arit VM, Schmeiser HH, Williams G, Pusey CD 2001. Urothelial malignant disease and Chinese herbal nephropathy. *Lancet* 358: 1515-1516.
- Matos FJ 1998. *Farmácias Vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades*. 3.ed. Fortaleza: Editora da UFCE, p.220.
- Matos FJA 2000. *Plantas Mediciniais - Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil*, 2.ed. Imprensa Universitária da UFC, Fortaleza.
- Matos FJA, Viana GSB, Bandeira MAM 2001. *Guia Fitoterápico*. 2.ed. revisada. Expressão Gráfica.
- Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmaryr J 2000. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD000530.
- Morais SM, Dantas JDP, Magalhães EF 2005. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. *Rev Bras Farmacogn* 15: 169-177.
- Mullins RJ, Heddle R 2002. Adverse reactions associates with Echinacea: The Australian experience. *Ann Allerg Asthma Immunol* 88: 42-51.
- Pinn G 2001. Adverse effects associated with herbal medicine. *Australian Family Physician* 30: 1070-1075.
- Rahman. SZ, Singhal KC 2002. Problems in pharmacovigilance of medicinal products of herbal origin and means to minimize them. *Uppsalla Reports* 17. January Supplement.
- Scott GN, Elmar GW 2002. Update on natural product-drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm* 59: 339-347.
- Silva MV, Ritter 2002. Plantas Mediciniais e tóxicas da Reserva Biológica do Lami, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Iheringia, Rev Bot* 57: 61-73.
- Silva MIG 2003. *Utilização de Fitoterápicos nas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF) no Município de Maracanaú-CE*. Fortaleza, 144p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará.
- Silva MIG, Gondim APS, Nunes IFS, Sousa FCF 2006. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). *Rev Bras Farmacogn* 16: 455-462.
- Silveira PF 2007. *Perfil de Utilização e Monitorização de Reações Adversas a Fitoterápicos do Programa Farmácia Viva em uma Unidade Básica de Saúde de Fortaleza-CE*, 141 p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará.
- Simões CMO, Mentz LA, Schenkel EP, Irgang BR, Stehmann JR 1998. *Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul*. 5ª Edição, Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, 174 p.
- Soares AKA, Carmo GC, Quental DP, Nascimento DF, Bezerra FAF, Moraes MO, Moraes MEA 2006. Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo *Mikania glomerata*, *Grindelia robusta*, *Copaifera officinalis*, *Myroxylon toluifera*, *Nasturtium officinale*, própolis e mel em voluntários saudáveis. *Rev Bras Farmacogn* 16: 447-454.
- Veiga-Junior VF 2008. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. *Rev Bras Farmacogn* 18: 308-313.
- Veiga-Junior VF, Mello JCP 2008. As monografias sobre plantas medicinais. *Rev Bras Farmacogn* 18: 464-471.
- Yariwake JH, Lanças FM, Cappelaro EA, Vasconcelos EC, Tiberti LA, Pereira AMS, França SC 2005. Variabilidade sazonal de constituintes químicos (triterpenos, flavonóides e polifenóis) das folhas de

- Maytenus aquifolium* Mart. (Celastraceae). *Rev Bras Farmacogn* 15: 162-168.
- WHO 1991. Conselho executivo. Medicina Tradicional y asistencia sanitaria moderna. Foro Mundial de la Salud. *Revista internacional de Desarrollo Sanitario* 12: 120.
- WHO 2002. Draft Guidelines for Herbal ATC Classification. Uppsala Monitoring Centre. Geneva.
- WHO 2003a. *Guidelines on safety monitoring and pharmacovigilance of herbal medicines*. Geneva.
- WHO 2003b. *Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for Medicinal plants*. <http://who.int> acessada em maio 2005.
- Wooltorton E 2002. Herbal kava: reports of liver toxicity. *Can Med Assoc J* 166: 777.
- Zaroni M, Pontarolo R, Abrahão WSM, Fávero MLD, Correia CJ, Stremel DP 2004. Qualidade microbiológica das plantas medicinais produzidas no Estado do Paraná. *Rev Bras Farmacogn* 14: 29-39.