



BOLETIM INFORMATIVO DO CIM-RS

HIPÉRICO

(*Hypericum perforatum L*)

(Erva-de-São-João ¹, *St. John Wort*, *Johanniskraut* ^{1,2,3} *Hierba de San Juan* ^{2,3,4})

Introdução

O hipérico é uma das plantas de maior tradição de uso na medicina popular européia. Sua utilização remonta ao início da era cristã¹.

O uso tem variado ao longo do tempo. Atualmente, tem sido utilizado no tratamento de distúrbios psicovegetativos⁵, ansiedade^{3,5,6}, nervosismo, inquietação², desânimo, cansaço, distúrbios do sono⁵, e sintomas da menopausa⁶. Preparações de uso externo² têm sido utilizadas em problemas inflamatórios^{3,5}, em *mialgias* e *queimaduras* (formulações oleosas).^{2,3} Nas últimas décadas, preparações farmacêuticas contendo extrato seco das partes aéreas da planta têm sido usadas no tratamento da depressão^{1,3,7} maior⁶ de leve a moderada^{1,6}.

Composição e ação

O extrato de hipérico contém flavonóides, biflavonóides, xantonas e naftodiantronas¹. Os resultados iniciais dos estudos correlacionavam a ação antidepressiva com a hipericina^{1,3,5,6} (naftodiantrona)¹ para a qual já havia sido descrita atividade inibidora da enzima monoamina oxidase (MAO), não reproduzida em experimentos posteriores^{1,3}.

Após, foi descrita ação inibidora da recaptção de serotonina^{1,3}. Recentemente, uma série de trabalhos indicou a hiperforina como componente determinante da atividade antidepressiva^{1,3,8}. Para a hiperforina foi demonstrada ação inibitória da recaptção dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina, dopamina^{1,6} e GABA (ácido γ -aminobutírico)¹ em cérebro de camundongos⁶, com potência similar e ausência de ação inibidora da MAO¹. Ainda que seus mecanismos não sejam bem conhecidos, estudos *in vitro* sugeriram a mesma ação para a hipericina⁵. Outros princípios ativos contidos na planta em concentrações muito baixas inibiriam as enzimas monoamina oxidase⁵. É importante destacar que a hiperforina apresenta problemas de estabilidade, sofrendo decomposição variável por ação da luz e do ar^{1,3}, de acordo com o processamento utilizado; está presente nas flores e frutos¹, portanto o seu teor nas preparações é variável, de acordo com a época de coleta e proporção de material florido na matéria-prima vegetal^{1,5}.

Revisão das Evidências

Ao contrário de uma percepção disseminada o hipérico tem sido testado, principalmente, para o tratamento da depressão maior, para o qual tem as melhores evidências^{6,7}, não para as formas menos severas de depressão; no entanto, a própria depressão maior tem níveis de severidade variáveis³.

Alguns estudos sugerem que o hipérico seja mais efetivo que o placebo e de efetividade aproximada às terapias farmacêuticas padrão (antidepressivos tricíclicos) no tratamento^{3,5,6,7} de curto prazo⁷ da depressão maior de leve a moderada^{6,7}. Deve ser considerado que há questões éticas e de segurança significativas para a inclusão de indivíduos com depressão maior severa em estudo controlado com placebo⁶. Algumas revisões sistemáticas e metanálises têm questionado os resultados encontrados. Em busca no Pubmed, utilizando como palavras-chave "treatment outcome and hypericum" e limitando para metanálises, foram localizados nove artigos; utilizando "depression and hypericum", 13 artigos e com "hypericum and major depression", dois artigos (acesso em janeiro 2006). É descrito que o uso terapêutico dos extratos de hipérico tem sido justificado, predominantemente, pelas evidências clínicas de eficácia e apenas parcialmente por resultados de estudos científicos⁸. Nos últimos anos, estudos mais adequados têm sido realizados^{6,7,8,9,10,11} e as evidências para a eficácia do hipérico têm sido contestadas, principalmente, por razões metodológicas^{6,10,11}.

Uma metanálise com 37 ensaios clínicos controlados, randomizados, duplo-cego com pacientes com depressão, 26 comparando os efeitos clínicos do hipérico com placebo e 14 comparando com antidepressivo padrão, mostra marcante heterogeneidade nos resultados dos estudos comparados com place-

bo¹⁰. Ensaios mais amplos, controlados com placebo e restritos a pacientes com depressão maior, demonstraram efeitos benéficos mínimos^{10,11} enquanto ensaios mais antigos, menores e não restritos a pacientes com depressão maior demonstraram efeitos importantes¹¹.

Uma metanálise feita em duas etapas, com 15 estudos e depois com 18 (três estudos posteriores à primeira análise) mostrou que os efeitos em estudos recentes eram menores do que relatados em estudos mais antigos; a adição de estudos mais recentes na análise resultou em redução da magnitude do efeito¹².

Como a composição das preparações disponíveis comercialmente pode variar muito, os resultados dessas revisões se aplicam somente aos produtos testados e incluídos nestes estudos¹⁰.

As evidências atuais em relação aos extratos de hipérico são inconsistentes e controversas¹⁰. A planta pode apresentar menor eficácia no tratamento da depressão do que previamente sugerido^{10,11}. Questões como o grau e a acuidade do diagnóstico de depressão do paciente, o perfil favorável em relação às reações adversas do hipérico, a qualidade do medicamento utilizado (padronizado ou não) parecem permear sua utilização que somadas a problemas metodológicos encontrados nos estudos, interferem nos resultados encontrados.

Posologia

A dose diária média para uso interno é de 2-4 g de matéria-prima vegetal ou 0,2-1 mg do total de hipericina².

A dose usual de hipérico é de 300 mg três vezes ao dia de extrato padronizado contendo 0,3% de hipericina ou 2% de hiperforina⁶.

As dosagens máximas seguras na gestação, lactação ou para indivíduos com doença renal severa ou doença hepática não são conhecidas⁶.

Efeitos indesejados

São relatados sintomas gastrintestinais, reações alérgicas, cansaço,^{3,4,5,9,13} tontura, confusão, boca seca^{4,5,9,13} e fotossensibilidade^{2,3,5,6,13} que pode aumentar o risco de catarata⁶. Não há dados de segurança nem de eficácia a longo prazo⁵. Como outros antidepressivos, o hipérico pode causar episódios de *mania*^{3,6}.

Mesmo que, os efeitos indesejados descritos sejam leves e reversíveis, não se conhece a sua segurança a longo prazo⁵.

Interações

A erva-de-São-João é geralmente bem tolerada quando administrada como monoterapia. Entretanto, pode induzir enzimas de metabolização e interagir com vários fármacos^{4,6}. Tem mostrado afetar a atividade de múltiplos citocromos (principalmente a isoenzima 3A4 do citocromo P450)⁶, bem como a proteína de transporte glicoproteína-P^{4,6}. Evidências indicam que a planta pode reduzir as concentrações séricas de inibidores de proteases, inibidores da transcriptase reversa nucleosídica^{6,14}, imunossuppressores (ciclosporina e tacrolimo) e agentes antineoplásicos, sendo contra-indicado o uso concomitante¹⁴.

De acordo com busca feita no site Pubmed, com as palavras “hypericum and interactions”, limitando a busca para revisões, foram encontrados 75 artigos. Muitos fármacos já foram bem estudados, dentre eles a varfarina é o que possui mais relatos de interações com o hipérico¹⁴. Outra interação relevante é com os contraceptivos orais que podem ter sua

eficácia diminuída podendo ocorrer gravidez indesejada e sangramentos irregulares. Fármacos de janela terapêutica estreita devem ser monitorados cuidadosamente; interações farmacodinâmicas podem ocorrer em combinações de hipérico com agentes serotoninérgicos¹⁵.

Estudos de revisão mostraram que o hipérico é um potencial redutor da biodisponibilidade de muitos fármacos convencionais. Entretanto, muitos estudos possuem falhas e variabilidade metodológica, tornando os resultados inconclusivos¹⁶.

Para alguns medicamentos não há relato de casos clínicos da interação medicamentosa, apenas informações baseadas no seu metabolismo. É o caso dos beta-bloqueadores, paclitaxel¹⁷, sirolimo^{4,17} e tamoxifeno¹⁷. Recomenda-se evitar o uso concomitante destes medicamentos¹⁷.

O hipérico usado como monoterapia possui baixo risco de fotossensibilidade³, entretanto em conjunto com outros medicamentos que também causam sensibilidade a luz solar, pode aumentar o risco de queimaduras solares^{6,13}. Recomenda-se evitar o uso concomitante principalmente com isotretinoína, piroxicam, quinolonas e tetraciclina¹³.

Cabe mencionar que o elevado potencial de interações medicamentosas dos produtos a base de hipérico, reconhecido a partir da ampliação do uso, motivou alertas de agências regulatórias no exterior e no Brasil, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), chamando a atenção especialmente para as interações com contraceptivos orais, anticonvulsivos, indinavir, varfarina, digoxina e teofilina (Alertas Federais de Farmacovigilância – Alerta SNVS/ANVISA/Ufarm nº 7, de 15.03.2002). A ANVISA, tendo em vista a necessidade de acompanhamento médico no tratamento de distúrbios depres-

sivos, determinou a exigência de comercialização sob prescrição médica para todos os produtos a base de hipérico (Resolução Específica nº 357 de 28.02.2002)¹.

Interações de importância moderada e maior são apresentadas na tabela a seguir.

Tabela: Interações medicamentosas do hipérico, seus efeitos, manejo e gravidade.

Os códigos de A-G são referentes ao mecanismo da interação.

| FÁRMACO/CLASSE | EFEITO | MANEJO | IMPORTÂNCIA |
|--|---|---|---|
| Amiodarona A ¹⁷ | Redução dos níveis plasmáticos da amiodarona ¹⁷ . | Evitar o uso concomitante ¹⁷ . | Maior ¹⁷ . |
| Anestésicos G ¹⁷ | -Risco de colapso cardiovascular ¹⁷ ; -Atraso do efeito anestésico ¹⁷ . | Evitar o uso de hipérico durante os cinco dias que antecedem o uso de anestésico ¹⁷ . | Maior ¹⁷ . |
| Anticonvulsivantes A ^{4,13,17} | Redução dos níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes ^{4,13,17} . | Interromper o tratamento com hipérico ⁴ ou monitorar a concentração sérica dos anticonvulsivantes ¹⁷ e se necessário, fazer ajustes das doses ⁴ . | Moderada ¹⁷ . |
| Antidepressivos tricíclicos A ^{4,17,18} C ¹⁷ | -Redução dos níveis plasmáticos da amitriptilina e da nortriptilina ^{3,4,17,18} . -Riscos de síndrome serotoninérgica quando não houver interação metabólica ¹⁷ . | -Evitar o uso concomitante ^{17,18} . -Ajustar as doses do antidepressivo caso necessário ¹⁸ . | Moderada ^{17,18} . |
| Benzodiazepínicos A ^{17,18,19} | Redução dos níveis plasmáticos ¹⁸ e efetividade dos benzodiazepínicos ¹⁷ . | Monitorar alterações na terapêutica e efeitos adversos para uso concomitante ¹⁷ . | Moderada ^{17,18} . |
| Bloqueadores de canais de cálcio A ^{17,19} B ¹⁷ | Redução da biodisponibilidade dos bloqueadores dos canais de cálcio ¹⁷ . | Monitorar a efetividade do bloqueador de canais de cálcio ¹⁷ . | Moderada ¹⁷ . |
| Buspirona C ¹⁷ | Risco de síndrome serotoninérgica ou hipomania ¹⁷ . | Evitar o uso concomitante, especialmente com outros medicamentos psicotrópicos ¹⁷ . | Moderada ¹⁷ . |
| Ciclosporina A ^{17,18,19} B ^{17,18} | -Redução dos níveis plasmáticos de ciclosporina ^{3,4,9,13,17,18} ; -Risco de rejeição ao transplante ^{4,5,6,9,13,17,19} . -Ao interromper o uso de hipérico, o metabolismo volta ao normal dentro de 2 a 3 semanas ^{5,9} . | -Os níveis da ciclosporina podem aumentar ao interromper o uso de hipérico, necessitando ajuste de dose ^{9,13,17} . -Evitar a administração concomitante ^{4,17,18} . | Maior ¹⁸ . |
| Clozapina A ¹⁷ | Redução dos níveis plasmáticos e eficácia da clozapina ¹⁷ . | O uso concomitante pode requerer ajuste de dose de clozapina ¹⁷ . | Moderada ¹⁷ . |
| Contraceptivos orais A ^{17,18,19} B ¹⁷ | -Redução da eficácia ^{3,4,6,17,18,19} ; -Sangramento intermenstrual ^{4,5,9,17,19} devido a diminuição das concentrações de etinilestradiol ^{5,9} (esteróides ⁴). -Falha na terapia hormonal de emergência ⁴ . | Mulheres que tomam contraceptivos orais deveriam evitar a utilização do hipérico ou usar um método contraceptivo adicional ^{4,17,18} . | Moderada ¹⁸ . Maior ¹⁷ . |
| Digoxina A ¹⁶ B ^{4,5,9,13,17,18} | Redução dos níveis plasmáticos ^{3,4,5,13,17,18} e de eficácia da digoxina ^{17,18} . | Evitar a administração concomitante ^{4,13,17,18} . | Moderada ¹⁸ . Maior ¹⁷ . |

(A) Indução do sistema enzimático do citocromo P450 pelo hipérico; (B) Indução da proteína transportadora glicoproteína-P pelo hipérico; (C) Síndrome serotoninérgica pode ser ocasionada pelo efeito farmacológico aditivo; (D) Antagonismo na formação de complexos com a topoisomerase II; (E) Estudos sugerem que a interação seja farmacodinâmica; (F) Efeito aditivo sobre a inibição da monoamina oxidase; (G) Desconhecido.

| FARMACO/CLASSE | EFEITO | MANEJO | IMPORTÂNCIA |
|---|--|--|---|
| Estatinas A ^{13,17,18,19} | Redução da biodisponibilidade da sinvastatina, mas não da pravastatina ^{13,17,18} . | - Ajuste de dose deverá ser feito em pacientes que fizerem o uso concomitante ¹⁷ . | Moderada ^{17,18} . |
| Etoposídeo A ^{4,13,17} B ¹⁷ D ¹⁷ | -Estudos realizados in vitro sugerem que a hipericina poderia antagonizar os efeitos citotóxicos do etoposídeo ^{4,13,17} . -Aumento do metabolismo do etoposídeo ¹⁷ . | Deve ser evitado o uso do hipérico em pacientes tratados com etoposídeo ou citotóxicos relacionados ^{4,13,17} (doxorubicina, mitoxantrona e teniposídeo) ¹³ . | Maior ¹⁷ . |
| Hipoglicemiantes orais e Insulina E ¹⁷ | Administração concomitante pode ocasionar hipoglicemia ¹⁷ . | A glicemia deve ser controlada ¹⁷ . | Moderada ¹⁷ . |
| Imatinibe A ^{4,17,19} | O uso concomitante pode reduzir as concentrações séricas do imatinibe ^{4,17} . | Evitar o uso de hipérico. O uso concomitante pode requerer ajuste de dose do imatinibe ¹⁷ . | Maior ¹⁷ . |
| Indinavir e outros inibidores da protease A ^{4,5,9,13,17,18,19} B ¹⁷ | -Redução dos níveis plasmáticos do indinavir ^{3,4,5,13,17,18} . -Resposta inadequada e potencial de resistência ^{17,19} . -Metabolismo normal após 2 a 3 semanas após cessado uso do hipérico ^{5,9} . | -Evitar o uso do hipérico ^{4,17,18} . -Pacientes que administram os dois concomitantemente deveriam controlar a carga viral ⁴ . -A retirada do hipérico pode causar toxicidade ^{5,9,13} . | Maior ¹⁸ . |
| Inibidores da monoamina oxidase (IMAO) C e/ou F ¹⁷ | A combinação pode ocasionar síndrome serotoninérgica e/ou aumento do risco de crise hipertensiva ¹⁷ . | -Evitar o uso concomitante; -Aguardar 14 dias após terminada a terapia com IMAO para iniciar terapia com hipérico ¹⁷ . | Maior ¹⁷ . |
| Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) C ^{17,18} | Os pacientes podem apresentar síndrome serotoninérgica ^{3,4,5,6,9,13,17} . | -Evitar usar o hipérico caso o paciente estiver fazendo tratamento com ISRS ^{4,17,18} ; -Caso os pacientes estejam utilizando o hipérico, recomenda-se parar a terapia e aguardar duas semanas para iniciar a terapia com ISRS ¹⁷ . | Moderada ¹⁸ . Maior ¹⁷ . |
| Loperamida G ¹⁷ | Delírio com sintomas de confusão, agitação e desorientação ¹⁷ . | Monitorar os pacientes para possíveis alterações mentais ¹⁷ . | Moderada ¹⁷ . |
| Metadona A ^{17,18} B ¹⁸ | Redução dos níveis de metadona e aumento dos riscos de sintomas de retirada ^{17,18} . | Evitar o uso concomitante. No caso de necessidade de terapia antidepressiva, escolher antidepressivos com o mínimo de efeito sobre o citocromo P450 3A4 ¹⁷ . | Moderada ^{17,18} . |
| Omeprazol A ^{17,19} | Redução dos níveis plasmáticos do omeprazol ¹⁷ . | -Aumento das doses de omeprazol para manter a efetividade pode ser necessário ¹⁷ . | Moderada ¹⁷ . |
| Teofilina A ^{17,18} | Redução dos níveis plasmáticos ^{3,4,5,9,13,17,18} e perda do efeito broncodilatador ^{9,13} . | O uso concomitante não é recomendado ¹⁷ devido a janela terapêutica estreita da teofilina ^{3,18} . Monitorar os níveis de teofilina ^{7,18} e a redução da sua eficácia ¹⁷ . | Moderada ^{17,18} . |

(A) Indução do sistema enzimático do citocromo P450 pelo hipérico; (B) Indução da proteína transportadora glicoproteína-P pelo hipérico; (C) Síndrome serotoninérgica pode ser ocasionada pelo efeito farmacológico aditivo; (D) Antagonismo na formação de complexos com a topoisomerase II; (E) Estudos sugerem que a interação seja farmacodinâmica; (F) Efeito aditivo sobre a inibição da monoamina oxidase; (G) Desconhecido.

| FARMACO/CLASSE | EFEITO | MANEJO | IMPORTÂNCIA |
|--|---|--|---|
| Triptanos: C ¹⁷ | -Possível aumento dos efeitos serotoninérgicos ¹⁷ . -Possível aumento dos efeitos adversos (vasoconstrição cerebral, por exemplo) ¹⁷ . | Evitar o uso concomitante ^{4,17} ou retirar o hipérico do tratamento ⁴ . | Moderada ¹⁷ . |
| Varfarina e outros anticoagulantes: A ^{13,17,18,19} | Redução dos níveis plasmáticos ^{3,4,5,13,17} e redução do efeito anticoagulante ^{4,9,17,18} . | -Ao interromper o uso do hipérico pode haver necessidade de ajuste de dose ¹⁷ . - Avaliar os parâmetros de coagulação ^{4,13,17,18} e a necessidade de aumento de dose do anticoagulante ^{4,17} . | Moderada ¹⁸ Maior ¹⁷ . |

(A) Indução do sistema enzimático do citocromo P450 pelo hipérico; (B) Indução da proteína transportadora glicoproteína-P pelo hipérico; (C) Síndrome serotoninérgica pode ser ocasionada pelo efeito farmacológico aditivo; (D) Antagonismo na formação de complexos com a topoisomerase II; (E) Estudos sugerem que a interação seja farmacodinâmica; (F) Efeito aditivo sobre a inibição da monoamina oxidase; (G) Desconhecido.

REFERÊNCIAS

- SIMÕES, C. M. O. et al. (Org.) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC, 2003.
- BLUMENTHAL, M. (Ed.) **The Complete German Commission e Monographs: therapeutic guide to herbal medicines**. Austin: American Botanical Council; Boston: Integrative Medicine Communications, 1998.
- BRUNETON, J. **Fitoterapia**. Zaragoza: Acribia, 2004.
- STOCKLEY, I. H. (Ed.) **Stockley: interacciones farmacológicas**. Barcelona: Pharma Editores, 2004.
- RIESGO de Interacciones com la Hierba de San Juan (hiérico). **Butletí Groc**, Barcelona, v. 13, n. 3, p. 9-10, mayo-jun., 2000.
- BRATMAN, S.; GIRMAN, A. M. **MOSBY'S Handbook of Herbs and Supplements and their Therapeutic Uses**. St. Louis: Mosby, 2003.
- MOSBY'S Drug Consult**. St. Louis: Mosby, 2005.
- LAAKMANN, G.; JAHN, G.; SCHULE, C. Hypericum Perforatum Extract in Treatment of Mild to Moderate Depression: clinical and pharmacological aspects. **Der Nervenarzt**. v. 73, n. 7, p. 600-612, juli, 2002. Resumo.
- FISCHER, M.I.; CAMARGO, A.L. Noticias sobre medicamentos. Drug Information. **Caderno de Farmácia**, v. 16, n. 1, p. 43, 2000.
- LINDE, K. et al. St John's Wort for Depression. **Cochrane Database Syst Rev**. England, n. 3, Art. No.: CD000448, 25 feb., 2005.
- LINDE, K. et al. St John's Wort for Depression: meta-analysis of randomised controlled trials. **Br J Psychiatry**. v. 186, p. 99-107, 2005.
- WERNEKE, U.; HORN, O.; TAYLOR, D. M. How Effective is St John's Wort? The evidence revisited. **J Clin Psychiatry**. v. 65, n. 5, p. 611-617, may, 2004.
- HARKNESS, R.; BRATMAN, S. **MOSBY'S Handbook of Drug-Herb and Drug-Supplement Interactions**. St. Louis: Mosby, 2003.
- MANNEL, M. Drug interactions with St John's wort : mechanisms and clinical implications. **Drug Saf**. v. 27, n. 11, p. 773-797, 2004.
- MILLS, E. et al. Interaction of St. John's Wort With Conventional Drugs: systematic review of clinical trials. **BMJ**. London, v. 329, p. 27-30, 3 july, 2004.

16. BRAZIER, N. C.; LEVINE, M. A. H. Drug-Herb Interaction Among Commonly used Conventional Medicines: a compendium for health care professionals. **Am J Ther.** v. 10, n. 3, p. 163-169, may-june, 2003.
17. KLASCO R. K. (Ed): **DRUGDEX® System.** Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Vol. 126 expires [12/2005]).
18. TATRO, D. S. (Ed.). **Drug Interaction Facts 2005:** the authority on drug interactions. St. Louis: Facts & Comparisons, 2005.
19. XIE, H.; KIM, R. B. St John's Wort–Associated Drug Interactions: short-term inhibition and long-term induction? **Clin Pharmacol Ther.** v. 78, n. 1, p. 19-24, july, 2005.

Elaborado pelo acadêmico de Farmácia César Augusto Braum e Farm. Maria Isabel Fischer.

Revisado por Farm. Aline Lins Camargo, Isabela Heineck e Fabiana Wahl Hennigen.