

ARTIGO | REVISÃO DE LITERATURA
CIÊNCIAS DA SAÚDE



REVISTA
INVESTIGAÇÃO

INTERAÇÃO HYPERICUM PERFORATUM E ETHINYL ESTRADIOL: UMA REVISÃO DA LITERATURA.

Interaction Hypericum Perforatum and Ethinyl estradiol. A review of literature.

Prof. Dr. Élcio R. Rodrigues^{1*}, Prof. Dr. Daniel dos Santos^{1*}, FC Esp. Gabriel C. da Silveira^{1*},
Prof. MSc. Heverton A. Peres^{2*}.

¹Universidade de Franca- UNIFRAN, Franca, São Paulo, Brasil.
Av. Dr. Armando Sales Oliveira, 201, P. Universitário, Franca-SP.

²Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, FMRP-USP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.
*Av. Bandeirantes, 3900, CEP 14049-900 Ribeirão Preto, SP, Brasil. e-mail: haperes@usp.br

RESUMO

O uso de contraceptivos orais (CO) e Hypericum perforatum pode produzir interações medicamentosas (IM), sangramentos intermenstruais e até falha dos CO. Entretanto, alguns estudos da literatura são controversos, sendo objetivo desta revisão narrativa, analisar qualitativamente os artigos selecionados propondo medidas para resolver esta questão. De acordo com os artigos analisados, há poucos estudos clínicos controlados e nenhuma meta-análise e revisão sistemática sobre esta questão, além do pequeno número de mulheres em uso de CO com Hypericum perforatum envolvidas nestes estudos. Apesar desta limitação, não podemos ignorar esta interação, e uma proposta desta revisão, é a dispensação do CO de forma correta por Profissionais de Saúde, a aplicação do algoritmo e a consulta à tabela das IM do Hypericum perforatum no momento da dispensação, como ferramenta para auxiliar no manejo das mulheres em uso do CO com o Hypericum perforatum.

Palavras-chave: Hypericum perforatum, etinilestradiol, interação medicamentosa.

ABSTRACT

The use of oral contraceptives (OC) and Hypericum perforatum can produce drug interactions (IM), intermenstrual bleeding and even failure of the CO. However, some studies in the literature are controversial, being objective of this narrative review, qualitatively analyze the selected articles proposing measures to address this issue. According to the articles analyzed, there are few controlled clinical studies and no meta-analysis and systematic review on this issue, beyond the small number of women in OC use with Hypericum perforatum involved in these studies. Despite this limitation, we can not ignore this interaction, and a purpose of this review is the OC dispensation correctly by healthcare providers, the application of the algorithm and the query to drug interaction table Hypericum perforatum at the time of dispensing, as a tool to assist in the management of OC use in women with Hypericum perforatum.

Keywords: Hypericum perforatum, Ethinyl Estradiol, drug interaction.

INTRODUÇÃO

O *Hypericum perforatum*, é uma planta da família Hypericaceae popularmente conhecida como erva-de-São-João ou hipérico. O *Hypericum perforatum* é uma das ervas medicinais mais utilizadas e investigadas na literatura, devido aos principais componentes da planta como as naftodiantronas (hipericina e pseudohipericina) os flavonóides (rutina, quercetina, quercitrina, isoquercitrina e hiperosídeo) e os floroglucinos (hiperforina e adhiperforina). Dentre as propriedades farmacológicas do *Hypericum perforatum* destacam-se as atividades anti-inflamatórias (HAMMER et al. 2014), antifúngicas (SCALCO et al. 2014), e principalmente as atividades antidepressivas, devido à hipericina (WOELK, 2000 e BILIA, 2002). Além de antidepressiva, a hipericina apresenta atividades fotodinâmicas e apoptóticas podendo ser usada no tratamento do câncer (AGOSTINIS et al. 2002; VORBACH et al. 2000).

As interações medicamentosas (IM) ocorrem quando um fármaco e/ou nutriente interfere na ação do outro reduzindo ou aumentando sua eficácia. Algumas IM ocorrem quando o *Hypericum perforatum* é administrado junto com outros fármacos como a Digoxina (JOHNE et al. 1999), Amitriptilina e Nortriptilina (JOHNE et al. 2002), Ciclosporina (MAI et al. 2000) Indinavir (PISCITELLI et al. 2000) e Etinilestradiol (EMEA, 2000; MARKOWITZ et al. 2000). Devido ao grande consumo mundial do *Hypericum perforatum* as autoridades regulatórias como o FDA (Food and Drug Administration) e a EMEA (European Medicine Agency) emitiram em 2001 e 2005 alertas sobre as IM do *Hypericum perforatum* quando administrados concomitantemente com vários fármacos, especialmente os antirretrovirais (HALL et al. 2003; HENDERSON et al. 2002; Taylor, 2001).

A segurança do *Hypericum perforatum* com contraceptivos orais (CO) a base de etinilestradiol em relação à gravidez indesejada, foi analisada em alguns estudos (Miller, 2001; Dürr et al. 2000; YUE et al. 2000; HALL et al. 2003). Yue et al. demonstraram que a administração do *Hypericum perforatum* provocou sangramento intermenstrual em oito mulheres que faziam uso de CO por longo tempo, sendo que uma delas relatou que houve mudança no sangramento menstrual. Após a interrupção do *Hypericum perforatum*, os efeitos descritos acima foram revertidos. O provável mecanismo desta interação é a indução do CYP3A4, enzima que metaboliza o etinilestradiol (YUE et al. 2000). Hall et al. (2003) confirmaram esta interação em 12 mulheres saudáveis pré-menopáusicas que faziam uso de CO por mais de três meses. Os resultados deste estudo mostraram que houve um aumento significativo na depuração da noretindrona e uma redução no tempo de meia-vida de eliminação do etinilestradiol. De acordo com Hall, esse efeito também ocorreu devido à indução do CYP3A4. As mulheres participantes do estudo foram orientadas a usar outro método contraceptivo durante a utilização do *Hypericum perforatum* para evitar uma gravidez indesejada. Sete mulheres no Reino Unido e duas na Suécia relataram gravidez não planejada devido ao uso do *Hypericum perforatum* junto com o CO. Acredita-se que essa interação ocorreu devido a uma diminuição dos níveis plasmáticos da droga e indução do CYP3A4, porém, não houve dosagem da concentração plasmática do etinilestradiol nas mulheres mencionadas no estudo (HENDERSON et al. 2002). Uma revisão sistemática também demonstrou que o uso de *Hypericum perforatum* administrado junto com os contraceptivos orais reduziu os níveis plasmáticos do etinilestradiol e desogestrel (IZZO e ERNST, 2001).

Desta forma, sabendo que o *Hypericum perforatum* é produto natural muito consumido no Brasil, sendo encontrando em várias regiões e até mesmo em feiras livres, e que quando administrado concomitantemente com CO pode produzir sangramentos intermenstruais e até mesmo falha do contraceptivo, a presente revisão tem como objetivo de discutir os estudos disponíveis na literatura sobre o tema e fornecer informações atualizadas para auxiliar o Farmacêutico e os profissionais de saúde no cuidado das mulheres em uso de CO.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa, com uma síntese qualitativa dos dados analisados, sendo que, para a seleção dos artigos, utilizaram-se descritores na língua portuguesa (*Hypericum perforatum*, etinilestradiol e interação medicamentosa) e língua inglesa (Ethinyl estradiol, *Hypericum Perforatum* e Drug Interaction). Os dados coletados foram obtidos através de consultas em bases de dados como o Science Direct, Pubmed/Medline e Scielo publicados a partir de 1/1/2000 até 1/12/2015. Nesta revisão, os autores incluíram artigos como, revisões sistemáticas e meta-análise, estudos clínicos controlados e não controlados sendo excluídos os relatos de casos, estudos observacionais e estudos transversais. Consideraram-se esses critérios de buscas satisfatórios para atender aos objetivos deste trabalho.

De acordo com os autores, as interações descritas nesta acima, são baseadas em estudos in vitro e in vivo, pré-clínicos e clínicos. Assim, os casos clínicos relatados por vários autores podem ter resultados contraditórios devido à variabilidade interindividual como idade, gênero, genética e doenças

apresentadas pelos voluntários investigados. No entanto, as interações relatadas a partir dos estudos *in vitro* ou estudos pré-clínicos podem não ser preditivas da resposta em humanos (ABEBE, 2002).

RESULTADOS

Há poucos estudos clínicos controlados randomizados e não controlados descrevendo a interação *Hypericum perforatum* com etinilestradiol. Em relação aos estudos de meta-análise e revisões sistemáticas, os autores não encontraram artigos de acordo com o período de busca estabelecido na metodologia. Foram encontrados apenas cinco estudos clínicos selecionados para presente revisão, sendo que as principais limitações metodológicas encontradas nestes estudos foram: o número pequeno de mulheres em uso de *Hypericum perforatum* e CO, o curto período de acompanhamento e falta de dosagem do etinilestradiol na corrente sanguínea das mulheres participantes dos estudos.

O primeiro estudo clínico controlado randomizado foi feito com dezoito mulheres saudáveis em 2003, com o objetivo de investigar os efeitos do *Hypericum perforatum* sobre a farmacocinética do etinilestradiol e 3-cetodesogestrel e os episódios de sangramento de escape. Apesar do número pequeno de voluntários, e algumas limitações metodológicas, os resultados revelaram que não há evidências de ovulação em baixas doses de etinilestradiol (0,02 mg) e desogestrel (0,15 mg) administrados com o *Hypericum perforatum*, porém os episódios de sangramento intracíclico foram aumentados. De acordo com os autores, essas irregularidades são efeitos adversos do uso concomitante dos CO com o *Hypericum perforatum*, no entanto existe a possibilidade de gravidez indesejada (PFRUNDER et al. 2003).

O efeito do *Hypericum perforatum* nos sangramentos de escape e na farmacocinética de baixas doses noretindrona e etinilestradiol foi avaliado em dezesseis mulheres saudáveis. Os resultados demonstraram que o *Hypericum perforatum* aumentou o metabolismo da noretindrona e etinilestradiol nas mulheres estudadas. De acordo com os autores, as mulheres em uso de *Hypericum perforatum* junto com os CO descritos acima, devem ser orientadas sobre as possíveis falhas no tratamento contraceptivo e usar outro método alternativo (MURPHY et al. 2005). Em contraste aos estudos discutidos acima, pesquisadores alemães analisaram o efeito do extrato de *Hypericum perforatum* com baixa concentração de hiperforina administrado junto com o etinilestradiol (0,02 mg) e 3-cetodesogestrel (0,15mg) em dezesseis mulheres saudáveis por três meses, a fim de verificar a farmacocinética dos contraceptivos. Os resultados indicaram que a baixa dose do extrato de *Hypericum perforatum* não interage na farmacocinética dos contraceptivos de baixa dosagem (WILL-SHAHAB et al. 2009).

As mulheres em uso de CO de baixa e alta dosagem devem ser orientadas pelo Farmacêutico no momento da dispensação, seja na Farmácia ou nos Postos de Saúde sobre a interação *Hypericum perforatum* e etinilestradiol, porém ocorre apenas a dispensação sem a devida orientação. Nós como profissionais da saúde não podemos ignorar esta interação. Os Farmacêuticos são fundamentais na dispensação dos CO e poderiam desempenhar melhor sua função, uma vez que estão em uma posição estratégica para ajudar os pacientes em relação ao uso correto dos CO, às contra-indicações e às IM, contribuindo para melhorar a adesão e segurança do paciente (GARDNER et al. 2008). Em 2013, pesquisadores brasileiros demonstraram através de um estudo transversal com 185 farmacêuticos que trabalhavam em

farmácias comunitárias, que o tempo médio de dispensação do contraceptivo Ciclo[®] 21 foi de 160 segundos, concluindo que esses farmacêuticos não dispensam corretamente os CO podendo influenciar na ocorrência dos efeitos adversos, falha do tratamento e uma possível gravidez não desejada (Obreli-Neto et al. 2013).

Se a dispensação do CO fosse feita de maneira correta por Farmacêuticos e Profissionais de Saúde que estão na dispensação, poderíamos resolver este problema, mas a situação atual é bem diferente, pois o CO é apenas entregue as mulheres sem nenhuma orientação. As mulheres em uso CO e *Hypericum perforatum* abrem as portas para o Farmacêutico fazer um trabalho de qualidade e fortalecer a profissão farmacêutica, pois essas mulheres vão à farmácia ou nos postos de saúde mensalmente, e o Farmacêutico está em uma posição estratégica para fazer este trabalho.

Uma proposta para resolver este problema e ajudar o Farmacêutico e Profissionais de Saúde seria aplicar do algoritmo em todas as mulheres que fossem até a farmácia comprar o CO (figura 1). No momento da dispensação o Farmacêutico perguntaria a mulher: Você faz uso de algum medicamento além do CO? Se a resposta for sim, o Farmacêutico segue para a próxima pergunta: Qual é o nome deste medicamento? É fundamental esta pergunta, pois vários medicamentos além do *Hypericum perforatum* interagem com os CO e podem reduzir o efeito do mesmo. Após a resposta, o Farmacêutico consulta a tabela para checar a existência de interações medicamentosas e reações adversas (tabela 1). Após a checagem, o farmacêutico faz a orientação de forma correta sobre quais medicamentos interagem com CO e faz a intervenção se for necessário. Se a

paciente disser que não faz nenhum medicamento além do CO o farmacêutico orienta a paciente sobre o uso correto do CO. A criação das tabelas com as principais interações dos CO e do *Hypericum perforatum* (tabela 2) facilita a consulta para os profissionais de saúde e pode ser colada em cima do balcão para ajudá-los no momento da dispensação. É imperativo o Farmacêutico perguntar as mulheres se elas fazem uso de algum tipo de planta ou raiz na forma de chás ou infusões, pois estes não são considerados como medicamentos pela população. Em caso de uso, o Farmacêutico deve consultar a literatura através de livros, artigos científicos e sites específicos para averiguar a existência de IM podendo dar um feedback a paciente. Em algumas Farmácias de Franca, a tabela e o algoritmo estão sendo utilizados por Farmacêuticos, sendo muito bem visto pela população feminina, pois as mesmas se sentem mais seguras em relação ao uso correto dos CO e passam a confiar e dar credibilidade ao trabalho do Farmacêutico.

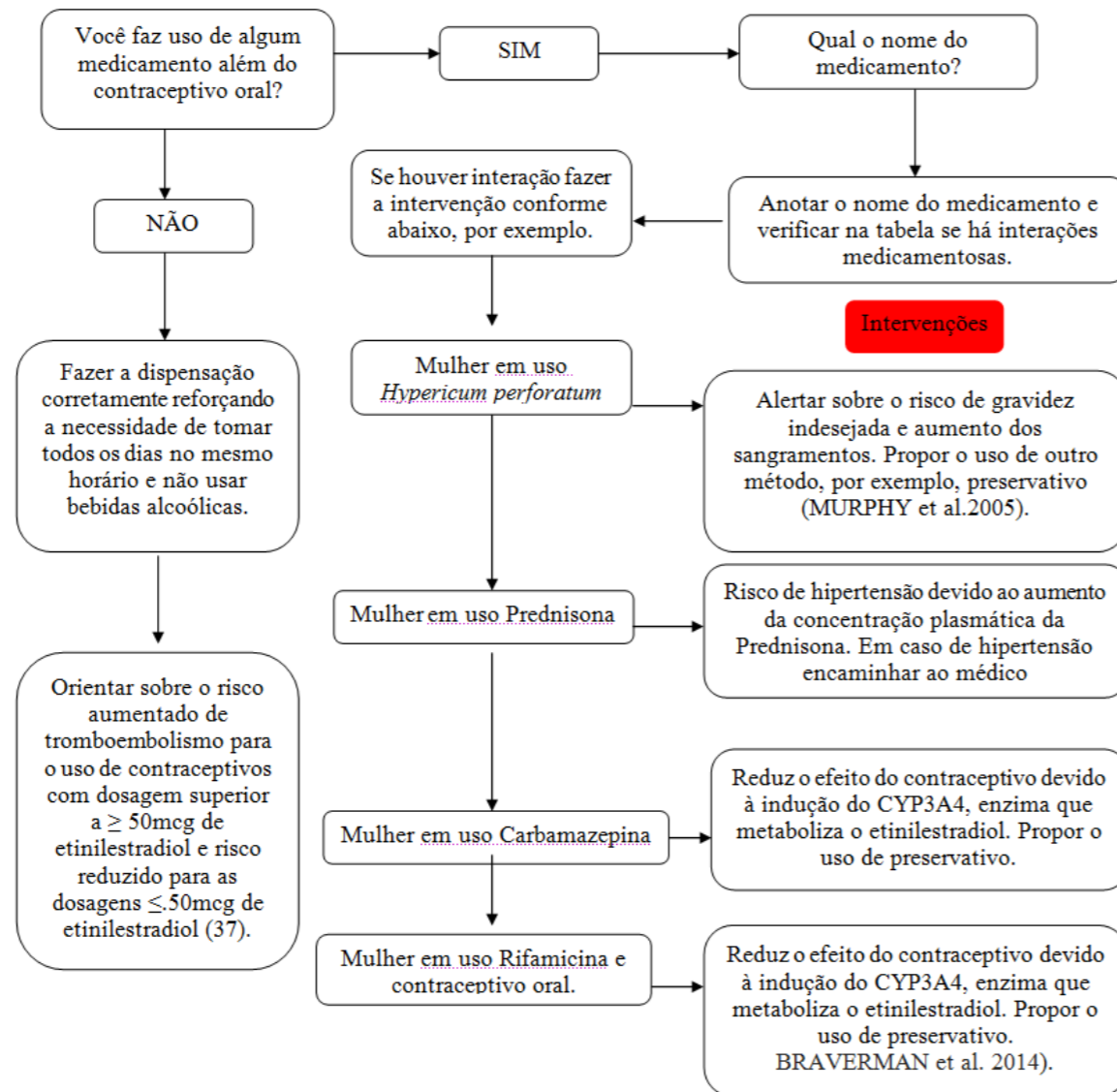


Figura 1: Algoritmo para as mulheres em uso de contraceptivos orais CONCLUSÃO

Fármaco	Mecanismo	Efeito	Referência
Antibiótico	Indução do CYP3A4	Redução da eficácia do contraceptivo. Orientar usar outro método contraceptivo	(BRAVERMAN et al.2014)
Rifampicina			
Anticonvulsivantes			
Fenobarbital			
Carbamazepina			
Oxcarbamazepina			
Lamotrigina			
Topiramato			
Antidepressivos			
<i>Hypericum Perforatum</i>			

Tabela 1: Interações Medicamentosas dos Contraceptivos Oraís

Fármaco	Mecanismo	Efeito	Referência
Alprazolam	Indução do CYP3A4	Reduz 54% da biodisponibilidade	
Amitriptilina	Indução do CYP3A4,CYP2D6,CYP2C19	Reduz 22-44% da biodisponibilidade	
Cafeína	Indução do CYP1A2	Aumento em 26% da Caféina	(SPARREBOOM et al.2004)
Digoxina	Indução da glicoprotéina P	Aumento de 25-33% da Digoxina	
Midazolam	Indução do CYP3A4	Aumento em 98% do Midazolam	
Anlodipina, Felodipina, Nifepidina, Verapamil	Indução do CYP3A4	Redução da concentração plasmática e eficácia terapêutica	(SARKER et al.2015)

Sertralina	Efeito serotoninérgico aditivo	Náuseas, vômito, agitação, ansiedade, confusão mental	(HENDERSON et al.2002)
Zolpiden	Indução do CYP3A4	Diminuição da concentração plasmática do Zolpiden	(HOJO et al.2001)

Tabela 2: Interações Medicamentosas do *Hypericum perforatum*

CONCLUSÃO

Vários estudos da literatura confirmaram a interação descrita nesta revisão, porém alguns estudos ainda são controversos devido ao número pequeno de mulheres em uso do CO junto com o *Hypericum perforatum*. Futuramente, estudos clínicos controlados e randomizados com um número maior de mulheres em uso conjunto destas substâncias devem ser realizados. O algoritmo e a consulta da tabela com as principais IM dos CO podem ser ferramentas úteis para os Profissionais de Saúde no manejo das mulheres em uso de CO, porém para que se comprove sua eficácia deste método é fundamental sua validação e padronização.

REFERÊNCIAS

Abebe, W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. 2002. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 27(6): 391-401.

Agostinis P, Vantieghem A, Merlevede W, Witte, PAM. 2002. Hypericin in cancer treatments: more light on the way. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 34(3): 221-241.

Bilia, AR, Gallori, S, Vincieri, FF. 2002. St. John's wort and depression. Efficacy, safety and tolerability an update. *Life Sciences*. 70(26): 3077-3096.

Brito MB, Nobre F, Vieira CS. 2011. Contraceção hormonal e sistema cardiovascular. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. 96(4): 81-89.

Dürr D, Bruno Sr, Gerd A, Kullak U, Katharina MR, Hans C, Steinert, Peter J. Meier KF. St John's wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. 2000. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 68(6): 598-604.

Ema. 2000. Public statement on the risk of drug interactions with *Hypericum perforatum* (St John's wort) and antiretroviral medicinal products. *Lancet*. 355(9227):547-548.

Gardner JS, Miller L, Downing DF, Le S, Blough D. 2008. Pharmacist prescribing of hormonal contraceptives: results of the Direct Access study. *JAPhA*.48(2):212-21.

Hammer, Kimberly DP, Diane F. Birt. 2014. Evidence for contributions of interactions of constituents to the anti-inflammatory activity of *Hypericum perforatum*. *Critical reviews in food science and nutrition*. 54(6): 781-789.

Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, Gorski JC. 2003. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 74(6), 525-535.

Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett, P.2002. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 54(4): 349-356.

Hojo Y, M Echizenya, Ohkubo T, Shimizu T. 2001. Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 36(6): 711-715.

Izzo AA, Ernst E. 2001. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs*. 61(15):2163-2175.

Johne A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. 1999. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther*. 66(4):338-345.

Johne A, Schmider J, Brockmüller J, Stadelmann AM, Störmer E, Bauer S, Scholler G, Langheinrich M, Roots I.2002. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on co-medication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol*. 22(1):46-54.

Mai I, Krüger H, Budde K, Johne A, Brockmüller J, Neumayer HH, Roots I. 2000. Hazardous pharmacokinetic interaction of St John's wort with the immunosuppressant ciclosporin. *Int J Clin Pharmacol-Ther*.38(10):500-502.

Miller JL. Interaction between indinavir and St. John's wort reported. *Am J Health Syst Pharm*. 2001. 57(7): 625-626.

Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. 2005. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception*. 71(6): 402-408.

Markowitz JS, De Vane CL, Boulton DW, Carson SW, Nahas Z, Risch SC. 2000. Effect of

St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life sciences*. 66(9): 133-139.

Obreli-Neto PR, Pereira LRL, Guidoni CM, Baldoni AO, Marusic S, De Lyra-Júnior DP. 2013. Use of Simulated Patients to Evaluate Combined Oral Contraceptive Dispensing Practices of Community Pharmacists. *PLoS ONE*. 8(12): 1-8.

Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, Haschke M, Bitzer J, Drewe J. 2003. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled Trial. *Br J Clin Pharmacol*. 56(6): 683-690.

Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J. 2000. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*. 355(9203):547-548.

Scalco N, Ladeira, AM, Lago, JHG, Young, MCM, Carvalho LR. 2014. Evaluation of the fungitoxic activity and isolation of alloaromadendrene-4 α , 10 β -diol in *Hypericum cordatum*. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s. 16(3): 744-749.

Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg, WD. 2004. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *Journal of Clinical Oncology*. 22(12):2489-2503.

Doc. Eletrônico (Internet): Taylor CL. FDA. Department of health and human services. Public Health Service. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/Kava_deardoc.PDF 2001, [acessado em Julho de 2015].

Vorbach EU, Arnoldt KH, Wolpert E. 2000. St John's wort: a potential therapy for elderly depressed patients? *Drugs Aging*. 16(3): 189-97.

Will-Shahab L, Bauer S, Kunter U, Roots I, Brattström A. 2009. St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *Eur J Clin Pharmacol*. 65(3): p.287-294.

Woelk, H. Comparison of St. 2000. John's wort and imipramine for treating depression: randomized controlled trial. *British Medical Journal*. 321(7260): 536-539.

Yue QY, Bergquist C, Gerdén B. Safety of St John's wort. 2000. *Lancet*. 355(9203): 576-577.