

Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 2. Medicamentos Fitoterápicos elaborados com Alcachofra, Castanha-da-Índia, Ginseng e Maracujá

Rodrigo Fernandes ALEXANDRE, Fernanda Nath GARCIA & Cláudia Maria Oliveira SIMÕES*

*Laboratório de Farmacognosia, Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina,
CEP 88040-900, Florianópolis, Santa Catarina-SC, BRASIL.*

RESUMO. O uso da fitoterapia tem aumentado consideravelmente. Muitas vezes, estudos não científicos e a experiência popular são valorizados em preferência aos ensaios clínicos, que servem como suporte para as informações sobre indicações de uso, eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos. A fitoterapia baseada em evidências permite uma avaliação crítica do seu emprego, maximizando seus benefícios e minimizando seus riscos. Através dessa ferramenta, verificou-se que as evidências disponíveis, até o momento, são fracas para justificar o uso da alcachofra no tratamento da hipercolesterolemia e que a castanha-da-índia é uma alternativa promissora no tratamento da insuficiência venosa crônica. As evidências do ginseng e do maracujá são insuficientes para justificar sua utilização na prática clínica

SUMMARY. "Evidence-based Herbal Medicine. Part 2. Phytopharmaceuticals elaborated with Artichoke, Horse chestnut, Ginseng and Passion Flower". Interest in the use of herbal products has grown significantly in Western World. Many times non-scientific studies and traditional experiences of use are given more credit than clinical assays. The former may be considered as a support to obtain information about uses, efficacy and safety of phytopharmaceuticals. Evidence-based herbal medicine allows a critical evaluation of its use as a therapeutic alternative, maximizing its benefits and minimizing its risks. The evidence available shows that the use of the artichoke in the treatment of hypercholesterolemia is not justified and that the horse chestnut is a promising alternative in the symptomatic treatment of chronic venous insufficiency. The evidences available about ginseng and passion flower are not enough to justify their safe use in clinical practice.

INTRODUÇÃO

Em continuação à primeira parte deste trabalho ¹, serão explicitadas aqui as informações encontradas na literatura sobre a eficácia clínica e a segurança dos medicamentos fitoterápicos elaborados com alcachofra (*Cynara scolymus* L.), castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), ginseng (*Panax ginseng* M. A. Mey) e maracujá (*Passiflora* spp.).

MÉTODOS

De acordo com um levantamento realizado junto às distribuidoras de medicamentos fitoterápicos para o Estado de Santa Catarina/Brasil ² e confirmado por dados recentes do mercado mundial desses produtos ³, os medicamentos fitoterápicos mais comercializados são elaborados

com ginkgo, hipérico, kava, valeriana, alcachofra, castanha-da-índia, ginseng e maracujá. Nesta Parte 2 do trabalho serão abordados os quatro últimos e, na Parte 1, foram abordados os quatro primeiros ¹.

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica para a busca das melhores evidências externas de eficácia e segurança para os medicamentos fitoterápicos preparados com alcachofra, castanha-da-índia, ginseng e maracujá. Para isso, foram utilizadas as bases de dados MEDLINE (através do PubMed) e COCHRANE COLLABORATION, sem restrição de data e idioma de publicação, e revisões sistemáticas e meta-análises dos ensaios clínicos, randomizados, duplos-cegos e controlados, realizados com medicamentos fitoterápicos elaborados com as plantas medicinais em

PALAVRAS-CHAVE: Alcachofra, Castanha-da-índia, Fitoterapia baseada em evidências, Ginseng, Maracujá.
KEY WORDS: Artichoke, Evidence-based herbal medicine, Ginseng, Horse chestnut, Passion flower.

* Autor a quem a correspondência deverá ser enviada.

questão. Além disso, foram realizadas buscas manuais de ensaios clínicos nas listas de referências de livros especializados e/ou dos artigos já localizados. Também foram consultados ensaios clínicos publicados após a publicação da última revisão sistemática e/ou meta-análise. Realizou-se, também, um levantamento bibliográfico para compilar as melhores informações sobre indicações terapêuticas, posologia, potenciais interações medicamentosas, possíveis efeitos adversos e contra-indicações. Estas informações foram obtidas de livros especializados, artigos de revisão, artigos originais de estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos, monografias da Comissão E⁴, da ESCOP⁵ e da Organização Mundial da Saúde⁶.

No caso específico do maracujá (*Passiflora* spp.), por ser uma planta nativa do Brasil, além de todas as fontes já citadas, foram obtidos todo tipo de trabalhos realizados com essa planta, independentemente do assunto abordado, através de uma busca nos livros disponíveis de resumos de congressos nacionais e internacionais da área (Simpósios de Plantas Medicinais do Brasil, Simpósios Brasileiros de Farmacognosia, Congressos Nacionais de Botânica, Simpósio Brasil-China de Química e Farmacologia de Produtos Naturais, Congressos de Ciências Farmacêuticas do Conesul e Simpósio Europeu de Etnofarmacologia/França).

RESULTADOS

Os resultados da pesquisa bibliográfica realizada para a avaliação clínica da eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos elaborados com alcachofra (*Cynara scolymus* L.), castanha-da-india (*Aesculus hippocastanum* L.) e ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mev.) estão apresentados nas Tabelas 1-6. Os resultados relativos ao maracujá (*Passiflora* spp.) serão apresentados diretamente na discussão.

DISCUSSÃO

Alcachofra

Foram localizados poucos ensaios clínicos que investigaram os efeitos hipocolesterolêmicos de medicamentos fitoterápicos elaborados com a alcachofra. Para avaliar a eficácia clínica da alcachofra, foi realizada uma revisão sistemática⁷, mas, devido as limitações dos estudos, foi considerado apenas um ensaio clínico com qualidade metodológica aceitável, cujos resultados foram promissores e confirmados por um ensaio clínico conduzido posteriormente⁸. Porém, devido à limitação de publicações de qualidade metodológica aceitável, as evidências geradas são insuficientes, necessitando a realização de novos ensaios para justificar o seu uso na prática clínica. Da mesma forma, o perfil de segurança da alcachofra ainda não está bem definido, mas sabe-se que ela pode provocar efeitos

Indicação Terapêutica	Fonte de informação	Ensaio clínicos (n°)	Conclusão	Referência
Hipocolesterolemiantes	Revisão sistemática	1	Fracas evidências de eficácia e segurança. Justifica-se a condução de novos ensaios clínicos.	7
	Ensaio clínico	1	Resultados promissores de eficácia e segurança.	9

Tabela 1. Resultados da pesquisa bibliográfica sobre as evidências de eficácia e segurança do uso de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos padronizados de alcachofra (*Cynara scolymus* L.).

Indicação terapêutica	Tratamento da hipercolesterolemia
Posologia	0,5 - 1,92 g do extrato seco, divididos em 2-3X/dia.
Efeitos adversos	Flatulência, fraqueza e aumento do apetite.
Contra-indicações	Pacientes com obstrução do ducto biliar
Interações medicamentosas	Não foi encontrada documentação sobre possíveis interações medicamentosas.

Tabela 2. Informações sobre indicação terapêutica, posologia, efeitos adversos, contra-indicações e interações medicamentosas de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos padronizados de alcachofra (*Cynara scolymus* L.).

adversos leves, tais como flatulência e reações alérgicas¹⁵ (Tabelas 1 e 2).

Castanha-da-índia

As evidências geradas até o momento pelos ensaios clínicos, analisados em uma revisão sistemática⁹ e duas meta-análises^{10,11} (Tabela 3), justificam o uso de medicamentos fitoterápicos elaborados com extratos secos das sementes da castanha-da-índia, padronizados em escina, para o tratamento sintomático da insuficiência venosa crônica. Há evidências de que esses medicamentos são mais eficazes do que o placebo e, também, tão eficazes quanto a terapia de compressão dos membros inferiores com meias elásticas e os medicamentos à base de rutosídeo. Portanto, como monoterapia, a castanha-da-índia pode ser uma alternativa apropriada para o tratamento sintomático de pacientes com insuficiência venosa crônica⁹⁻¹¹. No que diz respeito à segurança, concluiu-se que esses medicamentos são bem tolerados, apesar de terem sido relatados alguns efeitos adversos relacionados ao trato gastrointestinal⁹ (Tabela 4). Essas reações adversas podem ser reduzidas com o uso de medicamentos fitoterápicos na forma farmacêutica de liberação prolongada ou com revestimento entérico¹⁶.

Ginseng

Muitos ensaios clínicos foram desenvolvidos com medicamentos fitoterápicos à base de ginseng para avaliação de sua eficácia e segurança. No entanto, a avaliação crítica desses ensaios clínicos demonstrou que a eficácia dos medicamentos à base de ginseng não pôde ser estabelecida para nenhuma das indicações propostas. As dificuldades para se estabelecer a eficácia do *Panax ginseng* podem ser verificadas pela baixa qualidade metodológica dos ensaios clínicos, tais como falta de padronização das doses, pequeno tamanho das amostras, curto período de tratamento, combinação do ginseng com outras substâncias e, de igual importância, a falta de garantia da qualidade farmacêutica dos medicamentos testados¹² (Tabela 5). Em relação à segurança, verificou-se que esses medicamentos podem causar efeitos adversos graves e apresentar potenciais interações com alguns fármacos (Tabela 6). O grande problema para a avaliação da segurança de medicamentos elaborados com *P. ginseng* é que a maioria dos dados foi obtida de relatos de casos, nos quais os autores não se preocuparam em avaliar a qualidade dos medicamentos fitoterápicos utilizados (= conhecer a identidade botânica da matéria-prima, a possível presença de contaminantes e/ou

Indicação terapêutica	Fonte de informação	Ensaio clínicos (n°)	Conclusão	Referência
Insuficiência venosa crônica	Revisão sistemática	13	Fortes evidências de eficácia e segurança. Justifica-se a condução de novos ensaios clínicos.	9
	Meta-análise	14	Superior ao placebo, à compressão elástica dos membros inferiores e ao uso do O-(β-hidróxi) rutosídeo	10
	Meta-análise	16	Falta de evidências de eficácia e segurança	11

Tabela 3. Resultados da pesquisa bibliográfica sobre as evidências de eficácia e segurança do uso de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos padronizados de castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.).

Indicação terapêutica	Tratamento sintomático da insuficiência venosa crônica.
Posologia	O equivalente a 100-150 mg de escina, divididos em 2-3X/dia.
Efeitos adversos	Pruridos, náuseas, cefaléia e tontura.
Contra-indicações	Gravidez e/ou lactação; pessoas com distúrbios de coagulação sanguínea e/ou doença renal crônica.
Interações medicamentosas	Potencial interação com anticoagulantes à base de cumarinas e varfarina, ácido acetilsalicílico e antiinflamatórios não-esteroidais.

Tabela 4. Informações sobre indicação terapêutica, posologia, efeitos adversos, contra-indicações e interações medicamentosas de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos padronizados de castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.).

Indicação terapêutica	Fonte de informação	Ensaio clínicos (n°)	Conclusão	Referência
Melhora da performance física, cognitiva, psicomotora e como imunomodulador	Revisão sistemática	16	Falta de evidências de eficácia e segurança	12
Melhora da performance física	Revisão narrativa	16	Falta de evidências de eficácia e segurança	13
Climatério, <i>Diabetes Mellitus</i> , falta de memória e estresse	Revisão narrativa	9	Falta de evidências de eficácia e segurança	14

Tabela 5. Resultados da pesquisa bibliográfica sobre as evidências de eficácia e segurança do uso de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos padronizados de ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey.).

Indicação terapêutica	Restauração da capacidade física e mental.
Posologia	100 mg, 2-3X/dia.
Efeitos adversos	Diarréia, distúrbios gastrintestinais, cefaléia, reações de contato, erupções da pele, redução da capacidade motora, ansiedade e insônia. Podem ocorrer efeitos adversos graves, tais como mastalgia, sangramento vaginal e ginecomastia.
Contra-indicações	Gravidez e/ou lactação, pacientes com hipertensão, trombose coronária, doenças cardíacas severas, hemorragias, hipersensibilidade nervosa, esquizofrenia e mania.
Interações medicamentosas	Potencial interação com fenelzina, varfarina, hipoglicemiantes e estrógenos.

Tabela 6. Informações sobre indicação terapêutica, posologia, efeitos adversos, contra-indicações e interações medicamentosas de medicamentos fitoterápicos à base dos extratos padronizados de ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mey.).

adulterações e a quantidade das substâncias ativas presentes). Com base nesses dados, fica clara a necessidade da condução de novos ensaios clínicos para aumentar o corpo de evidências clínicas de eficácia e segurança dos medicamentos à base de ginseng ¹².

Maracujá

Os primeiros ensaios clínicos realizados com maracujá (*Passiflora incarnata*) foram desenvolvidos com medicamentos fitoterápicos elaborados em combinação com outras plantas medicinais, tais como *Valeriana officinalis* e *Melissa officinalis* ¹⁷, *Crataegus monogyna* ¹⁸, *Crataegus oxyacantha*, *Ballota foetida*, *Valeriana officinalis*, *Cola nitida* e *Paullinia cupana* ¹⁹. Posteriormente, outros dois ensaios clínicos foram conduzidos usando um medicamento fitoterápico elaborado somente com *Passiflora incarnata* para avaliação de sua eficácia como ansiolítico ²⁰ e como uma alternativa para o tratamento da síndrome de abstinência em pacientes dependentes de opióides ²¹.

Os ensaios clínicos conduzidos com medicamentos elaborados com associação de plantas medicinais ¹⁷⁻¹⁹ não contribuem para o aumento do grau de evidências clínicas de eficácia e segurança de medicamentos elaborados com *P. incarnata*, pois é difícil concluir sobre a eficácia clínica dessa espécie em separado ^{15,16}. Por exemplo, os resultados positivos, relatados por Bourin e colaboradores (1997) ¹⁹, não podem ser relacionados somente com *P. incarnata*, visto que *V. officinalis* também possui atividade ansiolítica ^{22,23}. Além disso, a associação de plantas utilizada parece ser irracional, visto que *Paullinia cupana* e *Cola nitida* são plantas estimulantes do sistema nervoso central ²⁴. Da mesma forma, os medicamentos utilizados nestes ensaios clínicos foram elaborados com extratos não padronizados, o que dificulta qualquer extrapolação dos resultados.

Na literatura consultada, foram encontrados apenas dois ensaios clínicos conduzidos com medicamentos fitoterápicos elaborados como monopreparações de *P. incarnata* ^{20,21}. Os re-

sultados foram inconsistentes e, além disso, alguns problemas foram detectados nestes dois estudos: (a) não foram explicitadas as características do medicamento fitoterápico testado, conseqüentemente, não se conhece a quantidade dos constituintes ativos na dose estabelecida; (b) foi avaliado um número muito reduzido de pacientes; (c) foram avaliados pacientes com diagnósticos diferentes. Desta forma, pode-se concluir que os dois ensaios clínicos conduzidos com medicamentos fitoterápicos à base de *P. incarnata* como monoterapia são insuficientes para garantir a eficácia e a segurança do maracujá como alternativa no tratamento da ansiedade.

Esses resultados têm pouco significado prático e, com isso, os dados disponíveis são insuficientes para gerar um corpo de evidências que justifique a utilização de medicamentos fitoterápicos à base de maracujá na prática clínica como uma alternativa para o tratamento dos distúrbios de ansiedade.

CONCLUSÃO

A fitoterapia baseada em evidências enfatiza a necessidade da avaliação crítica das informações sobre medicamentos fitoterápicos. Esta revisão bibliográfica avaliou e sistematizou as melhores evidências externas obtidas na literatura sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos fitoterápicos elaborados com alcachofra, castanha-da-índia, ginseng e maracujá. As evidências são fracas para justificar o uso clínico da alcachofra no tratamento da hipercolesterolemia, indicando a necessidade da condução de novos estudos. De acordo com os dados disponíveis sobre eficácia e segurança, a castanha-da-índia é uma alternativa promissora no tratamento da insuficiência venosa crônica. No entanto, as evidências disponíveis para o ginseng e para o maracujá são insuficientes para justificar sua utilização na prática clínica.

Agradecimentos. O primeiro autor agradece à CAPES/MEC pela concessão da bolsa de Mestrado. F.N.Garcia é Bolsista de Iniciação Científica do Programa PIBIC/CNPq/UFSC. C.M.O.Simões é Bolsista de Produtividade em Pesquisa (1C) do CNPq/MCT, Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alexandre R.F., F.N. Garcia & C.M.O. Simões (2004) *Acta Farm. Bonaerense* **24**: 300-9.
- Alexandre, R.F. (2004) Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia/Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.
- Sparreboom, A., M.C. Cox, M.R. Acharya & W.D. Figg (2004) *J. Clin. Oncol.* **22**: 2489-503.
- Blumenthal, M., A. Goldberg & J. Brinckmann (2000) *Herbal Medicine: Expanded Commission E monographs*. American Botanical Council, Austin.
- ESCOPE (1997) *Monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Exeter, UK.
- World Health Organization (1999) "WHO monographs selected medicinal plants". Geneva: WHO.
- Pittler M.H. & E. Ernst (1998) *Perfusion.* **11**: 338-40.
- Englisch W., C. Beckers, M. Unkauf, M. Ruepp & V. Zinserling (2000) *Arzneim-Forsch/Drug. Res.* **50**: 260-5.
- Pittler, M.H. & E. Ernst (1998) *Arch. Dermatol.* **134**: 1356-60.
- Pittler, M.H. & E. Ernst (2002) In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software.
- Siebert, U., M. Brach, G. Sroczynski & K. Überla (2002) *Int. Angiol.* **21**: 305-15.
- Vogler, B.K., M.H. Pittler & E. Ernst (1999) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **55**: 567-75.
- Bahrke, M.S. & W.P. Morgan (2000) *Sports Med.* **29**: 113-33.
- Coleman, C.I., J.H. Hebert & P. Reddy (2003) *J. Clin. Pharm. Ther.* **28**: 5-15.
- Ernst, E., M.H. Pittler, C. Stevinson & A. White (2001) *The desktop guide to complementary and alternative medicine*, Ed. Mosby, London.
- Rotblatt, M. & I. Ziment (2002) *Evidence-based herbal medicine*, Hanley & Belfus, Philadelphia.
- Gerhard, U., V. Hobi, R. Kocher & C. Konig (1991) *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* **80**: 1481-6.
- Von Eiff, M., H. Brunner, A. Haegeli, U. Kreuter, B. Martina, B. Meier & W. Scaffner (1994) *Acta. Ther.* **20**: 47-66.
- Bourin, M., T. Bougerol, B. Guitton & E. Broutin (1997) *Fundam. Clin. Pharmacol.* **11**: 127-32.
- Akhondazeh, S., H.R. Naghavi, M. Vazirian, A. Shayeganpour, H. Rashidi & M. Khani (2001) *J. Clin. Pharm. Ther.* **26**: 363-7.
- Akhondazeh, S., L. Kashani, M. Mobaseri, S.H. Hosseini, S. Nikzad & M. Khani (2001) *J. Clin. Pharm. Ther.* **26**: 369-73.
- Stevinson, C & E. Ernst (2000) *Sleep Med.* **1**: 91-9.
- Hadley, S. & J.J. Petry (2003) *Am. Fam. Physician.* **67**: 1755-8.
- Roberts, H.R. & J.J. Barone (1983) *Food. Technol.* **37**: 33-9.