

PRINCÍPIOS DE FITOFARMACOLOGIA CLÍNICA E FITOTERAPIA

Data de aceite: 01/08/2024

Bruno Rodrigo Minozzo

O conceito de fitoterapia foi introduzido pelo médico francês Henri Leclerc em 1913 e se refere ao tratamento pelo uso de plantas oferecidas para curar, controlar e/ou prevenir as doenças humanas (Sarker; Nahar, 2018; Petkova; Hadzhieva; Nedialkov, 2019).

Desde então, é crescente o interesse pelo uso de plantas medicinais como terapia complementar e alternativa, especialmente nos casos de inefetividade de tratamentos convencionais usando fármacos sintéticos ou semissintéticos, assim como em casos de doenças degenerativas, refratárias ou negligenciadas; Yeung; Gubili; Cassileth, 2008; Ferreira *et al.*, 2014; Fürst; Zündorf, 2015).

Além disso, outros fatores que contribuem para a popularização da fitoterapia são: a autonomia sobre o processo do cuidado em saúde; o custo baixo ou inexistente; a facilidade e conveniência de acesso, principalmente

em locais onde a saúde público-privada é precária e as populações são carentes e hipossuficientes; a simplicidade de preparo e uso; a relativa baixa toxicidade; e a compatibilidade entre substâncias ativas das plantas e processos fisiopatológicos do organismo humano (Pastushenkov, 2017).

As substâncias que, em geral, detêm as propriedades farmacológicas de interesse para o tratamento de doenças humanas fazem parte de grupos chamados de metabólitos, que podem ser designados de primários (proteínas, ácidos nucleicos, carboidratos e lipídeos) e secundários (ácidos fenólicos, flavonoides, taninos, procianidinas, saponinas, antraquinonas, cumarinas, fitoestrógenos, alcaloides, glicosídeos cianogênicos, glicosídeos cardíacos, terpenoides, óleos essenciais, resinas, substâncias pungentes, entre outros) - aqui denominados fitoativos (Bone; Mills, 2013).

Observa-se que existe semelhança estrutural entre os arquétipos químicos das plantas e os alvos biológicos em seres humanos e isso favorece a afinidade entre

ligantes e seus receptores de tal forma que os fitoativos podem ser empregados com fins profiláticos ou como tratamento, tanto para o manejo de doenças crônicas com caráter de uso prolongado, como em quadros agudos na vigência de sintomas de curta duração (Lopes *et al.*, 2018).

Do ponto de vista farmacológico, os fitoativos podem ser divididos em dois grandes grupos: a) pequeno número de substâncias com alta seletividade de interação com alvos moleculares e celulares; b) grande número de substâncias com baixa ou moderada seletividade de interação com alvos moleculares e celulares (Bone; Mills, 2013).

Vale destacar que seletividade se refere à diferença de efeito provocado em dois ou mais alvos no organismo por uma determinada molécula biologicamente ativa. Esse processo é relativo e não absoluto, ou seja, com um aumento de dose, a ativação de outros efeitos no organismo ocorrerá. Não obstante, a especificidade é equivocadamente usada como termo equivalente quando na verdade ela se refere a uma forma extrema de seletividade na qual qualquer aumento de dose não seria capaz de causar um novo efeito.

Por isso, na prática, as substâncias com atividade biológica podem ser consideradas apenas seletivas em suas ações, uma vez que concentrações verdadeiramente altas delas não foram testadas para definir o que, provavelmente, se resumiria a mais um caso de seletividade (Noël, 2013).

Nesse contexto, parece contraditório que substâncias com baixa ou moderada seletividade de ação sobre alvos farmacológicos sejam relevantes do ponto de vista clínico. Entretanto, o grande número de interações químicas feitas entre os fitoativos e seus alvos farmacológicos em vias bioquímicas afetadas é responsável por criar um efeito farmacológico em rede, capaz de amplificar a sinalização molecular e celular a um nível suficiente para provocar modificações no arranjo metabólico e tecidual que sejam clinicamente relevantes (Bone; Mills, 2013).

Por outro lado, a baixa seletividade de interação com os receptores biológicos caracteriza maior espectro de reações adversas no uso de uma substância. Assim, o comportamento mais seletivo de determinados fitoativos é desejado considerando o melhor perfil de segurança, especialmente em se tratando da sua administração contínua com possibilidade de uso combinado de múltiplos medicamentos (Noël, 2013).

Nessa linha de raciocínio, podemos pensar que quanto mais seletiva a ação ou mecanismo da substância biologicamente ativa, melhor. Entretanto, há uma vertente que considera que a alta seletividade de ação pode não ser benéfica para o manejo de doenças complexas e multifatoriais (distúrbios psiquiátricos, câncer ou doenças cardiometabólicas, por exemplo), ao passo que a interação com alvos biológicos variados em diferentes vias que levam ao desenvolvimento de uma doença pode representar alguma vantagem nesse cenário (Yeung; Gubili; Cassileth, 2008; Noël, 2013; Cavalcante e Costa *et al.*, 2018).

Esse perfil de ação tem sido reconhecido como multimodal, multialvo ou polivalente e o estudo da sua relação com o efeito dos fitoativos presentes nos extratos vegetais tem

ganhado espaço. Na verdade, em fitoterapia, a concepção de um efeito plurivalente não é exatamente algo novo, pois um extrato vegetal concentra grande complexidade em termo de substâncias ativas (fitocomplexo) que faz dele uma matriz de ação em múltiplos alvos (Bone; Mills, 2013).

E essa complexidade de fitoativos presentes nos extratos vegetais é, de fato, uma vantagem ou desvantagem terapêutica? A resposta para essa pergunta ainda está em processo de construção, no entanto, existem exemplos na literatura de como essa complexidade pode se traduzir em vantagem terapêutica para o paciente. Sabe-se que o efeito de um tratamento polivalente se manifesta por meio de mecanismos que ocorrem simultaneamente em mais de uma etapa das vias fisiopatológicas que resultam no surgimento de uma doença. Como resultado final, a cura da doença ou controle do sintoma se desenvolve por um efeito somatório que age como biomodulador e modifica a história natural da doença (Bone; Mills, 2013).

São reconhecidos três níveis pelo qual um efeito polivalente pode se desenvolver: 1) várias substâncias de grupos de metabólitos distintos que exercem, cada um, uma atividade biológica diferente; 2) diferentes substâncias de um grupo de metabólitos em particular que apresentam mais de um efeito benéfico que auxilia no tratamento da doença ou controle do sintoma; e 3) substâncias que não modificam a doença em si, porém minimizam reações adversas de outras substâncias constituintes do fitocomplexo (Bone; Mills, 2013).

E, justamente por se apresentar como produto de uma ação coletiva de substâncias, o efeito polivalente é frequentemente confundido com sinergismo de ação. Contudo, existe uma importante característica que os diferencia. Como mencionado, a ação polivalente de um extrato acontece por meio da atividade biológica dos seus componentes químicos (fitoativos) que demonstram diferentes efeitos farmacológicos sobre um ou mais mecanismos de uma doença e que, em conjunto, contribuem para a manifestação de resultados clinicamente observáveis. Por outro lado, o sinergismo se refere a apenas um efeito farmacológico (Bone; Mills, 2013).

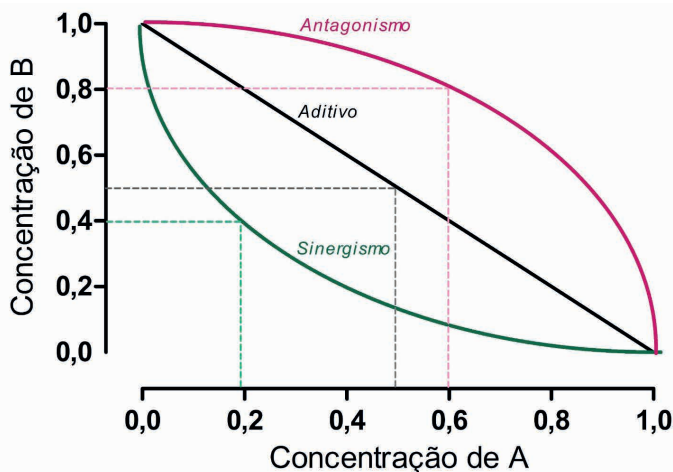
O sinergismo se manifesta quando o efeito biológico das substâncias que compõem o extrato vegetal, no organismo, é maior do que um simples efeito aditivo deles, que, por sua vez, representa a soma do efeito de cada um. Dessa forma, podemos dizer que no efeito sinérgico existe cooperação ou facilitação de um ou mais mecanismos entre as diferentes substâncias presentes no extrato vegetal que contribui para a amplificação do efeito celular e para um desfecho final mais favorável para o organismo que está sendo tratado (Bone; Mills, 2013).

Destaca-se que para muitos casos relatados na literatura apenas é possível sugerir que houve sinergismo na atividade biológica pesquisada entre fitoativos presentes em um extrato vegetal, uma vez que ele não foi testado.

Diversos métodos já foram propostos para avaliação do sinergismo. Dentre eles, o isobograma (Figura 1) mostra com clareza esse efeito. Basicamente, para um par

de substâncias ou extratos para o qual se imagina ocorrer efeito sinérgico é plotado um gráfico no qual em cada uma das abscissas serão indicadas as concentrações ou doses de cada uma das substâncias ou extratos responsáveis por um efeito específico que esteja sendo pesquisado (ex.: DE_{50} , DL_{50} , concentração inibitória mínima, etc). Se o sinergismo for confirmado, a linha formada entre as abscissas do isoblograma será côncava. Por outro lado, se houver antagonismo entre as substâncias ou extratos, a linha será convexa (Bone; Mills, 2013).

Figura 1. Exemplo de um isoblograma entre A e B demonstrando os efeitos aditivo, de sinergismo e antagonismo (adaptado de Bone; Mills, 2013).



Com base no traçado das curvas, é possível observar que, se A e B apresentarem efeito aditivo, a interação é linear e, assim, o efeito total é igual a qualquer somatória entre os efeitos de A e B, e vice-versa ($0,5A + 0,5B = 1$, $0,8A + 0,2B = 1$, $0,3A + 0,7B = 1$, etc). Contudo, se houver sinergismo entre A e B, o resultado da interação diminui de maneira não linear a dose necessária para alcançar o efeito ($0,2A + 0,4B = 1$). Do contrário, se a relação for de antagonismo, seriam necessárias doses maiores de A e B combinados para obtenção de efeito equivalente ao observado quando cada um é administrado separadamente ($0,6A + 0,8B = 1$).

A partir desse raciocínio, temos a impressão de que o sinergismo promove a potencialização entre o efeito de A sobre o de B, ou o contrário. No entanto, a potencialização tem outra definição e aplicabilidade. Ela se refere ao efeito de uma substância inativa (aquela sem efeito próprio e que, portanto, não apresenta capacidade de se ligar a um alvo biológico e modificar uma função celular) do fitocomplexo capaz de aumentar a ação de outra biologicamente ativa. Nesse tipo de interação, a quantidade de substância ativa necessária para exercer a mesma atividade biológica que ela causaria sozinha será menor,

ou seja, a sua potência foi aumentada. Assim, o aumento da potência significa um perfil de ação mais seguro já que doses menores podem ser empregadas sem prejuízo sobre o desfecho de saúde pretendido.

Vale ressaltar que, também por meio do sinergismo, o tempo de ação dos componentes ativos da matriz vegetal ou a sua quantidade disponibilizada no sítio ativo podem ser aumentados. Assim, uma substância presente no extrato pode atuar melhorando a estabilidade, solubilidade, biodisponibilidade ou a meia-vida plasmática de outras. Nesse aspecto, o sinergismo também pode ocorrer no campo da farmacocinética (Bone; Mills, 2013).

Sabe-se que, em geral, a absorção dos fitoativos presentes nos extratos vegetais pode ser ruim e, então, a biodisponibilidade oral também pode ser baixa. Dentre os principais fatores limitantes desse processo, podemos usar como exemplos a polimerização das antraquinonas glicosiladas em sua passagem pelo trato gastrointestinal formando complexos insolúveis e a elevada polaridade e grande tamanho molecular de flavonoides e taninos condensados. Por vezes, esse comportamento é importante, como no caso de taninos hidrolisáveis que, se absorvidos para a circulação sistêmica, podem desenvolver efeitos hepatotóxicos (Bone; Mills, 2013).

Outro ponto importante diz respeito à microbiota intestinal, que exerce relevante papel na absorção e biodisponibilidade de produtos naturais, interferindo diretamente sobre a efetividade dos tratamentos.

Durante a passagem pelo trato intestinal, os fitoativos em sua forma glicosilada (ligada a moléculas de açúcares) entram em contato com a microbiota da mucosa e são transformados em agliconas (formas livres). Essas últimas podem ser quimicamente degradadas pelo ambiente ácido do estômago antes de exercerem qualquer efeito biológico significativo. Isso acontece, por exemplo, com agliconas de flavonoides que sofrem processo catalítico com a ruptura do anel C (central) e, por esse motivo, tendem a apresentar biodisponibilidade oral mais baixa comparada às suas respectivas formas ligadas. Paralelamente, a hidrólise de flavonoides glicosilados pela microbiota também reduz a sua absorção por transporte ativo nos enterócitos, no qual a glicose, em particular, atua como substrato do transportador de membrana SGLT1 (transportador de glicose dependente de sódio) (Bone; Mills, 2013).

Por outro lado, ao contrário do impacto negativo da ação da microbiota sobre o potencial absorptivo de diferentes fitoativos, diversos ácidos fenólicos (ácido elágico, ácido gálico, etc), liberados da decomposição de taninos hidrolisáveis em contato com a microbiota na sua passagem pelo trato intestinal, atuam como precursores da formação de urolitinas (A-D). Estas pequenas substâncias são largamente absorvidas e responsáveis por partes dos efeitos biológicos de seus precursores (Bone; Mills, 2013).

Nesse contexto, na tentativa de minimizar o impacto da baixa biodisponibilidade, as saponinas presentes em alguns extratos vegetais podem melhorar a solubilização de outros

fitoativos presentes no extrato e contribuir para um melhor processo de absorção. Devido à característica anfifílica, as saponinas são bem absorvidas pelas mucosas intestinais, tanto nas formas glicosiladas quanto nas formas não glicosiladas.

Outros aspectos relacionados à otimização farmacocinética para garantia do efeito farmacológico de fitoativos são (Bone; Mills, 2013):

- Administrar polifenóis longe das refeições devido à interação com proteínas;
- Substâncias sensíveis à acidez gástrica devem ser administradas longe das refeições;
- Substâncias dependentes de hidrólise em ambiente ácido devem ser administradas juntamente às refeições;
- Substâncias lipofílicas (apolares) são melhor absorvidas se administradas com refeições contendo alimentos com maior teor de gordura;
- Substâncias hidrofílicas (polares) são melhor absorvidas se administradas com refeições contendo alimentos menos gordurosos;
- A posologia (frequência de uso e a concentração por dose) deve ser baseada em estudos de biodisponibilidade e metabolismo-excreção, bem como dados de efetividade, segurança e toxicidade devem ser comprovados.

Cabe lembrar que o Brasil detém uma das maiores biodiversidades do planeta. Por outro lado, estima-se que apenas 16% das plantas medicinais nativas tenham sido avaliadas quanto ao seu potencial biológico (Cavalcante e Costa *et al.*, 2018).

Assim, diante dessa vasta reserva biológica e com a crescente popularização e aumento do uso da fitoterapia, se torna cada vez mais urgente e necessária a garantia de sua segurança e eficácia. Na mesma medida, não se deve propagar seu uso à margem do conhecimento científico ou sem a qualidade de evidência necessária para o cuidado em saúde (Colalto, 2017).

A fitoterapia deve ser uma prática cientificamente comprovada que se diferencie de outras formas tradicionais que são baseadas no uso empírico de plantas medicinais para o tratamento e profilaxia de doenças. Por isso, a fitoterapia tradicional (baseada nos anos de experiência) deve avançar para a fitoterapia baseada em evidências (testada e provada) (Sarker; Nahar, 2018).

Assim, nesta intenção, a presente publicação deve servir como guia para que profissionais de saúde e prescritores façam escolhas terapêuticas informadas a respeito das especialidades fitoterápicas brasileiras e, dessa forma, otimizem os desfechos de saúde de seus pacientes, com redução de riscos e maximização dos benefícios.

REFERÊNCIAS

BONE, K.; MILLS, S. Principles of herbal pharmacology. In: BONE, K.; MILLS, S. (org.). **Principles and Practice of Phytotherapy** (Second Edition). Londres: Churchill Livingstone, 2013. P. 15-80.

CAVALCANTE e COSTA, G. F.; NISHIJO, H.; CAIXETA, L. F.; AVERSI-FERREIRA, T. A. The confrontation between ethnopharmacology and pharmacological tests of medicinal plants associated with mental and neurological disorders. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, article ID 7686913, 27 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7686913>.

COLALTO, C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. **Phytotherapy Research**, v. 2017, p.1–13, 2017. <https://doi.org/10.1002/ptr.5977>.

FERREIRA, T. S.; MOREIRA, C. Z.; CÁRIA, N. Z.; VICTORIANO, G.; SILVA Jr., W. F.; MAGALHÃES, J. C. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Campinas, v. 16, n. 2, p. 290-298, 2014. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722014000200019>.

FÜRST, R.; ZÜNDORF, I. Evidence-based phytotherapy in Europe: Where do we stand? **Planta Medica**, v. 81, p. 962–967, 2015. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1545948>.

LOPES, C. M. C.; LAZZARINI, J. R.; SOARES JÚNIOR, J. M.; BARACAT, E. C. Phytotherapy: yesterday, today, and forever? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, n. 9, p. 765-768, 2018. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.09.765>.

PASTUSHENKOV, A. L. Phytotherapy in total treatment-and-prophylactic actions of health care and training in Russia. **Biomedical & Pharmacology Journal**, v. 10, n. 3, p. 1469-1474, 2017. <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1254>.

PETKOVA, V.; HADZHIEVA, B.; NEDIALKOV, P. Phytotherapeutic approaches to treatment and prophylaxis in pediatric practice. **Pharmacia**, v. 66, n. 3, p. 115–119, 2019. <https://dx.doi.org/10.3897/pharmacia.66.e37954>.

SARKER, S. D.; NAHAR, L. Evidence-based phytotherapy: what, why and how? **Trends Phytochemistry and Research**, v. 2, n. 3, p. 125-126, 2018. 20.1001.1.25883623.2018.2.3.1.3.

NOËL, F. Glossário Semântico de Farmacologia. **Newsletter da Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental** (SBFTE). São Paulo, janeiro de 2013. Disponível em: <https://sbfte.org.br/wp-content/uploads/2018/04/10.-Especificidade-Seletividade.pdf>. Acesso em 31 jul. 2023.

YEUNG, K. S.; GUBILI, J.; CASSILETH, B. Evidence-based botanical research: Applications and challenges. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 22, p. 661–670, 2008. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2008.04.007>.