

PUBLICAÇÕES «UNIVERSIDADE DE ÉVORA»
Série: CIÊNCIAS DA NATUREZA E DO AMBIENTE
Nº 4 2003

ETNOBOTÂNICA
PERSPECTIVAS, HISTÓRIA E UTILIZAÇÕES

Alexandra Soveral Dias
(Coordenadora da Edição)

Departamento de Biologia

ÉVORA

Medicamentos de Origem Vegetal: O Caso de Erva de São João (*Hypericum perforatum*)

CARLOS SINOGAS*

Resumo

As utilizações clínicas tradicionais da Erva de São João, muito diversificadas e há muito estabelecidas, são brevemente referenciadas com alguns dados de caracterização que possibilitam a identificação macroscópica da espécie vegetal. Partindo do uso terapêutico tradicional da planta, o autor indica os resultados de alguma experimentação laboratorial efectuada com realce para a detecção de efeitos anti-virais *in vitro* para amostras muito diluídas (10^{-6}) do extracto alcoólico da espécie *Hypericum perforatum* L.. São também indicados alguns dos produtos preparados pelo autor a partir da planta espontânea recolhida na região do Alentejo.

Summary

A variety of reasons and conditions have, for long, explained the multiple traditional therapeutic uses of St. John's Wort. In this paper, some references in relation to these uses, and the main characteristics of the plant for a positive identification, are indicated.

The author lists some results of his own laboratory experimentation, performed with plant material, where an anti-viral effect of diluted extracts (10^{-6}) has been detected. Some phytopharmaceuticals produced by the author, using *Hypericum perforatum* L. from the region, are described.

Introdução

O hipericão¹ é, provavelmente, a planta que apresenta uma mais extensiva e diversificada gama de utilizações medicinais. O seu uso pela medicina tradicional remonta para além do primeiro século, data de uma das suas mais antigas referências ao seu uso terapêutico, pelo botânico grego Discorides, médico do imperador romano Nero e autor de uma das primeiras *materia medica* ocidentais (Burke, 1998). Paracelsus, alquimista e médico alemão, por volta de 1500 clamava que as virtudes da erva de São João, de tão grandes não poderiam ser descritas e afirmava que, *de todos os medicamentos não há outro tão bom e sem detrimento, sem risco* (Burke, 1998). Em 1653, no célebre "Culpeper's English Physician" (Culperter, 1653 - reedição), descreve-se e referencia-se a erva de São João, usada de várias formas, nomeadamente como tratamento para

* Universidade de Évora, Departamento de Biologia.

¹ A designação hipericão é aqui usada como sinónimo de *Hypericum perforatum*.

feridas e queimaduras, para todas as formas de vômitos, para as mordidas de criaturas venenosas, para todos aqueles que "não consigam fazer água", para expelir a cólera e o sangue coagulado no estômago, para ajudar na ciática, etc. Depois de incluída, desde sempre, nas farmacopeias ocidentais (veja-se, por exemplo, a "Pharmacopêa Portuguesa" de 1876), terá desaparecido antes de 1950, com o advento da medicina alopática, reaparecendo oficialmente nos anos 80 na Alemanha (Wichtl, 1994) e em 2000 numa monografia específica na Farmacopeia Europeia.

Usos Terapêuticos

Desde sempre que as utilizações terapêuticas convencionais do hipericão não deixaram de se alargar existindo já, nos dias de hoje, preparações farmacêuticas de uso alopático reconhecido pelas autoridades de saúde regulamentares. Para além do uso clínico consolidado como substância activa anti-depressiva, muitos outros estudos científicos recentemente publicados, efectuados com extractos e componentes isolados desta espécie vegetal, apontam para efeitos anti-tumorais, anti-virais e imunomoduladores susceptíveis de ser também usados em terapêutica humana ou animal (Meruelo *et al.*, 1988; Schemp, 2000). Não fora a facilidade com que qualquer consumidor pode aceder às substâncias activas, bastar-lhe-á um pequeno passeio fora de portas, em altura oportuna, para recolher a erva, muitos outros medicamentos extraídos do hipericão já teriam sido desenvolvidos pela indústria farmacêutica para outras indicações terapêuticas.

Apesar disso, são diversos os produtos farmacêuticos industriais comercializados: Hiperforat, Jarsin, Neurapas, Psychatrin, Inconturina, Rhoival, com indicações regulamentares para a depressão ligeira a moderada, excitação nervosa ou perturbações do sono (Martindale - 31, 1993). Estes produtos rivalizam com os anti-depressivos de síntese química mais habituais na nossa clínica pela vantagem que apresentam nos reduzidos efeitos adversos e reacções secundárias que exibem, comprovados com múltiplos ensaios clínicos (Bloomfield *et al.*, 1996; Rosenthal, 1998). O chamado hipericismo, uma foto-sensibilidade que ocorre nos animais que se alimentam da planta, constitui uma potencial contra-indicação para a sua utilização em indivíduos mais foto-sensíveis, mas não há qualquer registo de situações idênticas no homem. Mais recentemente foram descritas algumas interacções com outros medicamentos também metabolizados no fígado pelos mesmos citocromos P450 induzidos na administração dos extractos de hipericão (Piscitelli *et al.*, 2000).

As formulações que têm sido usadas e se encontram descritas em inúmeras obras também são muito diversas e vão desde os macerados com a erva completa e os extractos oleosos para aplicação directa na pele ferida, aos extractos alcoólicos, secos ou não e usados como tal ou em cápsulas para uso interno e aos chás para tomas muito diversificadas (Bown, 1995).

A planta e seus componentes

De entre as inúmeras espécies de hipericão, diversas com aplicações terapêuticas reconhecidas, a que maior número de indicações terapêuticas acumula é, sem dúvida, o *Hypericum perforatum* L., vulgarmente conhecido como erva de São João ou Milfurada (St. John's Wort na terminologia anglo-saxónica). O seu mais divulgado nome comum remonta também a tempos imemoriais. Diz a lenda que a cor vermelha que fica quando a planta é macerada ou triturada simboliza o sangue do mártir cristão S. João Batista. Também o facto de, no Hemisfério Norte, a planta florir por altura do solstício de verão, próximo de 24 de Junho, dia do aniversário do nascimento do mesmo santo, terá contribuído para a preservação da sua designação como Erva de São João (Burke, 1998).



Figura 1. Erva de São João.

O hipericão é uma planta herbácea, perene, podendo atingir até 1 m de altura, glabra, ramificada, que gera rebentos com muitas folhas opostas, sésscis, ovadas e salpicadas de pontos translúcidos (Figura 1). Estes pontos translúcidos constituídos por glândulas repletas de óleos essenciais, parecem perfurações por observação das folhas a contra luz (Figura 2) e são a razão de ser da sua outra designação comum de Milfurada. Constituem um dos elementos macroscópicos diferenciadores mais significativos desta espécie de hipericão.

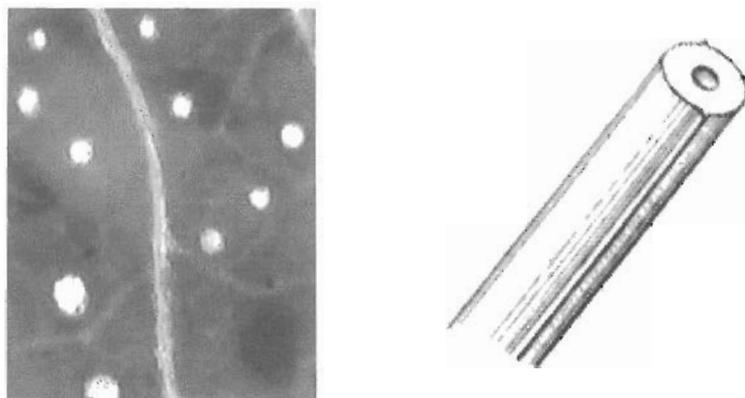


Figura 2. Características distintivas da espécie *Hypericum perforatum* L. "Pontos translúcidos" e "ponto negro" de folha observada ao microscópio (40 X) e desenho do pormenor das estrias dos caules.

As abundantes flores, no topo das ramificações, são providas de cinco pétalas e numerosos estames amarelos. As pétalas são salpicadas de pontos negros, mais abundantes nas margens, onde se acumulam as hipericinas. Os caules aéreos contêm duas estrias paralelas, opostas e longitudinais que constituem outro dos elementos macroscópicos distintivos da espécie *Hypericum perforatum* L..

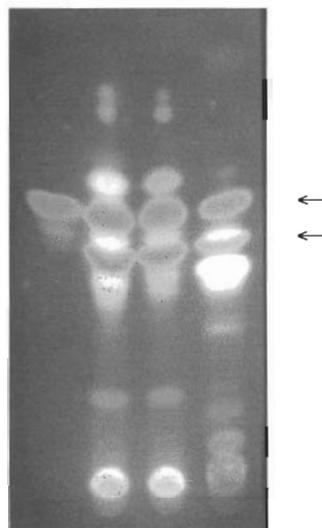
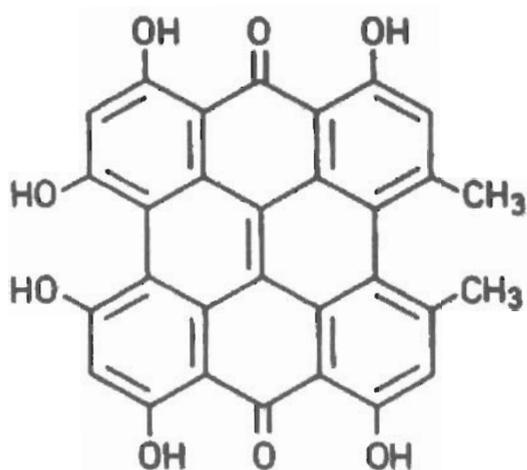


Figura 3. Hipericina. Representação molecular e cromatografia em camada fina de extractos de hipericão (as setas indicam a posição das hipericinas e pseudohipericinas). Amostras: padrão de hipericina comercial e três extractos de planta.

A distribuição geográfica é ubíqua, sendo reportada a sua presença por toda a parte, em especial na Europa e Américas. Entre nós, a partir de fins de Maio até fins de Junho/Julho, é facilmente observável nas bermas da estrada, onde cachos de pequenas flores amarelas sobressaem no topo de uma folhagem verde escura com cerca de meio metro de altura.

Para uso terapêutico são usadas principalmente as sumidades floridas ou toda a parte aérea da planta, colhida durante o período de floração. Entre os seus constituintes mais importantes para que se antecipam actividades farmacológicas contam-se as hipericinas (Figura 3) e substâncias aparentadas, das quais sobressai a pseudohipericina e que, no conjunto representam entre 0,05% e 0,3% do seu peso seco; diversos flavonoides, especialmente hyperósido, rutina e biflavonas que representam cerca de 0,26%; hiperforina, uma substância de características antibióticas, até 3%; óleos essenciais de 0,05% a 0,3% e taninos até aos 10% (Witchl, 1994).

O envolvimento pessoal

Desde sempre que o subscritor conhece a utilização tradicional de plantas medicinais pela população da sua terra natal, uma vila do interior Alentejano, seja por recomendação de um "virtuoso" seja porque antes também fez bem ao vizinho em situação idêntica. O hipericão é uma dessas ervas que é aplicada, entre outras situações, nas queimaduras e feridas para ajudar a cicatrizar. Porque esta acção poderá ser devida a uma qualquer actividade farmacológica antibacteriana ou anti-viral e porque na altura tinha em curso no laboratório de investigação outros trabalhos relacionados com infecções virais, decidi experimentar o extracto alcoólico do hipericão nas culturas das células hospedeiras dos vírus. Os vírus desapareceram. E depois de múltiplas experiências, já com os adequados controlos, verificou-se que a inibição das infecções virais no modelo laboratorial se registava até diluições do extracto da ordem de 10^{-6} , ou seja, uma enorme diluição da tintura, preparada a 20% (Dias *et al.*, 1996a). Falta identificar o mecanismo molecular em concreto e se o efeito se observa com a mesma amplitude para outros modelos virais, *in vivo* como *in vitro*. Nesta sequência foram efectuadas algumas caracterizações e fraccionamentos, em que foi possível confirmar os perfis cromatográficos descritos na literatura (Wagner *et al.*, 1983). Compararam-se também os extractos de plantas espontâneas com extractos idênticos preparados de plântulas produzidas *in vitro*, onde não foi possível confirmar o mesmo nível de inibição das infecções virais (Dias *et al.*, 1996b). O estudo de alguns dos componentes isolados e recombinados também não permitiu reconstituir a totalidade do efeito observado para o extracto da planta inteira (observações não publicadas). Os testes a potenciais efeitos antimicrobianos (bactérias Gram negativas) demonstraram a ineficácia dos extractos completos (Lopes, 1999).

Ao mesmo tempo que no laboratório estes ensaios foram sendo realizados, vários produtos farmacêuticos se desenvolveram a partir de hipericão espontâneo, recolhido na região durante o período de floração. Existe uma

tintura FP, a 20% em álcool a 70^o, que disponibiliza as substâncias activas mais significativas, e que vem sendo usada com sucesso em perturbações ligeiras do foro psicológico, como anti-inflamatório, em algumas micoses cutâneas e no alívio dos sintomas de recidivas do herpes labial. É disponibilizada a planta triturada para chá e um licor alcoólico, utilizados principalmente nas digestões difíceis. Existe também disponível um extracto oleoso, o Óleo de São João, em que ao hipericão se associam folhas de alecrim (*Rosmarinus officinalis L.*) para usos analgésicos e como veículo para massagens. Este óleo, preparado sob controlo farmacêutico, foi registado para dispensa no circuito comercial farmacêutico e é apresentado em embalagem própria (Figura 4).



Figura 4. Embalagem de Óleo de São João.

As perspectivas

Face ao conjunto de dados científicos adquiridos até ao momento, há a pretensão de continuar estes trabalhos numa perspectiva de completar a caracterização dos potenciais efeitos antimicrobianos com outras estirpes de bactérias de diferentes características; estudar os efeitos anti-virais em infecções *in vitro* com vírus de características diferentes (os estudos até ao momento foram apenas realizados com vírus de grandes dimensões, de genoma a DNA e com envelope lipídico), de forma a caracterizar o mecanismo da acção anti-viral que se detecta; avaliar os potenciais efeitos de indução de apoptose que parecem justificar as indicações anti-tumorais e explorar os componentes individuais ou as combinações de componentes eventualmente envolvidos nos mecanismos moleculares anti-virais e anti-tumorais.

Referências

- Culpeper's Complete Herbal and English Physician (1653, facsimile de edição de 1826 - 1997), Parkgate Books Ltd, London.
- Pharmacopêa Portuguesa*. Edição oficial Imprensa Nacional, Lisboa, 1876.
- Wichtl, M.(1994). *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Bisset, N G, Medapharm Scientific Publishers, Stuttgart.
- European Pharmacopoeia*, 3rd edition (supplement 2000). European Directorate for the Quality of Medicines, Strasbourg.
- Martindale - The Extra Pharmacopoeia*, 30th edition The Pharmaceutical Press, London, 1993.
- Bloomfield, H.H., M. Nordfors e P. McWilliams (1996). *Hypericum and Depression*. Prelude Press, Los Angeles.
- Bown, D. (1995). *Encyclopedia of Herbs and Their Uses*, Dorling Kindersley, London.
- Pressman, A. e Burke, N. (1999). *St. John's Wort: The Miracle Medicine*. Bantam Books, Toronto.

- Dias, A. C. P., M. T. Morais, C. Sinogas e M. Fernandes-Ferreira (1996). "Composição e Efeito Anti-viral de Fracções Etanólicas de *Hypericum perforatum*". *X Congresso Nacional de Bioquímica (Comunicação n.º.P7-31)*, Braga, Portugal.
- Dias, A. C. P., M. T. Morais, C. Sinogas e M. Fernandes-Ferreira (1996). "Phytoconstituents and Antiviral Activity of in vitro Cultures of *Hypericum perforatum*". *44th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research (Abstract n.º.P114)*, Praha, Czech Republic.
- Lopes, P. (1999). *Estudo de Potenciais Efeitos Antibacterianos de Extractos de **Hypericum perforatum** L.* Trabalho de Fim de Curso, Licenciatura em Biologia, Universidade de Évora.
- Meruelo, D, G. Lavie e D. Lavie (1988). Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. *Proc Natl Acad Sci* **85**: 5230-5234.
- Piscitelli, S., A. H. Burstein, D. Chait, R.M. Alfaro e J. Fallon (2000). Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* **355**: 547-548.
- Rosenthal, N. (1998). *St John's Wort Your Natural Prozac*, Harper Collins Publishers, London.
- Schempp, C. M. (2002). Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene* **21**: 1242-1250.
- Wagner, H., S. Bladt e E. M. Zgainski (1983). *Plant Drug Analysis*. Springer Verlag, Berlin.