

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS

Centro Coordenador: CEBRID – E. A. Carlini
Ricardo Tabach
Daniel de Santi
Julia Movilla
Paulo Mattos

CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas
Psicotrópicas
Departamento de Psicobiologia - UNIFESP
Site: <http://www.cebrid.epm.br>
E-mail: cebrid@psicobio.epm.br

Editorial: O que vem da terra não faz mal? Pode fazer sim!

O CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas), foi fundado em 1978 e está instalado no Departamento de Psicobiologia da UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo), antiga Escola Paulista de Medicina. Vem desenvolvendo atividades no campo de epidemiologia das substâncias psicoativas e divulgando os resultados obtidos às Autoridades, Sociedades Científicas e ao público em geral. Além disso, o CEBRID tem um grupo de pesquisa na área de Plantas Medicinais.

O ditado popular “o que vem da terra não faz mal”, além de equivocado, inibe as pessoas à relatarem casos de reações adversas com o uso de remédios populares. Assim como há muito tempo esta questão tem sido um dos focos de interesse do CEBRID, este assunto tem preocupado às autoridades na área da Saúde Pública.

No sentido de sanar esta deficiência e continuar na sua tarefa de servir à Saúde Pública dentro de sua área de atuação, o CEBRID está iniciando o SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS, com o lançamento do Boletim número 1 do PLANFAVI (formato eletrônico), cuja periodicidade será trimestral.

Além deste novo veículo de comunicação, o CEBRID está implantando o Sistema de Coleta de Informações sobre Reações Adversas produzidas por Fitoterápicos e Plantas Medicinais (RAMF).

Relatos espontâneos obtidos através de médicos e profissionais de saúde, relatos de casos em publicações científicas e resultados de pesquisa clínica, formarão parte da base de dados para o levantamento do quadro nacional de ocorrências de reações adversas causadas por fitoterápicos e plantas medicinais.

Impõe-se, portanto, para o êxito desta iniciativa, que o sistema de coleta de casos de reações adversas e a divulgação destes dados através do Boletim Planfavi, passe a contar com a indispensável colaboração de dos profissionais da área de saúde, para que possamos obter informações a respeito das possíveis reações adversas provocadas por fitoterápicos.

Com a colaboração do prezado colega, estaremos contribuindo para o diagnóstico sobre as reações adversas causadas por medicamentos fitoterápicos e as condições de uso destas substâncias, o que será útil para o estabelecimento de políticas para a Farmacovigilância no Brasil.

E. A. Carlini

1. Planta em Foco

Hypericum sp.

O gênero *Hypericum* possui diversas espécies, sendo a mais conhecida a *Hypericum perforatum* L. - erva-de-são-joão. Dentre os diversos usos da planta, destacam-se os efeitos antidepressivo, ansiolítico e indutor do sono, que têm sido confirmados em numerosos trabalhos científicos.



Nome científico: *Hypericum perforatum* L.

Nome popular: hipérico; erva-de-são-joão (Saint John's Wort).

Usos populares: é bastante variado, tendo sido empregado como laxante, diurético, antipirético, cicatrizante, nevralgias, insônia, dores de cabeça, gastrite, hemorróidas, tétano, doenças mentais, contra algumas formas de câncer e, mais recentemente, para ansiedade e depressão. (DUKE, J.A. – **Handbook of medicinal herbs**. Boca Raton: CRC Press, 1985. p.242-243.)

1.1 Resumo dos Estudos

Existem alguns fitomedicamentos, produzidos a base de *Hypericum perforatum*, cuja aplicação terapêutica é para os casos de depressão com intensidade leve ou moderada.

Abaixo apresentamos uma relação dos inconvenientes desta terapia sem o cuidadoso acompanhamento médico (reproduzida do artigo Interacciones Farmacológicas con Ipérico. **Medicamentos y Terapeutica** 19 (4), 53-54, 2000) (Publicado no Boletim Psifavi nº 12).

a. O hipérico, ao reduzir as concentrações plasmáticas de outros medicamentos que os pacientes já vinham tomando, pode trazer sérios prejuízos como: (1) diminuição da concentração de ciclosporina (perigo de rejeição de transplantes); (2) diminuição do efeito anticoagulante da warfarina; diminuição em até 57% da biodisponibilidade (AUC) do indinavir; diminuição da taxa de digoxina; diminuição das concentrações séricas da amitriptilina.

b. O hipérico pode aumentar a toxicidade de outros medicamentos como por exemplo em pessoas idosas que desenvolveram síndrome serotoninérgica quando estavam sob terapêutica com a nefazodona ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (mudanças de estado mental, agitação motora, cefaléia, instabilidade autonômica); usado juntamente com a paroxetina produziu náuseas e perturbação psíquica.

1.2 Outra Publicações

Spinella, M.- The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicine. **Alternative Medicine Review** 7(2): 130-137, 2002. (Publicado no Boletim Psifavi nº 21)

O autor conceitua os dois tipos de sinergia que podem ocorrer em medicamentos: a Farmacodinâmica e a Farmacocinética. Além disso, descreve exemplos de cada um deles envolvendo fitoterápicos psicoativos, tais como: erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), kava kava (*Piper methysticum*) e valeriana (*Valeriana officinalis*).

(Obs: cópia deste trabalho pode ser obtida no CEBRID)

OBRESAIL, A.M. *et al.* – Hypomania and Saint John's Wort. **Canadian Journal of Psychiatry** 43: 746-747, 1988 (Publicado no Boletim Psifavi nº 2 e 17).

Neste trabalho são descritos dois casos de hipomania em pacientes do sexo masculino, um com 76 anos e outro com 28 anos de idade, com o início dos sintomas após 1,5 e 3 meses de tratamento respectivamente. Em ambos os casos, os sintomas eram: discurso tenso, aumento da irritabilidade, raiva, planos de grandiosidade, perturbação do sono e da concentração, hiperatividade física e euforia.

BOVE, G.M. – Acute neurophaty after exposure to sun in a patient treated with St. John's Wort. **Lancet** 352: 3, 1998. (Publicado no Boletim Psivavi nº 17)

No trabalho é descrito um caso de uma paciente de 33 anos que, após 4 semanas do início do tratamento com a erva-de-são-joão, apresentou dor na face e no dorso das mãos. A dor tornou-se muito intensa e estendeu-se para as pernas e braços algumas horas após ter tomado um banho de sol. A sintomatologia desapareceu após a interrupção da terapêutica. A planta contém Hipericina, um conhecido fotossensibilizante.

Shimizu K., Nakamura M., Isse K., Nathan PJ. First-episode psychosis after taking an extract of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort). **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental** 19: 275- 276, n. 4, Jun 2004 – Japan. **Reactions** 1016 p.9-10; 28 August, 2004. (Publicado no Boletim Psifavi nº 21)

Enquanto consumia a erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) para depressão, uma mulher de 39 anos de idade desenvolveu psicose. A mulher iniciou tratamento com 1 comprimido por dia (300mg/comprimido, 0,3% de hipericina) e, posteriormente, aumentou a sua dose para 3 comprimidos por dia. Seis meses depois, ela aumentou a dose para 6 comprimidos/dia (1.800mg) e uma semana depois apresentou alucinações e ilusões; ela não tinha histórico de desordens psiquiátricas pessoais ou na família. A mulher foi hospitalizada e um tratamento com Haloperidol foi iniciado, com adição de Biperideno para sintomas extrapiramidais e, por um breve período, recebeu Flunitrazepam para distúrbios do sono. Sua psicose desapareceu com o tratamento e ela recebeu alta. No entanto, a dose de Haloperidol não pôde ser diminuída, uma vez que os sintomas pioraram durante a sua redução.

MOSER, E.L., *et al.* – St. John's work: three cases of possible mania induction. **Journal of Clinical Psychopharmacology** 20: 115-117, 2000. Resumo publicado no **Weekly Reactions** 792: 7-11, 2000. (Publicado no Boletim Psifavi nº 7)

O trabalho descreve 3 pacientes que, ao serem tratados da depressão com o extrato da planta *Hypericum perforatum* L., desenvolveram um estado de mania. O primeiro caso ocorreu com uma mulher de 70 anos sofrendo de depressão recorrente que entrou em mania 2 semanas após a administração diária de 900mg do extrato. O estado maníaco persistiu com redução da posologia para 600mg/dia, piorou após 2 semanas de tratamento com ácido valpróico, e nova redução do *Hypericum* à 300mg/dia.

O segundo caso refere-se a homem de 53 anos com história de desordem bipolar que passou a apresentar sintomas maníacos com 900mg/dia do *Hypericum*. A administração foi interrompida e a sintomatologia cedeu com início de litioterapia.

O terceiro caso foi de uma mulher de 61 anos, também com história de desordem bipolar, que apresentou sintomas de mania após 2 semanas de tratamento com *Hypericum*. Ela vinha também tomando lítio, clonazepam e olanzapina e chegou a ser internada com sintomas psicóticos.

1.3 Para saber mais

- *Hypericum perforatum* (St John's Wort) – interactions with medicines (EMEA, Canada, Malaysia, Netherlands, Sweden, UK, USA). **Alert no 96** – 3 March 2000 – OMS
- Hypericum – Hypomania: case report. **Reactions** 740, 8, 17 Feb 1999;
- Indinavir concentrations reduced by hypericum. **Reactions** 789, 4, 19 Feb 2000;
- Hypericum – Mania: 2 case reports. **Reactions** 787, 9, 5 Feb 2002.

2. Reações adversas no Exterior

2.1. O hipérico (*Hypericum perforatum*), erva-de-são-joão, pode induzir a atividade de enzimas.

Está na carta de advertência do FDA dos EUA, de 10 de Fevereiro de 2000:

"A Food and Drug Administration informa sobre os resultados de um estudo conduzido pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) que mostrou uma interação medicamentosa significativa entre a erva-de-são-joão (*H.perforatum*), um produto à base de planta vendido como um suplemento dietético (*Nota do PSIFAVI – no Brasil o Hypericum está registrado como medicamento antidepressivo*) e Indinavir, um inibidor de protease utilizado no tratamento da infecção HIV. No estudo, a administração concomitante da erva-de-são-joão e Indinavir diminuiu significativamente as concentrações plasmáticas do último, provavelmente devido à indução da via metabólica envolvendo o citocromo P₄₅₀. (Publicado no Boletim Psifavi nº 6)

3. Reações adversas no Brasil

3.1. Quadro maníaco levando à internação pelo uso de *Hypericum perforatum* RAMP 33893

Uma RAMP nos foi enviada em 2000 por um médico psiquiatra da cidade de Umuarama, cuja paciente de 42 anos, com transtorno bipolar de humor, grávida e pesando 62 quilos, apresentou quadro maníaco e teve que ser internada após utilizar diariamente, ao longo de uma semana, 600 mg de Iperisan. (*Hypericum perforatum*). No DEF 2003/4 existe uma ressalva de que este se trata de um fitoterápico novo no mercado; sendo, portanto, necessário o relato de reações adversas de qualquer natureza ao médico. (Publicado no Boletim Psifavi nº18).

4. Mitos e Realidades

Há uma crença popular de que “o que vem da terra não faz mal”. Isto justificaria o uso de fitoterápicos como medicamentos muito seguros, incapazes de produzir reações adversas nos pacientes.

Mas não é bem assim, não! As três revisões a seguir mostram que alguns remédios à base de plantas também são capazes de prejudicar pacientes tanto quanto os chamados medicamentos sintéticos.

Patrícia C. M. Jerola: Fitovigilância: uma perspectiva em Vigilância Sanitária. **Monografia**, apresentada à Faculdade de Saúde Pública da USP visando o Título de Especialista em Vigilância Sanitária em 2001. (Publicado no Boletim Psifavi nº6)

Em uma excelente revisão, a autora apresenta vários comentários ilustrados por tabelas sobre o assunto. (Cópia completa desta Monografia pode ser obtida no CEBRID).

Futuro D.O.; Fiorini F. de S. & Castilho S.R., de Informativo CEATRIM: **Interações entre Plantas e Medicamentos, nº 3** – dez/2004. (Publicado no Boletim Psifavi nº 6)

Nesta revisão, os pesquisadores da área farmacêutica descrevem vários exemplos de interações entre medicamentos e plantas medicinais. Algumas delas (*Allium sativum* – alho, *Zingiber officinale* – gengibre, *Urtiga dioica* – urtiga, entre outras), que possuem propriedades hipoglicemiantes, podem ter um efeito sinérgico com medicamentos alopáticos utilizados para a mesma finalidade, reduzindo drasticamente os níveis de glicose no sangue. Por outro lado, plantas que possuem efeito laxante (sene, cáscara-sagrada e plantago), por aumentarem o bolo fecal, podem diminuir a absorção de determinados medicamentos tais como: cálcio, ferro, lítio, digoxina e

anticoagulantes orais. Os autores citam também uma relação de plantas que atuam no equilíbrio hidroeletrolítico dos pacientes, comprometendo a absorção, metabolismo e distribuição de outros medicamentos. Destaque especial deve ser dado a erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), uma das plantas medicinais mais empregadas no mundo, sendo indicada para o tratamento da depressão, ansiedade e insônia. Devido a seu amplo espectro de atuação, pode interagir diminuindo os níveis dos seguintes fármacos por aumento do seu metabolismo: ciclosporina, digoxina, sinvastatina, warfarina, contraceptivos orais, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, loperamida, amitriptilina, indinavir, midazolam e teofilina.

5. Curiosidades

5.1 A Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento, elaborada pelo Centro de Informação Científica e Tecnológica (CICT) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), demonstra que os casos de intoxicações por plantas ocupam entre o oitavo e décimo lugar no ranking dos 12 agentes causadores de intoxicações, com um histórico de número de casos que varia de 1.200 a 1.700 por ano, entre 1995 e 2001 (publicado no Boletim Psifavi nº20).

5.2 Na Idade Média, durante as cruzadas, o óleo extraído do hipérico foi usado para curar feridas. Acreditava-se, ainda, que esta planta possuía poderes mágicos de cura e era eficaz contra maus espíritos pois, ao espremer-se os botões florais, há produção de um líquido vermelho, o qual lembrava aos europeus o sangue de João Batista.

Foi também utilizado pelos gregos contra todo tipo de moléstias.

FELIPE, G. – **No rastro de Afrodite – Plantas afrodisíacas e culinária**. Ed. Senac, p.145, 2004.

BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS
CEBRID – DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

Rua Botucatu, 862 – 1º andar

04023-062 – São Paulo – SP

Telefone: 0xx11- 2149-0161

Site: <http://www.cebrid.epm.br>

IMPRESSO



"It appears to be a side effect from the herbal tea you're drinking."