



## Nesta edição:

Editorial.....	1
<b>1. Planta em foco</b>	
<i>Hypericum perforatum</i> .....	2
<b>2. Reações Adversas no Brasil</b>	
fitofarmacovigilância .....	3
<b>3. Reações Adversas no Exterior</b>	
Evoluções das RAs.....	3
<b>4. Curiosidades</b>	
Erva-de-São-João .....	4
<b>5. Mitos e Realidades</b>	
As três ervas da Bruxaria.....	4

## Chegamos ao Boletim número 70

Este boletim, de número 70, é um marco na história do Planfavi, pois representa um ininterrupto trabalho em prol do uso racional e seguro dos produtos a base de plantas medicinais e fitoterápicos nos últimos 17 anos.

O editorial do Boletim número 1 (março de 2007), escrito pelo Prof. Carlini, que idealizou e lançou o Planfavi, começava com a seguinte colocação:

“O que vem da terra não faz mal? Pode fazer sim!” E continuava com algumas considerações sobre este ditado popular, as lacunas no conhecimento a respeito do assunto e a subnotificação das reações adversas envolvendo plantas medicinais e fitoterápicos.

Muita coisa mudou ao longo destes anos, inclusive a equipe de colaboradores do boletim (exceto eu, que continuo por aqui). Por outro lado, muitos problemas relatados nos primeiros números do Planfavi ainda continuam e merecem uma maior atenção por parte dos órgãos governamentais ligados à saúde.

A importância da fitofarmacovigilância reside na crescente popularidade e utilização de produtos fitoterápicos em todo o mundo. Muitas pessoas recorrem a produtos à base de plantas como alternativa aos medicamentos convencionais, devido à percepção de que são naturais e, portanto, mais seguros. No entanto, a falta de regulamentação adequada e de padrões de qualidade, podem levar a riscos significativos para a saúde pública. Através da fitofarmacovigilância, é possível monitorar de perto a segurança e eficácia

dos produtos fitoterápicos, envolvendo a identificação e investigação de efeitos adversos, as interações medicamentosas, a contaminação por diferentes componentes como por exemplo metais pesados ou pesticidas, bem como a autenticidade e qualidade dos ingredientes ativos.

A capacitação dos profissionais de saúde é um aspecto que precisa ser melhorado, pois a falta de conhecimento sobre o tema contribui para a subnotificação das reações adversas provocadas por estes produtos. Outro ponto digno de nota é a educação do público em geral sobre os riscos potenciais e o uso responsável de produtos fitoterápicos e isso pode ajudar a prevenir casos de intoxicação ou efeitos adversos graves

Em resumo, a fitofarmacovigilância, ao fornecer informações precisas e atualizadas, se torna essencial para garantir a segurança e eficácia dos produtos fitoterápicos, protegendo a saúde pública e promovendo o uso responsável desses recursos naturais valiosos. É um componente vital do sistema de saúde global, que deve ser fortalecido e ampliado para acompanhar a crescente demanda por alternativas terapêuticas baseadas em plantas.

Nós, do Planfavi, esperamos contribuir com este processo.

*Esse editorial foi escrito por Ricardo Tabach, coordenador geral do Boletim Planfavi.*

## 1. Planta em Foco (erva-de-São-João)

### *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae)

Giuseppina Negri

Edna M. Kato

*Hypericum perforatum* (Hp), conhecida como hipérico e erva-de-São-João (St. John's Wort) é planta herbácea a subarborescente, nativa na Europa e muito cultivada no mundo. Provida de inflorescências amarelas e folhas contendo numerosas glândulas translúcidas quando observadas contra a luz. Os extratos preparados com os órgãos aéreos, no Brasil, entram na composição de fitoterápicos disponibilizados sob prescrição médica.<sup>1,2,3</sup>



**Partes usadas:** Os órgãos aéreos, coletados no início ou durante a floração, são empregados no preparo de extratos padronizados.<sup>2,4</sup>

**Uso popular/Indicações:** O uso popular remonta há mais de 2 séculos, relatando-se propriedades antidepressivas, antimicrobianas, antivirais, cicatrizantes e anti-inflamatórias, entre outros.<sup>3</sup> As formas farmacêuticas sólidas contendo o extrato são indicadas para o tratamento de episódios depressivos leves a moderados, observando-se as precauções de uso. É contraindicado para crianças abaixo de 6 anos, não sendo recomendado para mulheres grávidas ou amamentando.<sup>2,4</sup>

#### Fitoquímica

As atividades terapêuticas são atribuídas às naftodiantronas (hipericina e pseudo-hipericina), derivados de floroglucinosídeos (hiperforina e adiperforina), flavonoides e óleos essenciais. Os seus teores avaliados em populações de *H. perforatum* de diversos países mostram valores discrepantes atribuídos a fatores topo-edafoclimáticos, além dos genéticos e técnicas laboratoriais como extração.<sup>3</sup>

#### Farmacologia

Em estudos *in vivo* e *in vitro* o extrato de Hp atuou nos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico, bem como interagiu com glicoproteína-P e enzimas do citocromo P450. Por vezes, os dados sobre seus benefícios e riscos são conflitantes. Uma meta-análise incluindo 27 ensaios clínicos com 3.808 pacientes verificou eficácia de Hp comparável a antidepressivos sintéticos<sup>5</sup>. Evidências

sobre eficácia e segurança do uso de Hp a longo prazo são limitadas, baseadas em estudos de 4 a 12 semanas.

#### Reações adversas

Reações adversas de Hp: dispepsia, tontura, fadiga e reações cutâneas. Informe o médico sobre o uso de outros medicamentos. Hp interagindo com CIP3A4, CIP2C9, CIP2C19, glicoproteína-P e inibidores de protease, podem alterar os níveis plasmáticos de diversos fármacos<sup>5</sup>. Não há dados suficientes sobre a segurança, posologia e efeitos colaterais durante o seu uso em pessoas em risco de distúrbios psiquiátricos.

#### Referências

1. Vogel Ely, C.; Shimizu, G.H.; Martins, M.V.; Marinho, L.C. *Hypericaceae* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB616544>>. Acesso em 11 jun 2024.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Anvisa. Instrução Normativa nº 02 de 13 de maio de 2014 publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”
3. Nazari, M.R.; et al. 2022. Antioxidant potential and essential oil properties of *Hypericum perforatum* L. assessed by application of selenite and nano-selenium. **Sci Rep**, v 12, p. 6156-6163.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Hypericum perforatum* L., herba. Tradução não oficial, finalizada em 07 de junho de 2021, da monografia em inglês elaborada pelo Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) da Comunidade Europeia (EMA) para *Hypericum perforatum* L., aprovada pelo HMPC em 12 novembro 2009.
5. NG Q.X.; et al. 2017. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: a meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 210, p.211-221.

#### Resumo dos Estudos

##### *Hypericum perforatum* no Alzheimer

Alzheimer, doença neurodegenerativa de causas não esclarecidas plenamente, tem sido relacionada à presença de placas amiloides cerebrais. Os pesquisadores administraram em camundongos, por via oral, formulações contendo frações de diferentes polaridades do extrato de Hp [extrato bruto (EB), extrato com componentes de maior polaridade (EP) e com componentes de menor polaridade (EA)], buscando avaliar a sua eficácia em diversas dosagens e redução dos efeitos colaterais. Os autores verificaram que o EA foi eficaz no tratamento dos camundongos, sugerindo a administração da formulação no início da detecção da doença. Mais estudos são necessários para avaliar a eficácia da formulação e determinação dos possíveis compostos ativos para o avanço de novas etapas.

El Menuawy, A.; et al. 2024. Apolar extracts of St. John's Wort alleviate the effects of  $\beta$ -amyloid toxicity in early Alzheimer's Disease. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 25, p. 1301-1317.

## 2. Reações Adversas no Brasil

### Necessidade de ações para aprimorar a farmacovigilância de fitoterápicos no Brasil

Julino A. R. Soares Neto  
Ana Cecília B. Carvalho

A farmacovigilância é uma ciência relativamente nova que ganhou importância após a tragédia da talidomida, levando à criação de um sistema internacional para monitoramento de medicamentos. Sua função é investigar, prevenir ou minimizar danos e aumentar a segurança no uso de medicamentos, incluindo o uso de fitoterápicos.

A ideia de que, por serem naturais, fitoterápicos seriam isentos de danos, ainda influencia a percepção inadequada de risco relacionada a estes produtos, podendo ser um dos fatores que promovam a baixa notificação de eventos adversos relacionados ao seu uso.

A farmacovigilância em fitoterápicos vem evoluindo lentamente no Brasil, seguindo os passos para os demais medicamentos regularizados no país. Tomando-se como marco para seu efetivo início, em nível nacional, a publicação da Política Nacional de Medicamentos, em 1998, mas foi sendo incrementada após a criação da Anvisa em 1990. Desde então, vários sistemas e programas foram implementados e disponibilizados, tais como: Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF), Bdfarm, Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), Hospitais Sentinela, Sistema de Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas Relacionados a Produtos de Saúde (SINEPS), Sisfarmaco, Notivisa e, o atual, Vigimed<sup>1</sup>.

O que se observa, em todos esses anos e programas, é que existe uma evidente subnotificação de eventos adversos ligados ao uso de fitoterápicos<sup>12</sup>. Isto se torna mais preocupante quando se implementa no país uma política para Produtos tradicionais fitoterápicos, que são aqueles que tem a sua segurança e efetividade baseadas no tempo de uso seguro na população.

A notificação espontânea é crucial para identificar possíveis relações causais entre fitoterápicos e eventos adversos. A Anvisa considera eventos adversos medicamentosos várias ocorrências, incluindo inefetividade terapêutica, uso abusivo, entre outros. As notificações ajudam a ajustar bulas, gerar alertas ou retirar medicamentos do mercado.

Foi publicado recentemente o retorno do Comitê gestor da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Espera-se que, com isto, as ações relacionadas ao uso racional de fitoterápicos possam ser retomadas no país, sendo um dos seus princípios norteadores as ações que promovam a farmacovigilância do uso de fitoterápicos, de modo a minimizar os riscos aos quais os usuários estão expostos.

### Referências

1. CAMPOS, B. V. C. 2019. Farmacovigilância de fitoterápicos no Brasil: Panorama dos últimos 20 anos e perspectivas. Disponível em: <https://bdta.abcd.usp.br/directbitstream/2c9793e9-2747-48ff-a45b-5b8dd56ac0f0/3050161.pdf>. Acesso: 08 jun 2024.
2. BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. 2010. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 20, n. 6, p. 992-1000.

## 3. Reações Adversas no Exterior

### Sob a lupa: Evolução das Reações adversas no Exterior

Ricardo Tabach  
Brayan Jonas Mano-Sousa

Na primeira edição (março de 2007), a seção “Reações Adversas no Exterior” descreveu as interações do *Hypericum perforatum* com outros medicamentos. Foi relatado um estudo do FDA sobre a interação entre esta planta e o indinavir, um inibidor de protease usado no tratamento de HIV. Essa interação provocou uma diminuição significativa das concentrações plasmáticas do indinavir, provavelmente devido à indução da via metabólica envolvendo o citocromo P450.

Na edição 69, (março de 2024) a seção “Reações Adversas no Exterior” descreveu casos mais variados e complexos. Um exemplo é o uso da *Cimicifuga racemosa* e seu potencial para causar rabdomiólise e síndrome serotoninérgica.

Ao longo do tempo, o escopo da seção se ampliou para incluir uma variedade maior de fitoterápicos e as complexas interações que podem ocorrer, tendo como base artigos científicos e alertas das principais agências de saúde do mundo. Os casos relatados nos últimos anos refletem o uso crescente de produtos naturais em associação com outros medicamentos. O estudo citado anteriormente descreve o caso de uma mulher de 55 anos, que fazia uso de polifarmácia, e desenvolveu esses efeitos adversos graves após utilizar um suplemento de cimicífuga.

A primeira edição discutia principalmente a indução de vias metabólicas específicas, ao passo que as edições mais recentes relataram outros pontos relacionados à segurança e eficácia destes medicamentos, incluindo não só os efeitos colaterais, mas também as reações adversas e as interações medicamentosas. Essa comparação demonstra uma evolução da compreensão e monitoramento das reações adversas associadas ao uso de plantas medicinais ao longo dos anos, destacando a crescente complexidade e diversidade dos casos analisados. Seguindo esta linha de raciocínio, recentemente, o FDA emitiu alerta sobre alguns suplementos rotulados como raiz de tejocote (*Crataegus mexicana*) que foram adulterados e substituídos por oleandro amarelo (*Thevetia peruviana*).

### Referência:

- <https://www.fda.gov/food/alerts-advisories-safety-information/fda-issues-warning-about-certain-supplements-substituted-toxic-yellow-oleander-january-2024>

## 4. Curiosidades

### Erva-de-São-João e suas benesses

Joaquim Maurício Duarte Almeida

No boletim N°1, duas curiosidades foram abordadas: os casos de intoxicação registrados no Centro de Informação Científica e Tecnológica (CICT) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e as propriedades medicinais do Hipérico ou erva-de-São-João (*Hypericum perforatum* L.) na idade média.

Ao longo dessa década, diversos relatos de reações adversas ocasionadas pelas plantas medicinais foram descritos em nosso boletim. A erva-de-São-João, é uma das mais citadas nas seções de Reações Adversas no Brasil e no Exterior. Sua importância no alívio da ansiedade, depressão, tensão e dores musculares, faz com que alguns grupos de cientistas procurem maiores conhecimentos sobre a sua atuação farmacológica e as possíveis interações com outros medicamentos.<sup>1</sup>

É conhecido que, a erva-de-São-João tem atuação no sistema nervoso central especialmente sobre a dopamina, serotonina e noradrenalina.<sup>1,2</sup> Dessa forma, muitos medicamentos sintéticos antidepressivos podem interagir negativamente com esse produto natural. Isso faz com que não se deva utilizar a erva-de-São-João quando está em tratamento com alguns medicamentos sintéticos, por aumentar os efeitos ou inibir as funções deles. Os medicamentos que mais apresentam riscos quando administrados conjuntamente com a erva-de-São-João são: antineoplásicos (irinotecan, por ex.), antivirais (indinavir, por ex.), quimioterápicos (docetaxel, por ex.), imunossuppressores (ciclosporina, por ex.), anticoagulantes (warfarina, por ex.), contraceptivos orais (etinil estradiol, por ex.), entre outros.<sup>2</sup>

Dessa forma, muito tem se conhecido da segurança e eficácia das plantas medicinais com o boletim Planfavi. Apesar dessas informações acima mostrarem as limitações da erva-de-São-João, não podemos negar os mais de 70 artigos que avaliaram a sua eficiência para tratar depressão moderada, sendo muitos desses estudos clínicos.<sup>1,3</sup>

### Referências

1. Ng, QX; et al. 2017. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. **J. Affect. Disord.** v.210, p.211-221.
2. Nobakht, S.Z.; et al. 2022. *Hypericum perforatum*: Traditional uses, clinical trials, and drug Interactions. **Iran J. Basic Med Sci**, v. 25, n. 9, 1045-1058.
3. Sadeghi, A.; et al. 2023. The antidepressant effect of combined extracts of *Hypericum perforatum* and *Echium amoenum* supplementation in patients with depression symptoms: A randomized clinical trial. **AJP**. v. 13, p.328-337.

### BOLETIM PLANFAVI

SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DE PLANTAS MEDICINAIS  
Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas

www.cebrid.com.br  
www.facebook.com/planfavi  
planfavi-cebrid.webnode.com

## 5. Mitos e Realidades

### As três ervas da bruxaria (Parte III - Final)

Brayan Jonas Mano-Sousa

Ricardo Tabach

A terceira e última planta desta sequência é a *Mandragora officinarum*, uma planta herbácea, perene, também pertencente à família das Solanáceas, originária principalmente da região do Mediterrâneo. Seu nome científico, *Mandragora officinarum*, deriva da palavra latina “mandragora”, que significa “planta que tem poderes mágicos” e ela é reconhecida por sua raiz bifurcada em formato semelhante ao de um ser humano. Essa característica peculiar contribuiu para a atmosfera mística que envolve a planta, pois existia a crença de que seu grito, ao ser arrancada da terra, seria capaz de enfeitiçar e até mesmo matar quem a arrancasse. De acordo com a Teoria das Assinaturas de Paracelso, este formato também seria o responsável pelos efeitos benéficos sobre a saúde do corpo e da alma.

Ao longo da história, a mandrágora foi cercada por uma aura de superstição e magia, sendo considerada símbolo de poder e vitalidade desde os tempos antigos. Na mitologia grega, acreditava-se que a planta teria nascido das lágrimas de Afrodite, a deusa do amor. Na Idade Média, a mandrágora era considerada uma planta mágica, supostamente capaz de trazer amor, fertilidade e até mesmo fortuna, além de ser utilizada em rituais de bruxaria e magia.

Esta planta é citada em diversas obras como por exemplo na Bíblia (Gênesis, 30:14 e Cantares 7:13), em peças de teatro como Romeu e Julieta de Shakespeare e A Mandrágora, de Maquiavel e no filme Harry Potter e Câmara Secreta.

As três plantas descritas nesta seção são ricas em alcaloides tropânicos que, além dos seus efeitos alucinógenos, provocam amnésia, dissociação da realidade e um sono profundo. Atualmente, medicamentos contendo essas substâncias são utilizados no tratamento de cólicas renais, espasmos brônquicos e do trato gastrointestinal e como antídotos em envenenamentos por inseticidas organofosforados.

### Referências

- Martinez, S.; et al. 2009. Alucinógenos naturais: um voo da Europa Medieval ao Brasil. **Quim. Nova**, v. 32, p. 2501-2507.
- Martinez, S.; et al. 2016. Beladona, Meimandro e Mandrágora: As 3 Ervas das Bruxas da Idade Média. Disponível em: [https://i-flora.iq.ufrj.br/hist\\_interessantes/ervas\\_bruzas.pdf](https://i-flora.iq.ufrj.br/hist_interessantes/ervas_bruzas.pdf). Acesso em 10 jun 2024.

