

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

O USO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS EM USUÁRIOS DE VARFARINA NO MUNICÍPIO DE IJUÍ/RS¹

Camile Lorenz², Daiane Klein³, Christiane Colet⁴, Tania Alves Amador⁵, Isabela Heineck⁶.

¹ Estudo vinculado à pesquisa da UFRGS intitulada “USO DE VARFARINA EM NÍVEL AMBULATORIAL - UMA COORTE DE PACIENTES DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE”

² Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí; camilelorenz@gmail.com

³ Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí; daianeleticia.klein@gmail.com

⁴ Professora Mestre do Departamento de Ciências da Vida da UNIJUÍ, christiane.colet@unijui.edu.br

⁵ Professora Doutora do Departamento de Produção de Medicamentos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, taniaalvesa@gmail.com

⁶ Professora Doutora do Departamento de Produção de Medicamentos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, isabelah@ufrgs.com.br

INTRODUÇÃO

A varfarina é um fármaco anticoagulante utilizado na prevenção ou tratamento de trombose aguda de veias profundas ou de embolia pulmonar. Além disso, é um fármaco utilizado na prevenção de tromboembolismo venoso, durante algumas cirurgias, e na profilaxia de infarto agudo do miocárdio, válvulas cardíacas prostéticas e fibrilação atrial crônica (CLARK et al., 2013). Por ser um medicamento eficaz e utilizado para várias finalidades, também é mais suscetível a interações medicamentosas, com outros medicamentos, com alimentos e com plantas de aplicação medicinal (LIMA, 2008). Essas interações são perigosas e estão relacionadas ao aumento do seu efeito anticoagulante ou a inibição da sua ação, visto que a varfarina apresenta uma estreita janela terapêutica e uma grande variabilidade de resposta farmacológica (ANSELL et al., 2004).

As plantas sempre foram muito empregadas para fins terapêuticos e segundo a Organização Mundial de Saúde, 80% da população mundial utiliza plantas medicinais ou preparações destas. Na atenção primária à saúde, seu uso se justifica pelo baixo valor econômico e a grande variedade de espécies vegetais disponíveis na flora que podem ser usadas com finalidade curativa e preventiva (SOUZA et al., 2010; MACHADO, 2009). No entanto, o uso popular ou mesmo tradicional não é suficiente para validar eticamente as plantas medicinais e fitoterápicos como opções eficazes e seguras, pois podem provocar efeitos negativos à saúde já que inúmeras interações medicamentosas podem ocorrer podendo ocasionar sérios danos ao usuário comprometendo a recuperação da saúde (BRASIL, 2008).

A varfarina é um medicamento cujo protótipo é extraído da planta trevo-de-cheiro (*Melilotus officinalis*), e existem várias outras plantas que apresentam como metabólito secundário as cumarinas (KATZUNG, 2003), sendo que estas inibem ou ativam inúmeras enzimas, e quando administradas com anticoagulantes, aumentam o risco de sangramentos (OLIVEIRA et al., 2004). Essa interação ocorre devido à constituição muito complexa das plantas e dos fitoterápicos ou seja,

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

com muitos compostos químicos que são responsáveis pelas interações com efeito aditivo, antagonístico ou sinérgico (SIMÕES, 2008).

Em relação às plantas que interagem especificamente com a varfarina pode-se destacar a *Matricaria recutita* (camomila) que quando utilizada concomitantemente com a varfarina, aumenta o risco de sangramento, devido à presença de um constituinte cumarínico da planta (NICOLETTI et al., 2010). Já o uso de *Peumus boldus* (boldo) com varfarina potencializa o efeito anticoagulante do medicamento (OLIVEIRA et al., 2004; NICOLETTI et al., 2010). O *Allium sativum* (alho) quando utilizado em pacientes anticoagulados, como a varfarina, aumenta o tempo de sangramento. Bem como o uso de *Mentha spicata* (hortelã) inibe as isoenzimas da CYP aumentando o risco de hemorragia (NUTESCU et al., 2011). Por outro lado, o uso de *Camellia sinensis* (chá verde) aumenta o risco de tromboembolia (GE et al., 2014). Já o guaco (*Mikania glomerata*) é rico em cumarinas e por isso, interage com anticoagulantes orais podendo provocar acidentes hemorrágicos, pelo antagonismo à vitamina K (FREITAS, 2006).

Diante do exposto, a efetividade no tratamento com anticoagulante oral, principalmente com a varfarina, está relacionada ao uso adequado de plantas medicinais e fitoterápicos. Assim, este estudo tem por objetivo avaliar a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em usuários de varfarina no município de Ijuí/RS.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo quantitativo, transversal e descritivo com todos os usuários de varfarina do sistema público no município de Ijuí/RS. Participaram do estudo todos aqueles que retiraram o medicamento na Secretaria Municipal de Saúde (SMS) do município. A coleta de dados foi realizada por acadêmicos do curso de farmácia da Unijuí, previamente treinados, nos meses de abril e maio de 2014. Este estudo está vinculado à pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul intitulada “USO DE VARFARINA EM NÍVEL AMBULATORIAL - UMA COORTE DE PACIENTES DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE”, com número de parecer 336.259/2013 e aprovado no edital PPSUS/FAPERGS 002/2013.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra constituiu-se de 69 usuários. Dentre estes, 55,07% eram do sexo feminino. A maioria, 72,46% faz uso de chás, sendo a utilização para tratamentos de doenças a mais citada entre eles (38,57%).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2003) planta medicinal é aquela que, nativa ou cultivada, é utilizada com fins medicinais e tem sua ação farmacológica devido à presença de princípios ativos conhecidos, fornecendo eventualmente matéria-prima para a indústria farmacêutica (RIZZINI et al., 1995). Já fitoterápico é todo medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais e é caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade (ANVISA, 2004).

Entre as plantas medicinais e os fitoterápicos citados, o *Allium sativum* (alho) teve maior destaque entre os entrevistados (28,57%), sendo utilizado principalmente como alimento (18,57%)

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

cotidianamente nas principais refeições (15,71%). O alho possui uma composição complexa de constituintes ativos com efeitos benéficos para a saúde (OOMEN et al., 2004), por isso, é utilizado no tratamento e prevenção de doenças, visto que apresenta propriedades farmacológicas capazes de atuar a nível digestivo/intestinal, renal, respiratório, tratamento de diabetes, hipertensão arterial, dislipidemias, aterosclerose (TSAI et al., 2012) e ainda doenças cardiovasculares (RIVLIN, 2001). O uso de alho e varfarina pode provocar complicações hemorrágicas (NUTESCU et al., 2011), já que os compostos sulfurados do alho apresentam atividade antitrombótica e fibrinolítica in vitro, in vivo (FUKAO et al., 2007) e em humanos (BORDIA et al., 1998). Por isso, o consumo de alho em pacientes usuários crônicos de varfarina não é aconselhado (SAW et al., 2006). Em contrapartida, estudo realizado por Mohammed et al. (2008), testou o efeito do uso concomitante de varfarina e alho em 12 pacientes anticoagulados do sexo masculino e demonstrou que a concentração plasmática da varfarina bem como a ação anticoagulante mantiveram-se inalteráveis.

Outra planta muito citada entre os entrevistados foi a Matricaria recutita (21,43%), conhecida popularmente como camomila ou maçanilha. Esta apresenta indicação de uso interno como antiespasmódico, ansiolítico e sedativo leve e o modo de preparo se define pela infusão na proporção de 6-9g da planta/100 ml de água (BRASIL, 2011), e a maioria dos entrevistados utiliza a planta na forma de chás e destes, 7,14% utilizam às vezes. Segundo Nicoletti (2007), a camomila quando administrada em pacientes anticoagulados por varfarina, apresentam risco de sangramento, já que a planta apresenta constituintes cumarínicos que interagem com o medicamento (NICOLETTI, 2010), e ainda, estudos em animais revelam que a camomila interfere no sistema hepático do citocromo P450, ou seja, o mesmo mecanismo que processa a varfarina, logo, a inibição do citocromo P450 potencializa o risco de sangramento.

O *Peumus boldus* (boldo) também foi citado pelos entrevistados (12,86%), sendo este utilizado principalmente para o tratamento do estômago e fígado, de acordo com os pacientes. Segundo o Formulário de Fitoterápicos (2010) o boldo é indicado para dispepsia e como colagogo e colerético (BRASIL, 2010). A utilização de boldo durante o tratamento com varfarina aumenta o risco de sangramento, pois o boldo contém constituintes cumarínicos que interferem diretamente na ação anticoagulante (VIEIRA, 2008). Já Nicotetti et al (2010), afirma que a boldina presente nesta planta causa inibição da agregação plaquetária decorrente da não formação do tromboxano A₂, logo, pacientes que estão sob terapia de anticoagulantes não devem ingerir concomitantemente o boldo pela ação aditiva à função antiplaquetária de anticoagulantes (BASILA et al., 2005).

Os pacientes entrevistados que fazem uso de varfarina relataram ainda o consumo de *Camellia sinensis* (chá verde) (8,57%) para as diferentes finalidades como coadjuvante na digestão (1,43%), para o emagrecimento (1,43%) e como bebida esporádica (2,86%). O chá produzido a partir das folhas desta planta, segundo Rietveld et al. (2003), é a bebida não alcoólica mais consumida no mundo, depois da água. A medicina tradicional chinesa recomenda o consumo do chá, pois o considera uma bebida benéfica à saúde, devido as suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-hipertensivas, antidiabéticas e antimutagênicas (BASU et al., 2007). Salgado (2009) salienta que os flavonoides presentes no chá possuem ação favorável sobre o risco cardiovascular. Entretanto, Ge et al. (2014) salienta que a utilização do anticoagulante oral e chá verde pode aumentar o risco de tromboembolia, justamente porque o chá possui na sua composição uma grande quantidade de vitamina K que atua como antagonista da varfarina, e desse modo,

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

diminui os valores de INR como demonstra o mesmo estudo, no qual um paciente que fez uso de varfarina e chá verde e teve alteração no seu INR de 3.79 para 1,37.

Outra planta citada que tem interferência significativa no tratamento com anticoagulante oral é a *Mikania glomerata* (guaco). Esta foi citada por um entrevistado (1,43%), no entanto, o uso concomitante desta planta com varfarina interfere na eficácia da terapêutica e traz risco ao paciente, visto que o guaco apresenta cumarinas na sua composição e por isso, interage com anticoagulantes orais podendo desenvolver acidentes hemorrágicos, pelo antagonismo à vitamina K (FREITAS, 2006). Além disso, a planta *Mentha spicata* (hortelã), também citada por um entrevistado, diminui o efeito do medicamento aumentando o risco de hemorragia, pelo fato de inibir as isoenzimas CYP1A2, 2C9, 2C19 e 3A4, responsáveis pelo processo de metabolização da varfarina (NUTESCO et al., 2011).

CONCLUSÃO

Podemos concluir que a maioria dos pacientes que utilizam o anticoagulante varfarina também fazem uso de plantas medicinais e fitoterápicos, sendo o *Allium sativum* (alho) o mais utilizado, seguido de *Matricaria recutita* (camomila) e *Peumus boldus* (boldo). No entanto, o uso indiscriminado e inadequado pode agravar a terapêutica visto que a varfarina interage com estes fitoterápicos alterando a ação destes no organismo. Desta forma, evidencia-se uma população suscetível a riscos que necessita de informações e educação farmacêutica para buscar o uso racional e seguro da varfarina com as plantas medicinais e fitoterápicos.

REFERÊNCIAS

- ANSELL, J et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, v. 126, p. 204S-33S, 2004.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. 2004. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10230&word=>, acessado em: 21 de junho de 2006
- BASU, A et al. Mechanisms and effects of green tea on cardiovascular health. *Nutr Rev*, v. 65, p. 361-5, 2007.
- BASILA, D et al. Effects of dietary supplements on coagulations and platelet function. *Thromb Res*, v. 117, p. 49-53, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instruções Normativas n. 5, de 11 de dezembro de 2008. Determina a publicação da lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br>. Acesso em 02 Nov 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Plantas Medicinais e Fitoterápicos. 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=24394. Acesso em 02 Nov 2015.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos: Farmacopeia Brasileira. 1 ed. Brasília: Anvisa, 2011.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

BORDIA, A et al. Effect of garlic (*Allium sativum*) on blood lipids, blood sugar, fibrinogen and fibrinolytic in patients with coronary artery disease. *Prostag Leukotr Essent Fatty Acid*, v. 58, p. 257-63, 1998.

CLARK, M.A et al. *Farmacologia Ilustrada: Fármaco Ansiolíticos e Hipnóticos*. 5ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

FREITAS, T.P. Avaliação dos efeitos de *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schutz Bip. Ex Baker (Asteraceae) no processo inflamatório induzido pela exposição aguda ao carvão mineral (dissertação). Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina. 2006.

FUKAO, H et al. T. Antithrombotic effects of odorless garlic powder both in vitro and in vivo. *Biosci Biotechnol Biochem*, v. 71, p. 84-90, 2007.

GE, B et al. Update on the clinical evidence herb-warfarin interactions. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicina*, 2014.

KATZUNG, B.G. *Farmacologia básica e clínica*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

LIMA, N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Rev Portuguesa de Clínica Geral*, n. 24, v. 4, p. 75-82, 2008.

MACHADO, L.H.B. As representações entremeadas no comércio de plantas medicinais em Goiânia/GO: uma reflexão geográfica. *Sociedade e Natureza*, v. 21, n.1, p. 159-172; 2009.

MOHAMMED, A.M.I et al. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in health subjects. *Br J Pharmacol*, v. 154, p. 1691-1700, 2008.

NICOLETTI, M.A et al. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma*, v. 19, n. 1/2, 2007.

NICOLETTI, M.A et al. Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. *Rev Saúde*, v. 4, n. 1, p. 25-39, 2010.

NUTESCU, E et al. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: na update. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, n. 31, p. 326-343, 2011.

OLIVEIRA A.E et al. Interações Farmacocinéticas entre as Plantas Mediciniais *Hypericum perforatum*, *Gingko biloba* e *Panax Ginseng* e fármacos tradicionais. *Rev Acta. Farm. Bonaerense*, n. 23, v. 4, p. 567-78, 2004.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales. Ginebra:OMS, 2003.

OOMEN, S et al. Allicin (from garlic) induced caspase-mediated apoptosis in cancer cells. *European Journal of Pharmacology*, v. 485, p. 97-103, 2004.

RIETVELD, A et al. Antioxidant effects of tea: evidence from human clinical trials. *J Nutr*, v. 133, p. 3275-84, 2003.

RIVLIN, R.S. Historical perspective on the use of garlic. *J Nutr*, v. 131, p. 951-954, 2001.

SALGADO, J.M. *Guia dos funcionários: quando a alimentação é o melhor remédio*. São Paulo: Ediouro, 2009.

SAW, J.T et al. Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complement Ther Clin Pract*, v. 12, 2006.

SIMÕES, R.C.F. Estudo do uso de plantas medicinais e/ou produtos a base de plantas medicinais como tratamento. (Dissertação) 2008. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXIV Seminário de Iniciação Científica

SOUZA, F.S et al. Produtos fitoterápicos e a necessidade de um controle de microbiológico. Rev Eletrônica de Ciências, v. 3, n. 2, p.22-30, 2010.

TSAI, C et al. Garlic: Health benefits and actions. Biomedicine, v. 2, p. 17-29, 2012.

VIEIRA, R.C.F. Estudo do uso de plantas medicinais e/ou produtos à base de plantas medicinais como tratamento complementar, por pacientes atendidos no centro de pesquisas oncológicas – CEPON/SC. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Santa Catarina, 2008.