

Hypericum perforatum L.**IDENTIFICAÇÃO****Família**

Hypericaceae.⁽¹⁾

Nomenclatura popular

Erva-de-são-joão, hipérico.⁽²⁾

Parte utilizada/órgão vegetal

Planta inteira com parte aérea florida.^(2,3)

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Indicado para o tratamento dos estados depressivos leves a moderados.⁽⁴⁻¹⁷⁾

CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes do fitoterápico não devem fazer uso. Não usar em episódios de depressão grave. Esse fitoterápico é contraindicado para crianças abaixo de seis anos.⁽³⁾

Não existem dados disponíveis sobre o uso de *H. perforatum* na gravidez e na lactação, porém há relatos que o extrato pode inibir a secreção de prolactina, portanto, não se recomenda seu uso em mulheres grávidas e lactantes.⁽³⁾

PRECAUÇÕES DE USO

Deve evitar-se a exposição ao sol ou aos raios ultravioletas quando do uso desse fitoterápico, principalmente sem proteção, devido ao efeito fotosensibilizante de *H. perforatum*.⁽¹⁸⁾ Não há restrições para o uso de *H. perforatum* por pessoas que operam veículos e máquinas.⁽¹⁹⁾ A administração do fitoterápico deve ser cuidadosa em pacientes utilizando medicamentos de uso contínuo. Em casos de hipersensibilidade ao fitoterápico, recomenda descontinuar-se o uso e consultar um médico.⁽¹⁹⁾

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados a mulheres grávidas, esse fitoterápico está incluído na categoria de risco C, ou seja, não foram realizados estudos em animais nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. Portanto, esse fitoterápico não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.⁽²⁰⁾

EFEITOS ADVERSOS

O uso de fitoterápicos à base de extratos de *H. perforatum* pode causar reações fotossensibilizantes.⁽²¹⁾ Em casos raros, podem aparecer irritações gastrointestinais, reações alérgicas, fadiga e agitação.⁽⁷⁻¹⁷⁾ Os extratos de *H. perforatum* são geralmente bem tolerados com incidência de reações adversas em torno de 0,2% dos casos avaliados em estudos clínicos. As reações adversas gastrointestinais podem ser minimizadas ao administrar o fitoterápico após as refeições.^(7,10,17)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É bem tolerado em uso clínico, mas há evidências de interações significativas com alguns fármacos: como ciclosporina, anticoagulantes cumarínicos, anticoncepcionais orais, teofilina, digoxina, indinavir e possivelmente outros inibidores da protease e transcriptase reversa, prejudicando os efeitos desses. Isso ocorre devido à indução pelo *H. perforatum* da via metabólica envolvendo o citocromo P-450.⁽¹⁹⁾

A associação de *H. perforatum* com inibidores da MAO são contraindicados, assim como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, como a fluoxetina.⁽²²⁾ A combinação de *H. perforatum* com outros fármacos antidepressivos convencionais, tais como os antidepressivos tricíclicos ou fluoxetina, não é recomendada, exceto sob supervisão médica.⁽²³⁾

Há inúmeros relatos que possibilitam concluir que extratos de *H. perforatum* estimulam as enzimas hepáticas que realizam o metabolismo de drogas e podem reduzir os níveis séricos e eficácia terapêutica de outros medicamentos.⁽²⁴⁻²⁸⁾ A coadministração de teofilina e extrato de *H. perforatum* reduziu o nível sérico de teofilina em paciente, requerendo aumento da dose.⁽²⁴⁾ A administração concomitante de *H. perforatum* e digoxina reduziu as concentrações séricas de digoxina após 10 dias de tratamento.⁽²⁵⁾ A diminuição das concentrações séricas de ciclosporina, varfarina e fenoprocumarina foi observada em pacientes que foram tratados concomitantemente com extratos de *H. perforatum*.⁽²⁶⁾ O uso concomitante de *H. perforatum* em cinco pacientes com inibidores da recaptção da serotonina resultou em sintomas de excesso de serotonina.⁽²⁷⁾ Foi divulgado um relatório sobre a interação significativa de drogas com o *H. perforatum* e indinavir, inibidor da protease, usado para tratar infecções por HIV.⁽²⁸⁾ O *H. perforatum* reduziu substancialmente as concentrações plasmáticas de indinavir, devido à indução da via metabólica do citocromo P-450. Como consequência, a utilização concomitante de *H. perforatum* e inibidores da protease ou inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos não

é recomendada, e pode resultar em concentrações sub-terapêuticas de drogas anti-retrovirais, levando à perda da atividade virucida e o desenvolvimento de resistência.⁽²⁸⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas e comprimidos contendo extrato seco e tintura.^(18,29,30)

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Uso adulto: 0,8 a 1,2 mL da tintura 3 vezes ao dia. Extrato seco (300 mg, 3 vezes ao dia).^(5,7,8,13,17,18)

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Tal como acontece com outras drogas antidepressivas, a observação dos efeitos terapêuticos de *H. perforatum* podem requerer 2-4 semanas de tratamento.⁽¹⁸⁾

SUPERDOSAGEM

Tratamentos com raios ultravioleta ou exposição prolongada à luz solar devem ser evitados durante o tratamento com *H. perforatum*, devido à ocorrência de fotossensibilização em indivíduos sensíveis a luz.⁽¹⁸⁾

Em animais, foi observado aumento da fotossensibilidade. Se ocorrer superdosagem em seres humanos, deve-se proteger a pele dos raios solares ou ultravioleta por duas semanas. Porém, caso ocorra ingestão de doses excessivas, deve-se provocar o esvaziamento gástrico logo após o acidente. Em doses maciças, foram relatadas alterações do ritmo cardíaco, da visão, depressão, estados de confusão mental, alucinação e psicose. Em caso de superdosagem, suspender o uso e procurar orientação médica de imediato.⁽¹⁹⁾

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico, somente sob prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Antraquinonas e flavonoides.⁽²⁹⁻³²⁾

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Apesar das inibições da MAO e COMT terem sido demonstradas em ensaios *in vitro* com frações de

extratos, hipericina e flavonas, com os estudos concluiu-se que o efeito antidepressivo do *H. perforatum* não pode ser explicado por inibição da MAO. Outros possíveis mecanismos incluem a ação do extrato em modular a produção de citocinas, a expressão de receptores serotoninérgicos e o eixo hipotálamo-pituitário-adrenal.⁽³³⁻³⁸⁾

Toxicológicos

Estudos relacionados à toxicidade aguda e doses repetidas não apresentaram efeitos tóxicos. Foram observados resultados positivos para o extrato etanólico no teste de AMÉS relacionados à quercetina, considerados fracos e irrelevantes para humanos. Não foram observados sinais de mutagenicidade em testes *in vitro* e *in vivo*.⁽²⁰⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Estudo de metanálise com 23 estudos randomizados, duplo cegos, constituído de 1.757 pacientes com depressão de leve a moderada, foi realizado para determinar a efetividade de *Hypericum perforatum*. Concluiu-se que o *H. perforatum* foi significativamente superior ao placebo com poucos efeitos adversos em relação aos antidepressivos padrões.⁽³⁹⁾

Toxicológicos

Foram relatados efeitos que podem estar relacionados ao uso desse fitoterápico, tais como: reações alérgicas dermatológicas, neurológicas, cardiovasculares, gastrointestinais e geniturinárias em pequena a média escala, geralmente reversíveis com a suspensão do tratamento.⁽³⁹⁾

REFERÊNCIAS

- (1) TROPICOS. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/7800012?tab=synonyms>>. Acesso em: 03 maio. 2016.
- (2) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitoterapia Magistral**: Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. São Paulo: Anfarmag. 2005.
- (3) WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 2, p. 149-171, 2004.
- (4) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International statistical classification of diseases and related health problems, Tenth revision (ICD-10)**. Geneva: World Health Organization, vol. 1, 1992.
- (5) ERNST, E. St John's wort, an antidepressant? A systematic, criteria-based review. **Phytomedicine**, v. 2, p. 67-71, 1995.
- (6) LAAKMANN, G. *et al.* St John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. **Pharmacopsychiatry**, v. 31, supl. 1, p. S54-S59, 1998.
- (7) LINDE, K. *et al.* St John's wort for depression - an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. **British Medical Journal**, v. 313, p. 253-258, 1996.
- (8) MAISENBACHER, H. J. *et al.* Therapie von Depressionen in der Praxis. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit Hyperici herba. **Natura Medica**, v. 7, p. 394-399, 1992.
- (9) PIESCHL, D. *et al.* Zur Behandlung von Depressionen. Verblindstudie mit einem pflanzlichen Extrakt Johanniskraut. **Therapiewoche**, v. 39, p. 2567-2571, 1989.
- (10) SCHRADER, E. *et al.* *Hypericum* treatment of mild-moderate depression in a placebocontrolled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. **Human Psychopharmacology**, v. 13, p. 163-169, 1998.
- (11) SCHULTZ, H.; JOBERT, M. Effects of *Hypericum* extract on the sleep EEG in older volunteers. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 7, supl. 1, p. S39-S43, 1994.
- (12) SCHULTZ, H. *et al.* Clinical trials with phytopharmacological agents. **Phytomedicine**, v. 4, p. 379-387, 1997.
- (13) VOLZ, H. P. Controlled clinical trials of *Hypericum* extracts in depressed patients - an overview. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 72-76, 1997.
- (14) VORBACH, E. U.; ARNOLDT, K. H.; HÜBNER, W. D. Efficacy and tolerability of St John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 81-85, 1997.
- (15) WHEATLEY, D. LI 160, an extract of St John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients - a controlled 6-week clinical trial. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 77-80, 1997.
- (16) WHEATLEY, D. *Hypericum* extract: potential in the treatment of depression. **CNS Drugs**, v. 9, p. 431-440, 1998.
- (17) WOELK, H. *et al.* Benefits and risks of the *Hypericum* extract LI 160: drugmonitoring study with 3250 patients. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 7, supl. 1, p. S34-S38, 1994.
- (18) BLUMENTHAL, M, BUSSE W. R.; GOLDBERG, A.; GRUENWALD, J; HALL, T.; RIGGINS, C. W.; RISTER R. S.; eds. KLEIN, S.; RISTER, R. S. trans. **The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide Herbal Medicines**. Austin, TX: American Botanical Council; Boston: Integrative Medicine Communication, 1998.
- (19) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulas Padrão de Medicamentos Fitoterápicos**. Disponível em: <<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fwps%2Fwcm%2Fconnect%2F95fb45804f88c0afba2dff9a71dcc661%2FHypericum%2Bperforatum%2B-%2Bbula%2BProfessional%2Bde%2Bsa%25C3%25BAde.docx%3FMOD%3DAJPERES&ei=Z9frVNzgE6XksASC14GYDg&usg=AFQjCNGJPcdFR9nuhUt05L7SRf9kMqTUoQ&sig2=s4pEUIKsfD55hF7J6W5pvg>>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (20) EMA. European Medicines Agency. **Community on Herbal Monograph Products (HMPC)**. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059149.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2015.
- (21) SIEGERS, C. P. *et al.* Zur Frage der Phototoxizität von *Hypericum*. **Nervenheilkunde**, v. 12, p. 320-322, 1993.
- (22) KONIG, C. D. *Hypericum perforatum* L. (gemeines Johanniskraut) als Therapeutikum bei depressiven Verstimmungszuständen - eine Alternative zu synthetischen Arzneimitteln? [Dissertation]. Basel: University of Basel, 1993.
- (23) COTT, J. M. *In vitro* receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract.

- Pharmacopsychiatry**, v. 30, supl. 1, p. S108-S112, 1997.
- (24) Nebel, A. *et al.* Potential metabolic interaction between St John's wort and theophylline. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 33, p. 502, 1999.
- (25) Johne A.; Brockmüller, J.; Bauer, S.; Maurer, A.; Langheinrich, M.; Roots, I.. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). **Clin Pharmacol Ther.** 66:338-45.1999
- (26) ERNST, E. Second thoughts about safety of St John's wort. **Lancet**, v. 354, p. 2014-2016, 1999.
- (27) LANTZ, M. S.; BUCHALTER, E.; GIAMBANCO, V. St John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 12, p. 7-10, 1999.
- (28) PISCITELLI, S. C. *et al.* Indinavir concentrations and St John's wort. **Lancet**, v. 355, p. 547-548, 2000.
- (29) American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) Monograph. Herbalgram: **The Journal of the American Botanical Council and the Herb Research Foundation**. 40:1-16. 1997.
- (30) BISSET, N. G. **Herbal drugs and phytopharmaceuticals**. Boca Raton, FL: CRC Press, 1994.
- (31) BLASCHEK, W. *et al.* (Ed.). **Hägers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K**. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
- (32) NAHRSTEDT, A.; BUTTERWECK, V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. **Pharmacopsychiatry**, v. 30, p. 129-134, 1997.
- (33) COTT, J. *In vitro* receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract. **Pharmacopsychiatry**, v. 30 p. 108-112, 1997.
- (34) CHATTERJEE, S.; NOLDNER, M.; KOCH, E. *et al.* Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extract and hyperforin: the neglected possibility. **Pharmacopsychiatry**, v. 31, p. 7-15, 1998.
- (35) BUTTERWECK, V.; WALL, A.; LIEFLANDER-WULF, U. *et al.* *In vitro* receptor screening of pure constituents of St. John's wort reveals novel interactions with a number of GPCRs. **Psychopharmacol**, v. 162, p. 193-202, 2002.
- (36) PETROVIC, S.; MULLER, W. Pharmacological profile of *hypericum* extract; effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. **Arzneimittelforschung**, v. 45, p. 1145-1148, 1995.
- (37) MULLER, W.; ROSSOL, R. Effects of *Hypericum* extract on the expression of serotonin receptors. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 7, p. 63-64, 1994.
- (38) HOLZTL, J. Investigations about antidepressant and mood changing effects of *Hypericum perforatum*. **Planta Med**, v. 55, p. 601-602, 1989.
- (39) HAMMERNESS, P.; BASCH, E.; ULBRICHT, C.; BARRETTE, E..P.; FOPPA, I.; BASCH, S.; BENT, S.; BOON, H.; ERNST, E. St. John's Wort: A Systematic Review of Adverse Effects and Drug Interactions for the Consultation Psychiatrist. **Psychosomatics**, v. 44, p. 4, 2003.