

Seminário de 10 anos da Política Nacional de Plantas
Medicinais e Fitoterápicos – CGAFB/DAF/SCTIE/MS

Processo de Trabalho para Inclusão de Fitoterápicos na RENAME

Monografias de Plantas Medicinais como Instrumento Facilitador

Eduardo de Jesus Oliveira Dept. Farmácia,
UFVJM Novembro de 2016



Sinopse

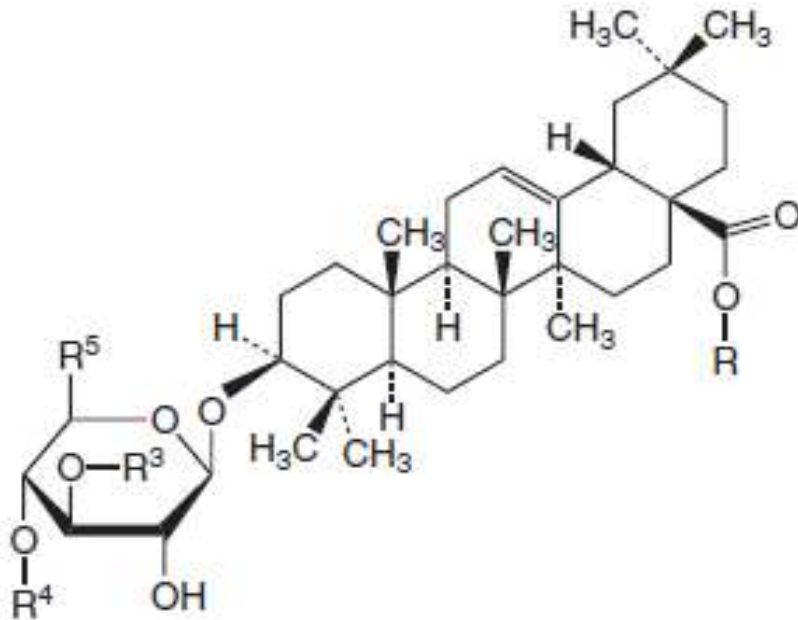
- Monografias de Plantas Medicinais: *Calendula officinalis* L.
- Elaboração e revisão da monografia.
- Principais resultados da monografia.
- Estratégia de busca, revisão da Literatura e seleção das melhores evidências PTC.
- Elaboração do PTC.
- Monografia & PTC: pontos facilitadores

IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA

1. Nome científico: *Calendula officinalis* L.
2. Família: Astearaceae

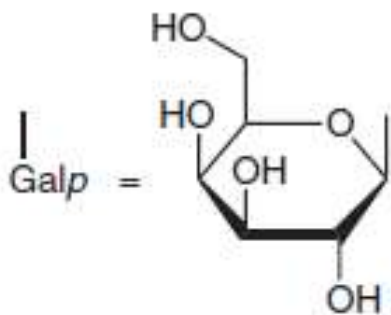


PRINCIPAIS CONSTITUINTES QUÍMICOS

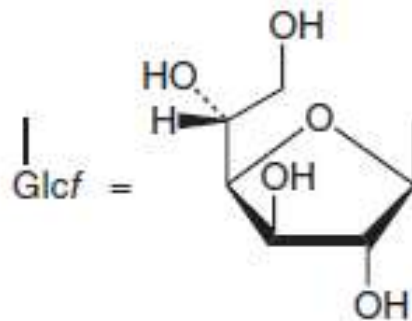


Calendulosídeos (Glicosídeos do ácido oleanóico)

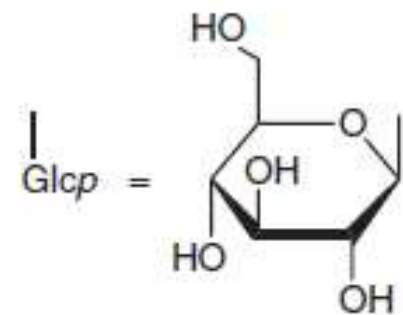
| | R | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|---|------|----------------|----------------|--------------------|
| A | H | H | Galp | CH ₂ OH |
| E | H | H | H | CO ₂ H |
| F | Glcp | H | H | CO ₂ H |
| H | Glcp | Galp | H | CO ₂ H |



β-D-galactopiranosil

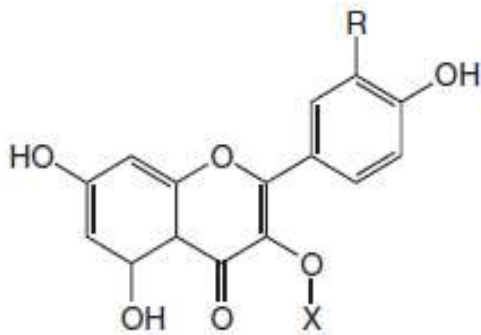


β-D-glicofuranosil

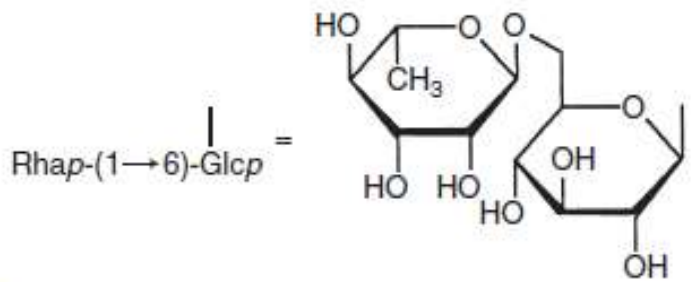


β-D-glicopiranosil

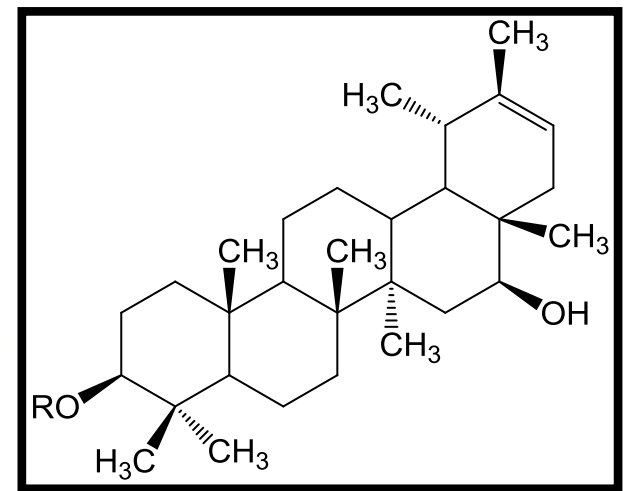
PRINCIPAIS CONSTITUINTES QUÍMICOS DESCRITOS



| | R | X |
|--------------------|-----------|-----------------------------|
| Astralgina | H | Glc _p |
| Hiperosídeo | OH | Gal_p |
| Isoquercitrina | OH | Glc _f |
| Rutina | OH | Rhap-(1→6)-Glc _p |



O-6-deoxy- α -L-mannopyranosyl-(1→6)- β -D-glucopyranosyl



Faradiol 3-O-monoester onde, R = lauril, miristil ou palmitil

Processo de Elaboração da Monografia

Definição da estratégia de busca, seleção dos resumos

Fase I

Análise dos resultados de busca (full text) e preenchimento de planilha estruturada

Fase II

Elaboração das versões preliminares e final da Monografia

Fase III

Processo de Elaboração da Monografia

- Sinonímia botânica (Reflora, Tropicos, The Plant List, International Plant Name Index):
 - *Calendula officinalis* / *Calendula aurantiaca* / *Calendula eriocarpa* / *Calendula hydruntina* / *Calendula prolifera* / *Caltha officinalis*
 - Nomes comuns: *Marigold*, jin zhan ju

Estratégias de Busca

- Descritores: DeCS, Mesh: “Calendula”, “mal-mequer pequeno”, “Calendula officinalis” / “Calendulas” / “Calendula officinali” / “officinali, Calendula” / “officinalis, Calendula”
- Exemplo de estratégia de busca (Pubmed):
((“Calendula officinalis” OR “Calendulas” OR “Calendula officinali” OR “officinali, Calendula” OR “officinalis, Calendula” OR “Calendula aurantiaca” OR “Calendula eriocarpa” OR “Calendula hydruntina” OR “Calendula prolifera” OR “Caltha officinalis” OR “Marigold” OR “jin zhan ju”)) NOT “Marigold”[Author]

Bases de Dados Consultadas

- Pubmed, Cochrane Library, Dare, Embase, Scopus, Lilacs, Scielo, Teses (Domínio Público).
- Número de referências encontradas: 3606 referências.
- Número de referências selecionadas preliminarmente (resumos): 1364
- Remoção de duplicadas: 822
- Após avaliação dos artigos (texto integral): 196 incluídas na Monografia Final

Principais Razões de Exclusão

- Usos cosméticos ou outros.
- Medicamento homeopático.
- Agronomia ou botânica.
- Substâncias isoladas com atividades não relacionadas às indicações.
- Identificação da espécie não conclusiva (ex: Marigold).

Usos Populares e Tradicionais

- Afecções de pele, como cortes superficiais, inflamação da pele e mucosas, eritemas, queimaduras e gengivite.
- Artrite
- Outros usos descritos: amenorreia, febre, angina, gastrite, hipotensão, icterícia, reumatismo e vômitos, antiespasmódico, emenagogo.

Presença em Publicações e Sistemas de Saúde

- IN 02, de 13/05/2014 da ANVISA, Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de Registro Simplificado: Cicatrizante e anti-inflamatório
- Monografias da OMS: tratamento de lesões cutâneas inflamatórias e cortes superficiais, úlceras venosas e lesões da mucosa oral
- EMA: Inflamações superficiais da pele (como queimaduras solares) e na cicatrização de pequenas feridas cutâneas e tratamento sintomático de inflamações leves da boca e garganta
- Health Canada: Uso tópico indicado para cicatrização de feridas cutâneas e inflamações superficiais de pele

Principais Indicações

- Afecções de pele, como cortes superficiais, inflamação da pele e mucosas
- Eritemas e queimaduras
- Gengivite
- Artrite
- Cicatrizante
- Outros usos incluem: tratamento de amenorreia, febre, angina, gastrite, hipotensão, icterícia, reumatismo e vômitos.
- Também são relatados usos como antiespasmódico, diaforético, anti-hemorragico e emenagogo

Eficácia e segurança – Estudos não clínicos

- Foram encontrados estudos não clínicos envolvendo os seguintes aspectos de segurança: toxicidade aguda, toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, mutagenicidade e genotoxicidade, sensibilização dérmica, irritação cutânea, irritação ocular.
- Muitos estudos não clínicos envolvendo as seguintes atividades principais: cicatrizante e angiogênica, anti-inflamatória, imunomoduladora, antimicrobiana, antitumoral. Princípios ativos implicados nestas atividades.

Eficácia e Segurança – Estudos Clínicos

- Fase I (enxaguatório bucal em placa bacteriana)
- Fase II: Dermatite de contato, dermatite de fralda, enxaguatório bucal, dentifrício, cicatrização de suturas da cavidade oral, vaginite, úlceras varicosas.
- Fase III: Dermatite induzida por radiação no tto câncer mama (2 estudos)

Resumo das ações e indicações para a espécie *Calendula officinalis* L

“A maioria dos estudos pré-clínicos e todos os estudos clínicos encontrados para a espécie foram conduzidos com extratos etanólicos ou hidroalcoólicos dos capítulos florais de C. officinalis ou com formulações derivadas destes extratos. As ações mais bem fundamentadas em ensaios pré-clínicos e clínicos são a sua ação cicatrizante e anti-inflamatória para afecções da pele, e em menor grau de evidência a sua ação antioxidante e antimicrobiana. “

Processo de elaboração PTC

Fase I: Preenchimento de planilha estruturada com informações de apresentações, indicações, posologia, restrições de uso e presença em outras listas (OMS, EMA, Health Canada)

Fase II:Elaboração da estratégia de busca e busca nas bases selecionadas

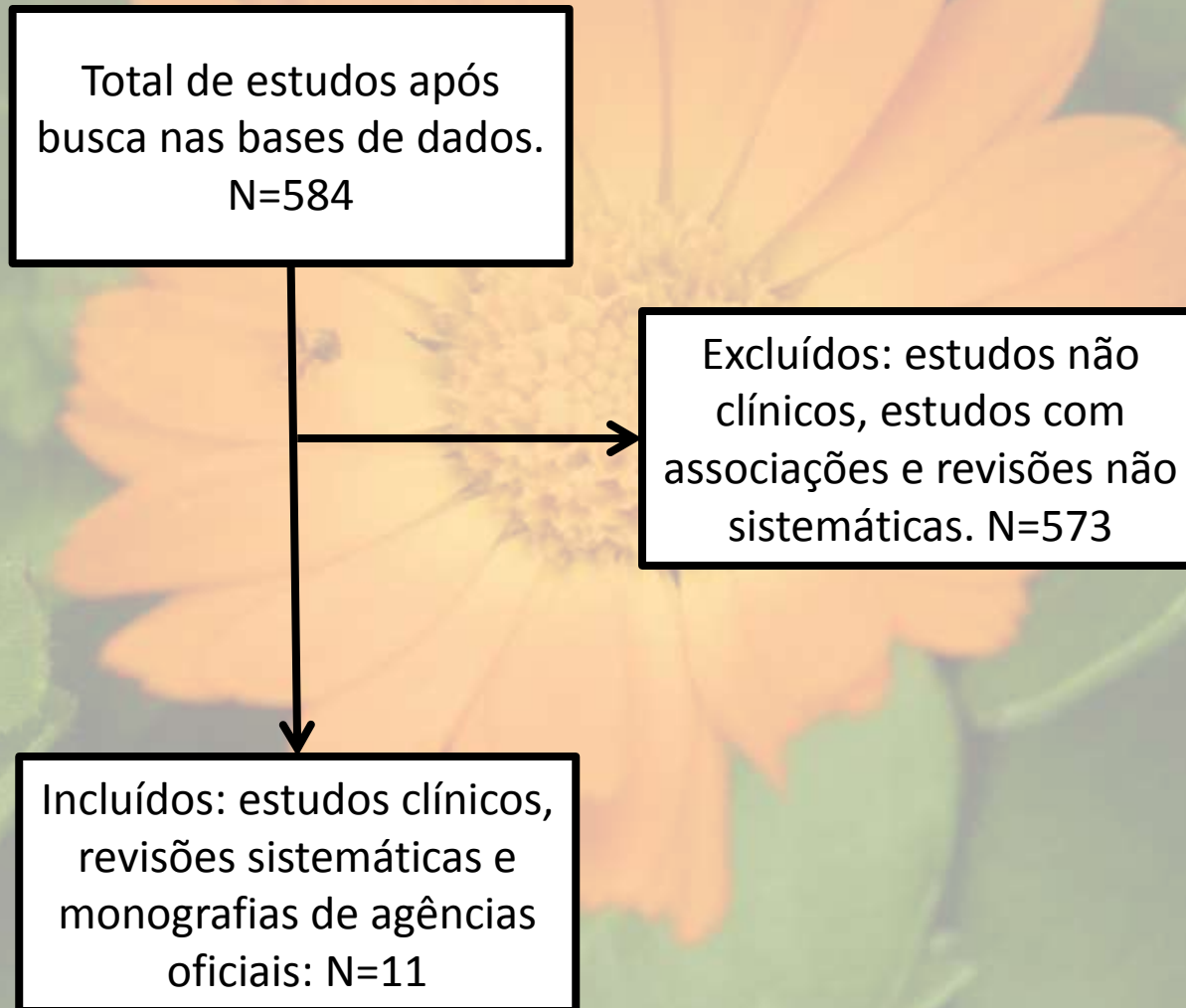
Fase III:Seleção das referências relevantes

Elaboração do PTC

Bases de Dados

- Pubmed
- Web of Sciences
- Biblioteca Virtual em Saúde
- National guideline clearinghouse
- SIGN
- TRIP
- NICE
- BMJ Clinical evidence
- Bandolier
- Prescrire

Seleção dos Estudos



Análise Crítica dos Estudos

| Referência | Pontuação na Escala de Jadad | Descrição | Preparação e comparador | Número voluntários | Resultado | Limitações do Estudo |
|----------------|------------------------------|--|---|---|--|---|
| Pommier et al. | 4/5 | Estudo clínico randomizado, simples-cego, comparando creme a base de <i>C. officinalis</i> ou creme a base de Trolamina para tratamento de dermatite pós-irradiação em pacientes com câncer de mama. | Calendula: Pomada de <i>C. officinalis</i> , concentração do extrato não especificada. Comparador: Trolamina: (pomada a base de trietanolamina). Concentração não especificada | 126 no grupo Calendula 128 no grupo Trolamina | Ocorrência de dermatite (grau 2 ou maior) significativamente menor no grupo tratado com Calendula (41% versus 63%, $p < 0,001$) do que no grupo tratado com trolamina | Duplo cegamento não foi possível devido às propriedades organolépticas do tto. Controle de qualidade ou quantificação dos marcadores da pomada não especificados. |
| Sharp et al. | 4/5 | Estudo clínico randomizado, simples-cego, comparando creme a base de <i>C. officinalis</i> (Calendula Weleda) ou creme hidratante (Essex) para tratamento de dermatite pós-irradiação em pacientes com câncer de mama. | Calendula: creme de <i>C. officinalis</i> , (Wellede) concentração não definida. Comparador: Creme hidratante Essex | 210 no grupo Calendula 210 no grupo creme hidratante | A incidência de dermatite (grau 2 ou maior) não foi diferente entre os dois grupos (23% (n= 45) no grupo Calendula e 19% (n =38) no grupo tratado com creme hidratante | Duplo cegamento não foi possível devido às propriedades organolépticas do tto. Controle de qualidade ou quantificação dos marcadores da pomada não especificados. |

Estrutura do PTC

- Resumo executivo - Estruturação da Pergunta e Recomendação
- Contexto
- Pergunta
- Introdução
- Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais
- Descrição da tecnologia a ser avaliada
- Produtos Registrados na ANVISA com *Calendula officinalis* como princípio ativo
- Descrição das tecnologias alternativas
- Bases de dados e estratégia de busca
- Critérios de seleção e exclusão de artigos
- Avaliação da qualidade da evidência
- Resultados dos estudos selecionados
- Eficácia para tratamento de dermatite de contato e lesões e queimaduras de pele superficiais
- Segurança
- Recomendações
- Considerações finais
- Referências bibliográficas

Fase Atual

- Entrega dos PTC's ao MS para revisão e submissão à CONITEC.

Principais limitações da Monografia para Elaboração do Parecer

- Monografias são dirigidas a quaisquer indicações, e o PTC se refere a indicação específica.
- Bases de dados utilizadas recuperam principalmente fontes primárias: resumos estruturados e diretrizes não são recuperados.
- Monografia possui alguns aspectos que são pouco pertinentes de forma direta à elaboração de um PTC com vistas a incorporação: controle de qualidade, aspectos botânicos, patentes para indicações não relacionadas (cosméticos, suplementos alimentares, etc).

Aspectos da Monografia que Contribuíram na elaboração do PTC

- Fornece uma visão geral das indicações terapêuticas.
- Indica o volume de dados que podem subsidiar comprovação de eficácia e segurança.
- Indica se existem produtos registrados.
- Analisada como um todo revela a necessidade de estudos adicionais e sob quais aspectos.

Proposta para Incorporação nas Monografias

- Incorporar bases de dados de resumos estruturados e diretrizes clínicas.
- Concluir em relação a indicação (indicações?) mais promissora com base em estudos não clínicos e clínicos.

Obrigado!

eduardo.oliveira@ufvjm.edu.br





