

RELATO

DOI: 10.3395/2317-269X.00254

# Farmacovigilância de drogas vegetais e seus derivados: uma ação necessária e já iniciada para a segurança do paciente, no contexto do uso racional de medicamentos

## Pharmacovigilance of herbal drugs and their derivatives: the beginning of necessary action for patient safety in the context of rational use of drugs

### RESUMO

Maria Aparecida Nicoletti<sup>1,\*</sup>Rosilene Kinue Ito<sup>II</sup>André Rinaldi Fukushima<sup>II</sup>Aline Camata Leandro<sup>II</sup>

Na antiguidade, o tratamento de enfermidades que acometiam os homens era essencialmente por meio de plantas medicinais. Com a revolução industrial no século XIX, essa alternativa de tratamento caiu em desuso. Nas últimas décadas, entretanto, voltou a ser empregada, devido a fatores como a dificuldade de acesso aos serviços médicos e farmacêuticos e o custo elevado dos medicamentos sintéticos. Conseqüentemente, o número de relatos de eventos adversos relacionados a drogas vegetais aumentou. Seu uso é comum na atenção primária à saúde e a maioria dos usuários acredita que seja seguro. A toxicidade das plantas medicinais ou de medicamentos que as contenham é um assunto de saúde pública, uma vez que podem desencadear desde reações adversas até intoxicações graves, além de poder interagir com fármacos convencionais. Existem poucos dados de segurança das drogas vegetais e, muito deles, não foram submetidos aos estudos de fase clínica. A monitoração dos efeitos indesejados por meio da implantação de um sistema de farmacovigilância que inclua as espécies vegetais medicinais se faz necessária. Contudo, no Brasil, a avaliação de segurança de drogas vegetais e seus derivados está no começo e, portanto, é necessário que ações sejam tomadas para que se estruture um sistema robusto e eficaz.

**PALAVRAS-CHAVE:** Farmacovigilância; Medicamentos fitoterápicos; Plantas medicinais; Evento adverso; Interação medicamentosa

### ABSTRACT

In antiquity, the treatment of diseases affecting humans was usually performed medicinal plants. Since the industrial revolution in the nineteenth century, this alternative treatment method has fallen into disuse. In recent decades, however, it has been used again because of factors such as lack of access to doctors and pharmacists and the high cost of synthetic drugs services. Consequently, the number of reports of adverse events related to plant drugs has increased. Its use is common in primary care, and most users believe that it is a safe treatment method. The toxicity of medicines or drugs that contain plants is a matter of public health because they can trigger adverse reactions such as severe poisoning and can interact with conventional drugs. There are few data on the safety of herbal drugs, and most of them have not been subjected to clinical phase studies. Monitoring of unwanted effects through the implementation of a pharmacovigilance system that includes the medicinal plant species is required. However, in Brazil, the safety assessment of herbal drugs and their derivatives is only beginning. It is therefore necessary to take actions to ensure that an effective and robust system is structured.

**KEYWORDS:** Pharmacovigilance; Phytotherapics; Medicinal plants; Adverse event; Medicine interaction.

<sup>I</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo (FCF/USP), Universidade Guarulhos (UnG), São Paulo, SP, Brasil

<sup>II</sup> Universidade Guarulhos (UnG), São Paulo, SP, Brasil

\* E-mail: [nicoletti@usp.br](mailto:nicoletti@usp.br)

Recebido: 10 mai 2014

Aprovado: 30 set 2014



## INTRODUÇÃO

A espécie de origem vegetal usada com finalidade terapêutica é caracterizada como planta medicinal e esta é precursora de fármacos semissintéticos<sup>1</sup>. O termo “Medicamento Fitoterápico” é definido como medicamento produzido apenas com matérias-primas de origem vegetal, com conhecida eficácia, reprodutibilidade e risco, além de constância de qualidade. Não são consideradas como fitoterápico, formulações que contenham substâncias ativas isoladas de qualquer origem ou associada a substâncias vegetais<sup>2</sup>.

Esses medicamentos podem ser considerados como opção terapêutica, porém, sua utilização deve estar acompanhada de dados de segurança, comprovação de eficácia e uso racional. Portanto, a construção de um sistema que possa captar os eventos adversos relacionados a essa categoria de medicamentos torna-se necessário.

O objetivo do estudo é discutir aspectos da importância de um sistema de Farmacovigilância para medicamentos fitoterápicos e de plantas medicinais e a situação do Sistema de Vigilância no Brasil, na última década. O método para o estudo proposto tem características descritivo-exploratória e retrospectiva, com abordagem qualitativa, por meio de revisão bibliográfica de artigos relacionados à notificação de eventos adversos relacionados à ingestão de medicamento fitoterápico ou de plantas medicinais.

A revisão bibliográfica utilizou busca em base eletrônica de dados da *National Library of Medicine - National Institutes of Health (PubMed e MedLine)* e *SciELO (Scientific Eletronic Library Online)* utilizando-se como descritores em língua portuguesa: Farmacovigilância, Fitoterápicos, Plantas medicinais, Evento adverso e Interação medicamentosa e, em língua inglesa: *Pharmacovigilance, Phytotherapics, Medicinal plants, Adverse event e Medicine interactions*.

O critério de inclusão foi publicação que abordasse notificações de eventos/reações adversas relacionados à administração de medicamentos fitoterápicos ou de plantas medicinais.

## CONTEXTUALIZAÇÃO DO USO DE FITOTERÁPICOS E PLANTAS MEDICINAIS

Atualmente, tem sido observado um interesse no emprego de fontes naturais, principalmente de origem vegetal no uso terapêutico, o que representou, nos anos 1990, um aumento considerável na utilização de fitoterápicos, o que caracteriza um mercado promissor para o Brasil, por possuir uma grande biodiversidade. Contudo, o país ainda não possui uma área de pesquisa e desenvolvimento significativa em nível internacional, o que traz uma carência no registro de produtos de origem vegetal. Logo, a medicina tradicional deve ser adicionada aos programas da atenção primária à saúde<sup>3</sup>.

A revalorização das plantas consideradas medicinais ocorreu mesmo com a evidência dos medicamentos alopáticos após a expansão industrial, e é a forma de tratamento de enfermidades em muitos países<sup>4</sup>.

Alguns fatores colaboraram para a intensificação do uso de produtos de origem natural como a influência da mídia para o consumo de produtos com essa característica, a fácil obtenção em farmácias e lojas especializadas e a valorização do uso popular e tradicional<sup>5</sup>. Para o Brasil, são fontes viáveis e imediatas de medicamentos, e fornecem subsídios para o desenvolvimento de indústrias farmacêuticas regionais, que valorizariam a flora nacional<sup>6</sup>.

Nos Estados Unidos, o aumento do uso de medicamentos fitoterápicos está relacionado à prevenção de doenças crônicas, promoção do bem-estar e aumento da expectativa de vida, sendo os idosos o grupo que mais aderiu à prática. As plantas mais usadas para obter esses benefícios são: erva de São João (*Hypericum perforatum*), *Ginkgo biloba*, *Echinacea purpurea*, alho (*Allium sativum*) e gengibre (*Zingiber officinale*). Devido a esse fato, o conhecimento do médico sobre o uso feito pelo paciente nos tratamentos alternativos é importante para a prescrição de outros medicamentos, considerando as possíveis interações<sup>7</sup>.

Recentemente, os olhares estão voltados a um universo maior devido à possibilidade de desenvolverem intoxicações aos homens e animais. O conhecimento dessas características mostrou-se como ferramenta imprescindível na prevenção de reações adversas<sup>8</sup>. A característica tóxica de várias plantas ocorre devido à presença de certas substâncias que comprometem a atividade de órgãos e sistemas do organismo. Este fato altera a confiança existente de que são produtos seguros e incorpora a importância de cuidado na sua utilização<sup>9</sup>.

A toxicidade das plantas medicinais é um tema relacionado à saúde pública, devido aos riscos potenciais que podem acarretar, como: reação adversa, superdosagem ou ineficácia terapêutica, originados pelos constituintes das plantas, interações medicamentosas e com alimentos, identificação incorreta da espécie vegetal, erro na avaliação da condição da doença e do paciente, incluindo gênero, idade e características genéticas<sup>9</sup>. Outros fatores que podem comprometer o tratamento são desvios envolvendo a qualidade dos produtos de origem vegetal, adulterações com substâncias químicas como corticóides, antidepressivos e anorexígenos, contaminações por metais pesados e micro-organismos bem como os desvios de uso realizados pela população leiga<sup>10</sup>. O potencial de uma planta para causar reações adversas envolve, além das interações e da dosagem administrada, a idade, a genética e outras doenças e comorbidades inerentes ao paciente<sup>11</sup>.

Em pesquisa realizada com mulheres do Reino Unido (UK), ficou demonstrado que a maioria das pessoas não informa na consulta médica sobre a utilização de medicamentos fitoterápicos e/ou plantas medicinais, pois elas não acreditam que exista relevância em comunicar ao médico este fato, uma vez que não foram questionadas a respeito do assunto e, também, desconheciam a possibilidade de que causassem efeitos indesejados, devido a interações com medicamentos alopáticos utilizados. O resultado do estudo reforça a necessidade de estabelecer uma comunicação entre os profissionais da saúde e os pacientes que subsidie a notificação, ferramenta que possibilita o uso seguro de terapia



à base de plantas medicinais<sup>12</sup>. Outro estudo reafirmou a importância desses profissionais em perceber que plantas medicinais devem ser tratadas como medicamento<sup>13</sup> até porque são, em sua essência, medicamentos de origem vegetal.

Em pesquisa realizada com 267 americanos, foi questionado o uso de produtos naturais e suplementos alimentares, sendo que aproximadamente 54 indivíduos apresentavam idade superior a 65 anos. Os autores descrevem que 66% do total dos entrevistados (aproximadamente 176 indivíduos) acreditavam que esses produtos não causariam efeitos indesejados por serem regularizados pela agência norte-americana *Food and Drug Administration (FDA)*<sup>14</sup>.

Em outro estudo envolvendo idosos acima de 65 anos (195 pacientes) com a administração de medicamentos fitoterápicos e medicamentos de terapias convencionais, ficou demonstrado que aproximadamente 32% dos pacientes (aproximadamente 62 indivíduos) corriam risco de interação fármaco *versus* droga vegetal, principalmente entre *Ginkgo biloba* e o ácido acetilsalicílico (salientando-se que são dois medicamentos muito utilizados pelos idosos)<sup>15</sup>.

Essas interações são fundamentadas nos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, da mesma forma que acontece nos medicamentos sintéticos ou semissintéticos. Os efeitos ocorrem principalmente pela interferência na primeira fase da metabolização dos fármacos, envolvendo o citocromo CYP450 e comprometimento das funções renal e hepática. Normalmente, a comprovação de uma interação envolvendo planta e droga necessita de pesquisas específicas a seu respeito e, portanto, os profissionais da saúde precisam estar preparados para orientar quanto a possíveis interações<sup>16</sup>.

Os medicamentos fitoterápicos podem potencializar ou reduzir as ações terapêuticas das drogas sintéticas. Relatos prováveis dessa influência incluem: hemorragia causada pelo uso concomitante de varfarina e *Ginkgo biloba* ou alho (*Allium sativum*); síndrome serotoninérgica leve, devido o uso de erva de São João (*Hypericum perforatum*) com antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina; redução da biodisponibilidade da digoxina, teofilina, ciclosporina e femprocumom quando esses fármacos são combinados com erva de São João (*Hypericum perforatum*); indução de mania em usuários que combinaram antidepressivos e *Panax ginseng*; exacerbação de efeitos extrapiramidais com neurolépticos e noz de betel (*Areca catechu*), risco aumentado de hipertensão com a combinação de antidepressivos tricíclicos e ioimbina (*Pausinystalia yohimbe*); ampliação dos efeitos dos corticosteróides devido ao uso com alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*); queda das concentrações plasmáticas de prednisolona administrado com *xaio chai hu tang (sho-Salko-a)*, e redução dos níveis de fenitoína quando combinado com o xarope *shankhapushpi*<sup>17</sup>.

Outro estudo demonstrou reações adversas relacionadas ao uso de *Bajjalian* com manifestações de náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, trombocitopenia, leucopenia, testes de função hepática com resultados anormais, ataxia sensorial, consciência alterada e formigamento periférico persistente após administrações<sup>18</sup>.

A entrecasca do cajueiro (*Anacardium occidentale*) tem indicação terapêutica para diarreia não infecciosa por meio de decocção, contudo, o vegetal não deve ser utilizado por tempo maior que o recomendado, além de ser contraindicado o uso com anti-coagulantes, corticoides e anti-inflamatórios<sup>19</sup>.

De uso muito comum na cultura popular, o consumo de chá de boldo (*Plectranthus barbatus*) não é recomendável a gestante sem orientação médica até o primeiro trimestre e, também, no uso crônico em decorrência de riscos de malformação e toxicidade ao fígado. Outro chá que deve ser proibido o uso em grávidas é o de carqueja (*Baccharis trimera*), devido a estudos terem comprovado seu uso com a manifestação de aborto<sup>20</sup>.

Atualmente, um grande problema é a comercialização de produtos por meio da internet. Em relato de caso, que ocorreu na Alemanha, houve a adulteração envolvendo a erva chinesa “*Dai Dai Hua Lida Jiao Nang*” com a introdução do fármaco sibutramina. A usuária comprou o produto via Internet e após dois dias de uso sentiu forte dor de cabeça, vertigens e sensação de dormência. Após testes, identificou-se presença de sibutramina duas vezes maior que o limite superior autorizado no país<sup>21</sup>.

A automedicação é bastante comum com plantas medicinais, contudo é uma prática perigosa, principalmente, quando substitui o fármaco convencional em tratamentos em longo prazo, no qual a administração, muitas vezes, deve continuar mesmo com o desaparecimento dos sintomas. Uma prática frequente é os usuários substituírem os medicamentos prescritos devido ao preço ou por acreditarem que os medicamentos alopáticos não apresentam o efeito desejado<sup>22</sup>.

Portanto, as plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos apenas serão benéficos à saúde humana quando usados de forma correta, por meio de um controle de qualidade efetivo e com a padronização das substâncias ativas, além da orientação realizada por um profissional da saúde<sup>23</sup>.

Contudo, a maior parte das plantas medicinais não foi submetida aos testes de fase clínica, o que compromete a comprovação da eficácia e a garantia de segurança de uso. A falta de métodos coerentes, um grupo placebo, voluntários saudáveis, padronização, informações referentes às interações entre fármacos sintéticos e plantas, interferem nos ensaios clínicos e, consequentemente, na existência de resultados específicos e úteis para estes produtos<sup>24</sup>. Estabilidade, padronização e controle de qualidade de medicamentos à base de plantas são viáveis, mas de difícil realização<sup>25</sup>.

Outro aspecto que merece ser ressaltado é a falta de informações referentes à segurança de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais sobre os metabólitos ativos, a farmacocinética, a ação terapêutica, os dados toxicológicos, as reações adversas, a frequência e as consequências em longo prazo, a influência do álcool, as interações com drogas e alimentos, os usos pediátrico e geriátrico, além de utilização na gestante e durante a lactação, em presença de patologias hepáticas e renais, os genes diferenciados, as contraindicações e as instruções



de uso. Saliente-se que a maioria dos medicamentos complementares não possui evidências e, conseqüentemente, estudos randomizados que comprovem a eficácia, demonstrando que pesquisas mais específicas e uma vigilância para estes produtos são importantes<sup>26</sup>.

A farmacovigilância é a ciência relacionada às ações de detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos. Envolve melhorar a qualidade de vida do paciente, por meio da atenção, segurança no uso de medicamento, intervenções médicas, avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, incentivar uso racional, além de uso custo-efetividade<sup>27</sup>. Portanto, este segmento deve tomar proporções mais abrangentes para a captação de informações referentes aos produtos que contenham matérias-primas de origem vegetal, bem como intensificar a divulgação sobre os eventos adversos que poderão estar presentes colaborando, assim, para a disponibilização de um sistema robusto de fitovigilância.

## PRINCIPAIS AÇÕES LEGAIS NO SETOR REGULATÓRIO

Em décadas passadas, as ações da farmacovigilância envolviam apenas medicamentos convencionais, o que não incluía alternativas terapêuticas. Então, no ano de 2003, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs a inclusão de plantas medicinais, produtos do sangue e biológicos, dispositivos medicinais e vacinas ao Sistema Internacional de Farmacovigilância no documento “*Orientações sobre Monitorização e Farmacovigilância de Plantas Medicinais*”<sup>28</sup>.

Os métodos da fitovigilância são semelhantes aos da farmacovigilância e, portanto, envolvem notificações espontâneas de eventos adversas, monitorização de pacientes e estudos analíticos<sup>10</sup>. Contudo, aplicá-los se constitui um desafio, visto que os medicamentos fitoterápicos possuem determinados fatores que os alopáticos não têm. Porém, não existe um padrão de ações universais e a regulamentação é adotada de maneiras diferentes em cada país<sup>25</sup>, em razão das diversidades socioeconômicas e culturais, mas devem sempre garantir a segurança e qualidade dos medicamentos fitoterápicos<sup>29</sup>.

A União Europeia criou uma regulamentação referente às plantas medicinais que incluía a obrigatoriedade dos produtos possuírem informações de segurança. Contudo a lei não abrange ervas que não são consideradas medicamentos e as compras realizadas na internet em sites fora do território europeu constituem um problema para que seja realizada a devida fiscalização. Por meio de estudo realizado, evidenciou-se, também que 75% (51 unidades) dos produtos avaliados de um total de 68 não possuíam registro na autoridade sanitária. Os resultados obtidos ressaltaram a importância dos usuários possuírem acesso a informações sobre os produtos naturais, para que possam conhecer os potenciais riscos, saber como e onde comprar e, assim, tomarem a decisão da utilização<sup>30</sup>.

No Reino Unido, o Comitê de Segurança de Medicamentos da Agência controla a segurança, principalmente, por meio da captação de eventos adversos pelo esquema da “ficha amarela”.

Há ações envolvendo farmacêuticos e jornalistas para estimular notificações de suspeitas de efeitos colaterais, contudo a quantidade recebida pelo Comitê foi pequena<sup>26</sup>.

Na China, o aumento da comercialização de fitoterápicos trouxe a conscientização de que é necessário planejar ações envolvendo a avaliação da eficácia e a toxicidade, com o objetivo de expandir as opções terapêuticas e preventivas por meio da medicina chinesa tradicional<sup>31</sup>.

No Brasil, a avaliação de segurança de fitoterápicos e plantas medicinais está no começo. Segundo a Lei nº 6360 de 1976 na qual todos os medicamentos ficam sujeitos a controle e fiscalização<sup>32</sup>, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamenta os fitoterápicos e plantas medicinais no país e promove ações a fim de garantir a segurança e acesso dos produtos e serviços<sup>33</sup>.

A segurança e a eficácia terapêutica dos produtos fitoterápicos no país devem ser comprovadas por meio de pesquisas científicas que contenham dados farmacológicos, a indicação, as contraindicações, as restrições de uso, as reações adversas e a toxicologia, conforme exigências contidas na Resolução 1/88 do Conselho Nacional de Saúde<sup>34</sup> e na Portaria n.º 6 SVS/MS, de 31 de janeiro de 1995. Além disso, os produtos que já são comercializados precisam ter seus registros revalidados, para que possam atender aos critérios estabelecidos nas regulamentações citadas. A Portaria anteriormente citada fornece ainda informações referentes à isenção de registro, concedida após cadastro e avaliação do Ministério da Saúde, quanto à similaridade, que será confirmada após testes de bioequivalência ou testes *in vitro*, levando em consideração a biodisponibilidade do produto. Também dispõe sobre embalagem, rótulo e bula destes medicamentos e que devem conter os seguintes itens: apontar que se trata de um produto fitoterápico, indicar a nomenclatura botânica oficial, a parte utilizada da planta, não estimular a automedicação, conter número de lote e datas de fabricação e validade, dados do fabricante e concentração do princípio ativo<sup>35</sup>.

A 10ª Conferência Nacional de Saúde recomendou a inclusão das Práticas Alternativas no Sistema Único de Saúde (SUS) e, a partir de então, essas várias ações foram tomadas, culminando na criação e aprovação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), regulamentada por meio do Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, que garantiu a utilização de fitoterápicos e plantas medicinais pela população brasileira com qualidade, eficácia, segurança e seu uso de forma racional. Assim sendo, busca aumentar as alternativas terapêuticas, promover o uso sustentável da biodiversidade nacional, desenvolver pesquisas, tecnologia e inovações na área<sup>36</sup>.

A PNPMF foi estendida com a criação do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e do Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos o qual é responsável por monitorar e avaliar o Programa<sup>37</sup>.

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 14/10 revogou a RDC nº 48/04 ao dispor os requisitos mínimos para o registro e renovação de medicamentos fitoterápicos. Informa que as indicações



terapêuticas, a qualidade, a segurança e a eficácia dos produtos devem ser validadas por meio de pontuação de literatura técnico-científica, estudos não clínicos (atualmente o termo pré-clínico foi substituído por não clínico) e clínicos, participação na “Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado” (publicada pela ANVISA por meio da Instrução Normativa nº 5, de 11 de dezembro de 2008) ou pela tradicionalidade de uso confirmada por estudo etnofarmacológico, documentações técnico-científicas ou outras publicações<sup>2</sup>.

Na última década, o setor regulatório publicou muitas exigências legais como a Resolução (RE) nº 90/04 que informa os processos padronizados para os estudos de toxicologia não clínica de fitoterápicos<sup>38</sup>. A RE 88/04 complementa a anterior, dispendo a bibliografia para ser utilizada nos testes clínicos<sup>39</sup>. A regulamentação de bulas para fitoterápicos foi unificada pela RDC nº 95/08<sup>40</sup>. Informações sobre forma de notificar as drogas vegetais junto à ANVISA estão contidas na RDC nº 10/10, que ressalta sobre a notificação que deverá ser feita para cada droga vegetal, e ser atualizada em caso de mudanças nos dados enviados<sup>41</sup>.

Um passo importante para a implantação de um sistema de fitovigilância foi a aprovação do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, por meio da RDC nº 60/11<sup>42</sup>. O Formulário integra a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira e a sua criação auxilia as práticas de manipulação e dispensação de fitoterápicos nos Programas de Fitoterapia do SUS, além de oficializar e padronizar as preparações. Contêm dados sobre o preparo adequado, indicação e restrições de uso de tinturas, xarope, géis, pomadas, sabonetes, cremes, bases farmacêuticas e solução conservante. As formulações presentes são baseadas na literatura científica internacional que visa informações de segurança e eficácia, com o objetivo propagar conhecimentos da biodiversidade brasileira<sup>43</sup>.

Contudo, no Brasil, ainda existe no mercado um número significativo de medicamentos fitoterápicos que está fora dos padrões determinados pelas autoridades competentes. Avaliação das bulas destes produtos demonstrou a falta de informações atualizadas e qualificadas<sup>44</sup>, dados incompletos e desrespeito à legislação<sup>45</sup>, o que evidenciou a necessidade de fiscalização mais rigorosa e impedimento de comercialização dos medicamentos fitoterápicos que não atendam as exigências<sup>46</sup>.

As bases de dados da ANVISA<sup>47</sup>, Visalegis<sup>48</sup> e Datavisa são ferramentas de grande utilidade para a farmacovigilância de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais. Fornecem informações referentes aos produtos registrados no país; a busca é feita por meio do gênero, espécie, nome comercial, princípio ativo ou nome do detentor. Legislações relacionadas no âmbito federal, estadual e municipal são encontradas no site Visalegis. O sistema Datavisa não registrou nenhum evento adverso relacionado a plantas medicinais, demonstrando que o banco de dados não é indicado para fitoterápicos<sup>49</sup>.

Pesquisa avaliou as notificações referentes a eventos adversos de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos recebidos pela ANVISA de janeiro de 1999 a março de 2009, de um total de vinte mil notificações a medicamentos. Como critério de inclusão

estabelecido para a análise, os autores consideraram 165 eventos adversos relacionados a plantas medicinais ou fitoterápicos, que fizeram parte de 77 notificações (algumas das notificações registradas apresentaram mais de um evento adverso, relatado razão pela qual, o estudo menciona 165 eventos adversos). A análise resultou em 71 casos suspeitos diretos (43%), seis casos como suspeitos indiretos (4%) e 88 relatos (53%) de mais de uma reação adversa. Por outro lado, quanto às 77 notificações registradas, o estudo evidenciou que a maioria delas é realizada por profissionais da saúde, essencialmente os farmacêuticos (cerca de 59%), seguida das notificações pelos usuários com cerca de 32%, demonstrando que a participação deste grupo é importante nas ações na farmacovigilância. Além disso, considerando as notificações (77 registradas), mais da metade (62%) foi efetuada voluntariamente, caracterizando a principal forma utilizada. Outro dado importante é que 33% dos 165 eventos notificados são de plantas medicinais não registradas, demonstrando que há dificuldade de fiscalizar o amplo mercado disponível à população. E quanto à gravidade, cerca de 20% dos eventos adversos (do total de 165) foram de relatos classificados como graves e três casos levaram a óbito<sup>49</sup>.

Com a facilidade de acesso à informação, é possível a verificação das reações adversas além das possíveis interações desejáveis ou indesejáveis que poderão estar vinculadas à administração de produtos elaborados com matéria-prima vegetal considerando, também, para tanto, o uso de medicamentos alopáticos de uso contínuo ou não. As inúmeras bases de dados disponíveis facilitam as buscas de informação baseada em evidências científicas (*Micromedex, Uptodate, Lilacs, EMBASE, PubMed, Cochrane Library, MedLine*, entre outras).

Atualmente, nota-se uma preocupação na divulgação de eventos adversos provenientes destes produtos com a publicação de trabalhos científicos que abordam diferentes aspectos visando à segurança do paciente<sup>50</sup>, conceito que vem sendo mundialmente discutido uma vez que o paciente é a prioridade, e não mais o medicamento.

O Brasil apresenta uma enorme biodiversidade e estudos científicos devem ser intensamente estimulados para que tenhamos maior arsenal de medicamentos contendo matéria-prima vegetal decorrente do grande benefício que poderão trazer quando comprovada sua segurança e sendo utilizados de maneira correta.

O farmacêutico pode atuar intensamente no uso racional de medicamentos ao praticar a orientação correta e disponibilizando o serviço de atenção farmacêutica e, conseqüentemente, auxiliando o usuário de medicamento/paciente a aderir ao tratamento e minimizar/impedir o aparecimento de resultados negativos decorrentes do uso de medicamento (RNM)<sup>51</sup>.

Acrescido a isto, a educação em saúde deve ser um componente essencial das políticas públicas em saúde e fazer parte das atividades dos profissionais e equipes multiprofissionais envolvidas, e somente com a ampla divulgação de conhecimento poderemos ter a conscientização da população a respeito das conseqüências do uso indevido de medicamentos (quaisquer que sejam) na manutenção/recuperação da saúde.



## CONCLUSÃO

Observou-se aumento na utilização de fitoterápicos e plantas medicinais, devido a fatores econômicos e sociais, além da influência da mídia para o consumo de produtos naturais pela valorização do uso popular e tradicional. Contudo, esses medicamentos podem causar riscos à saúde, em decorrência da prática de automedicação por apresentarem componentes tóxicos em algumas plantas, reações por uso indevido, interações com fármacos convencionais, efeitos indesejados devido aos desvios de qualidade e/ou adulterações e reações adversas, comprometendo órgãos e sistemas do organismo.

Como os eventos adversos são possíveis de acontecerem, portanto, fica evidente que é importante monitorar e, conseqüentemente, expandir as ações da Farmacovigilância a esses produtos. Os relatos relacionados a medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais seguem métodos semelhantes aos da farmacovigilância, sendo a notificação espontânea por profissionais da saúde e usuários, a principal ferramenta do sistema. Contudo, aplicar o sistema constitui-se um desafio, visto que medicamentos de origem vegetal possuem determinadas características que os fármacos convencionais não as têm.

No Brasil, várias ações referentes aos fitoterápicos foram tomadas, como: registros desses produtos com estudos de fases não clínica e clínica, instruções para padronização de bulas e notificação junto a ANVISA, uma Política Nacional que colocou os fitoterápicos e plantas medicinais como componentes do SUS.

Entretanto até 2009, das 20 mil notificações recebidas pela Agência, apenas 165 envolviam medicamento de origem vegetal. O fato pode ser explicado por poucas notificações realizadas e que efeitos colaterais não foram relacionados a fitoterápicos e plantas medicinais. Portanto, há obstáculos a serem superados para implantação de um sistema que capte problemas relacionados e, assim, proporcionar uso com segurança, eficácia.

É relevante que informações de relatos de eventos adversos sejam divulgadas mais amplamente entre os profissionais de saúde para que sejam entendidas e incorporadas à prescrição, assim como a avaliação mais detalhada dos medicamentos que são utilizados pelo paciente, incluindo o estímulo à educação em saúde da população e a orientação quanto às vias disponibilizadas e aos procedimentos para o relato de possíveis eventos adversos para uma participação mais efetiva da sociedade leiga.

A necessidade da intensificação na divulgação de notificações em relação ao uso de medicamentos fitoterápicos e/ou plantas medicinais está relacionada à segurança do usuário e ao direcionamento de que, após comprovação científica da reação provocada, a informação poderá ser introduzida na bula do medicamento. Em relação a medicamentos cujos fármacos sejam de origem sintética, a prática de notificação tem sido muito intensificada nos meios profissionais e leigos nos últimos anos; o mesmo deverá ser praticado para os medicamentos fitoterápicos e/ou plantas medicinais.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization – WHO. WHO guidelines for the assessment of herbal medicines. Genebra: World Health Organization; 1991.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
3. Niero R, Malheiros A, Bittencourt CMS, Biavatti MW, Leite SN, Cechinel Filho V. Aspectos químicos e biológicos de plantas medicinais e considerações sobre fitoterápicos. In: Bresolin TMB, Cechinel Filho V, organizadores. Ciências farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos. Itajaí: UNIVALI; 2003.
4. Turolla MSR. Avaliação dos aspectos toxicológicos dos fitoterápicos: um estudo comparativo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2004.
5. Veiga Junior VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? *Quím Nova*. 2005;28(3):519-28. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422005000300026>
6. Lapa AJ, Souccar C, Lima- Landman MTR, Godinho ROL, Nogueira TCML. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, De Melo JCP, Mentex LA, Petrovick PR, organizadores. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6ª ed. Porto Alegre: UFRGS; 2007.
7. Ness J, Sherman FT, Pan CX. Alternative medicine: what the data say about common herbal therapies. *Geriatrics*. 1999;54(10):33-8.
8. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, De Mello JCP, Mentex LA, Ros Petrovick P. Plantas tóxicas. In: Schenkel EP, Zannin M, Mentex L, Bordignon SAL, Irgang B, organizadores. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6ª ed. Porto Alegre: Editora UFRGS; 2007.
9. World Health Organization – WHO. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Genebra: World Health Organization; 2002.
10. World Health Organization – WHO. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Genebra: World Health Organization; 2004.
11. De Smet PA. Health risks of herbal remedies. *Drug Saf*. 1995;13(2):81-93. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-199513020-00003>
12. Vickers AK, Jolly KB, Greenfield SM. Herbal medicine: women's views, knowledge and interaction with doctors: a qualitative study. *BMC Complement Altern Med*. 2006;6:40. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-6-40>



13. Heckler APM, Dall'Agnol RSA, Heineck I, Rates SMK. Estudo exploratório sobre a dispensação de fitoterápicos e plantas medicinais em Porto Alegre/RS. *Acta Farm Bonaerense*. 2004;24(2):277-83.
14. Marinac JS, Buchinger CL, Godfrey LA, Wooten JM, Sun C, Willsie SK. Herbal products and dietary supplements: a survey of use, attitudes, and knowledge among older adults. *J Am Osteopath Assoc*. 2007;107(1):13-23.
15. Dergal JM, Gold JL, Laxer DA, Lee MS, Binns MA, Lanctôt KL et al. Potential interactions between herbal medicines and conventional drug therapies used by older adults attending a memory clinic. *Drugs Aging*. 2002;19(11):879-86. <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200219110-00005>
16. Scott GN, Elmer GW. Update on natural product-drug interactions. *Am J Syst Pharm*. 2002;59(4):339-47.
17. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000;355(9198):134-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)06457-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06457-0)
18. Kao WF, Hung DZ, Tsai WJ, Lin KP, Deng JF. Podophyllotoxin intoxication: toxic effect of Bajiaolian in herbal therapeutics. *Hum Exp Toxicol*. 1992;11(6):480-7. <http://dx.doi.org/10.1177/096032719201100607>
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. mar 2010.
20. Ruiz ALTG, Taffarello D, Souza VHS, Carvalho JE. Farmacologia e toxicologia de *Peumus boldus* e *Baccharis genistelloides*. *Rev Bras Farmacogn*. 2008;18(2):295-300. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2008000200025>
21. Jung J, Hermanns-Clausen M, Weinmann W. Anorectic sibutramine detected in a Chinese herbal drug for weight loss. *Forensic Sci Int*. 2006;161(2-3):221-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2006.02.052>
22. Veiga Junior VF. 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*. 2008;18(2):308-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2008000200027>
23. World Health Organization – WHO. Guidelines for the appropriate use of herbal medicines. Genebra: World Health Organization; 1998.
24. Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(6):515-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.074>
25. Sahoo N, Manchikanti P, Dey S. Herbal drugs: standards and regulation. *Fitoterapia*. 2010;81(6):462-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2010.02.001>
26. Barnes J. Pharmacovigilance of herbal medicines. *Drug Saf*. 2003;26(12):829-51. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200326120-00001>
27. Organização Mundial da Saúde – OMS. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da farmacovigilância: Monitorização de segurança de medicamentos. Brasília, DF: Organização Pan-Americana de Saúde; 2005.
28. Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf*. 1999;21(6):429-47. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-199921060-00001>
29. World Health Organization – WHO. Regulatory situation of herbal medicines- a worldwide review. Genebra: World Health Organization; 1998.
30. Raynor DK, Dickinson R, Knapp P, Longo AF, Nicolson DJ. Buyer beware? Does the information provided with herbal products available over the counter enable safe use? *BMC Med*. 2011;9:94. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-94>
31. Wanga Z-G, Ren J. Current status and future direction of chinese herbal medicine. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23(8):347-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-6147\(02\)02051-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-6147(02)02051-5)
32. BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 24 set 1976.
33. BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 27 jan 1999.
34. Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 001, de 13 de junho de 1988. Aprova as normas de pesquisa em saúde. Brasília, DF; 1988.
35. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 6, de 31 de janeiro de 1995. Institui e normatiza o registro de produtos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*. 1995.
36. Ministério da Saúde (BR). Decreto nº 5813, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências *Diário Oficial da União*. 26 jun 2006.
37. Ministério da Saúde (BR). Portaria Interministerial nº 2.960, de 9 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. *Diário Oficial da União*. 10 dez 2008.
38. Ministério da Saúde (BR). Resolução nº 90, de 16 de março de 2004. Determina a publicação do guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos. *Diário Oficial da União*. 18 mar 2004.
39. Ministério da Saúde (BR). Resolução nº 88, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre a lista de referência bibliográfica para avaliação da segurança e eficácia de fitoterápicos. *Diário Oficial da União*. 18 mar 2004.
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 95, de 11 de dezembro de 2008. Regulamenta o texto de bula de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial da União*. 2008.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 2010.



42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 60, de 10 de novembro de 2011. Aprova o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, primeira edição e dá outras providências. Diário Oficial da União. 2011.
43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Formulário de fitoterápicos da farmacopeia brasileira. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011.
44. Silva GG. Estudo da qualidade da informação constante nas bulas dos principais medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
45. Bello CM, Montanha JA, Schenkel EP. Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil. Rev Bras Farmacogn. 2002;12(2):75-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2002000200004>
46. Maia JQ, Calou IBF, Gonçalves DO, Bezerra SB, Olinda TM. Análise de bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em municípios do interior do Ceará, Brasil. Rev Bras Farm. 2002;93(1):22-6.
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos - medicamentos [base de dados]. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2012.
48. Ministério da Saúde. Saúde Legis - Sistema de Legislação da Saúde. Pesquisa de normas [base de dados]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012.
49. Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Rev Bras Farmacogn. 2010;20(6):992-1000. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000031>
50. Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014.
51. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 546, de 21 de julho de 2011. Dispõe sobre a indicação farmacêutica de plantas medicinais e fitoterápicos isentos de prescrição e o seu registro. Diário Oficial da União. 21 jul 2011.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.  
Para ver uma cópia desta licença, visite [http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR).