Erva-de-São-João: uma revisão das interações fitoterápicas e alopáticas

Yuri França da Costa[1], Diego Marques Moreira [2]*

[1] Discente de graduação do curso de Farmácia – Universidade Cruzeiro do Sul – UNICSUL, São Miguel - SP, Brasil.
[2] Docente do departamento de Ciências Biológicas e da Saúde – Universidade Cruzeiro do Sul – UNICSUL, São Miguel - SP, Brasil.

*Autor de Correspondência: Diego Marques Moreira
Endereço: Av. Dr. Ussiel Cirílo, 225 - Vila Jacuí, São Paulo - SP, 08060-070 Tel: 11 3003-1189.
E-mail: diegom.farmacia@gmail.com

Resumo

A erva-de-são-joão ou hipérico (*Hypericum perforatum L.*) é planta medicinal largamente utilizada no tratamento da depressão leve a moderada, havendo ampla utilização pela população. Dentre as atividades farmacológicas que desempenha, pode atuar como analgésico, anti-inflamatório, antimicrobiano, antiviral, antitumoral, antiobesidade, cicatrizante, antiplaquetário e antidepressivo. Embora evidencie inúmeros benefícios, o hipérico possui diversas interações com medicamentos alopáticos e fitoterápicos, tal como determinados antivirais, imunossupressores, anticoagulantes, anticoncepcionais, kava-kava, dentre outros, contrariando crença popular de que os produtos à base de planta difundem somente efeitos desejados. As interações constituem desde modificações na concentração plasmática à síndrome serotoninérgica, podendo representar sérios riscos aos usuários.

Palavras-chave: Hipérico e interações medicamentosas, interações alopáticas, interações fitoterápicas, erva-de-são-joão, antidepressivos, hiperforina.

ABSTRACT

St. John's Wort (Hypericum perforatum L.) is a widely used medicinal plant in the treatment of mild to moderate depression, with extensive popularity among the population. Among its pharmacological activities, it functions as an analgesic, anti-inflammatory, antimicrobial, antiviral, antitumor, anti-obesity agent, as well as a wound healer, antiplatelet, and antidepressant. Despite its numerous benefits, St. John's Wort interacts with both allopathic and herbal medications, including certain antivirals, immunosuppressants, anticoagulants, contraceptives, kava-kava, among others, contrary to the popular belief that plant-based products only yield desirable effects. These interactions range from alterations in plasma concentration to serotonin syndrome, posing serious risks to users.

Keywords: St. John's Wort and drug interactions, allopathic interactions, herbal interactions, antidepressants, hyperforin.

Introdução

Historicamente, produtos à base de plantas medicinais foram utilizados em diferentes sociedades ao redor do mundo há mais de cinco mil anos e ainda hoje constituem grande uso por parte da sociedade (FARZAEI et al, 2020). Por isso, tratando-se de um produto natural, difunde-se erroneamente crença de que os produtos à base de plantas são isentos de efeitos indesejáveis ou tóxicos, trazendo apenas benefícios em seu uso (SILVA; COLINO; NETO, 2021; PEDROSO;ANDRADE;PIRES,2021).

Tendo isso em vista, Campos (2019, páginas. 1,7,8,9) demonstra a significância no uso de plantas medicinais e fitoterápicos na contemporaneidade:

> "De maneira geral, nos países em desenvolvimento o uso de fitoterápicos possui protagonismo, sendo muitas vezes utilizado como a primeira opção de terapia. No brasil, 82% da população faz uso de fitoterápicos como forma de cuidado da saúde. Os fatores que explicam a elevada aceitação são diversos, dentre eles: as diversas crises econômicas do país; a dificuldade de acesso e o alto custo aos medicamentos tradicionais; a falta de tempo e/ou desconforto em comparecer aos serviços de saúde e relatar os problemas; a crença popular de que os fitoterápicos, por serem naturais, não fazem mal à saúde."

Dados apontam que o uso de fitoterápicos fornecidos através do Sistema Único de Saúde (SUS) cresceu 161% entre os anos de 2013 e 2015, havendo grande demanda por plantas medicinais no país (NUNES, 2018).

Paralelo a isso, a importância do estudo desta planta deve-se ao fato de que ocorrências de diagnóstico de depressão no Brasil sofreu elevação de 40% apenas no período de pré pandemia de Covid-19 ao primeiro trimestre de 2022 (RIVEROS; TASSO; URIVES, 2023). Além disso, o Brasil representa o pódio dentre os países da América Latina quando se trata de depressão, possuindo a maior taxa de pessoas com a doença na região latino-americana (NUNES, 2018).

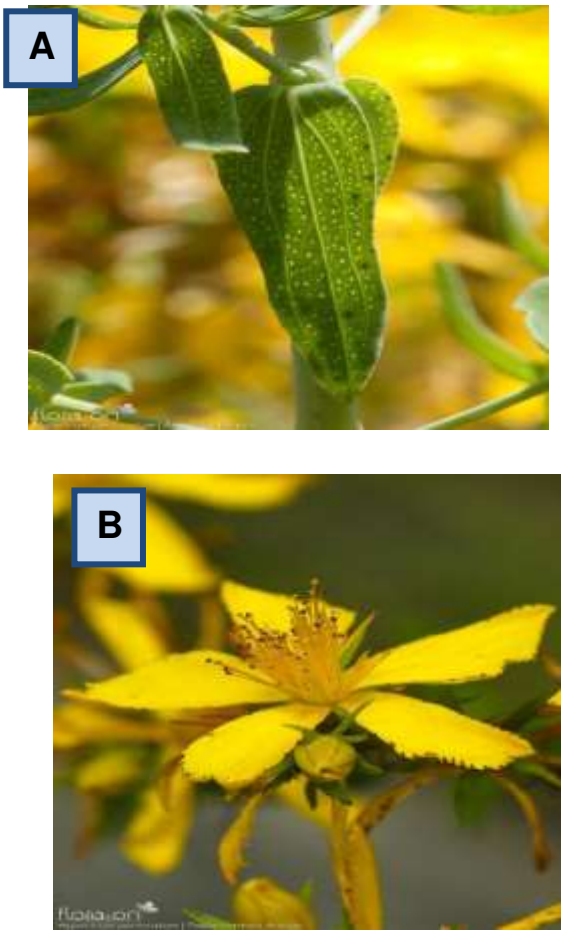
Portanto, com o aumento da comercialização de plantas medicinais e fitoterápicos em todo o mundo, a erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum L.*) (figura 1) tornou-se componente de produtos industrializados, e no Brasil pode ser manipulado em cápsulas contendo extrato seco (SILVA et al, 2020) com 0,30% de hipericinas totais expressas em hipericina (HIPÉRICO HERBARIUM, 2021). A planta demonstra, através de seus metabólitos, atividades farmacológicas analgésicas, anti-inflamatórias, antimicrobianas, antivirais, antitumorais, antiobesidades, cicatrizantes, antiplaquetárias e antidepressivas, havendo destaque nos

estudos e uso para depressão leve a moderada (RIVEROS; TASSO; URIVES, 2023).

Dentre os continentes, a Europa é líder em prescrição e consumo da substância, com destaque para a Alemanha, local onde o extrato é largamente utilizado e representa 25% dos antidepressivos prescritos (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005).

Atentando para todo o exposto, a literatura científica aponta para diversas interações medicamentosas entre plantas medicinais, produtos fitoterápicos e alopáticos, podendo causar alterações nas concentrações plasmáticas, interferência na farmacodinâmica e farmacocinética, trazendo riscos aos usuários (MULLAICHARAM; HALLIGUDI, 2018). Com isso, tendo em vista o aumento da comercialização de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil e a tomada de crenças errôneas que atestam a total seguridade dos medicamentos, é necessário trazer informações lúcidas e práticas que afirmam o uso seguro e eficaz de plantas medicais concomitante com outros fármacos, tal como o *Hypericum perforatum L.*

Figura 1 – Folhas de *Hypericum perforatum* (A); Flor de *Hypericum perforatum* (B).



Fonte: FLORA-ON. *Hypericum perforatum L.*. Disponível em: https://flora-on.pt/#/0yd_5.

Objetivos

O objetivo geral do presente artigo é trazer levantamento informativo sobre o hipérico (*Hypericum perforatum L.*). Ademais, o presente artigo tem como fim levantar informações sobre as propriedades farmacêuticas da erva-de-são-joão, suas potenciais interações com fitoterápicos e plantas medicinais,

bem como as interações com medicamentos alopáticos.

Métodos

Para este artigo foi empregado como base a revisão integrativa qualitativa, tendo como bases de dados científicos PubMed, Lancet, Scielo e Google Acadêmico. As palavras-chave utilizadas para coleta de informações bibliográficas foram: "*Hypericum perforatum L.*"; "Interações medicamentosas entre erva-de-são-joão"; "Hipérico e interações medicamentosas"; "interações fitoterápicas entre *Hypericum perforatum L"*.

Discussões

Ainda que a erva-de-são-joão possua diversas aplicações terapêuticas, pesquisas expõem inúmeras interações medicamentosas que a planta medicinal compreende. Estudos demonstram que o *Hypericum perforatum L*. possui a capacidade de interagir com diversos fármacos, aumentando ou reduzindo os níveis na corrente sanguínea. Isso ocorre porque a erva induz enzimas no sistema do citocromo P450, especificamente 3A4 e 1A2, bem como a glicoproteína P da parede intestinal. Essas enzimas são responsáveis por decompor os medicamentos no corpo e, quando induzidas pela erva-de-são-joão, podem decompor os medicamentos mais rapidamente, levando a níveis mais baixos na corrente sanguínea. (MULLAICHARAM; HALLIGUDI, 2018). Importante citar que o risco de interações medicamentosas com extratos de *Hypericum perforatum L* depende da dose de hiperforina. Doses mais altas podem aumentar a probabilidade de interações farmacocinéticas, enquanto doses mais baixas têm menor probabilidade de causar interações clinicamente relevantes. No geral, a relevância clínica das interações medicamentosas com extratos de *Hypericum perforatum L* pode ser reduzida ou evitada usando extratos quantificados com baixo teor de hiperforina (não são esperadas interações clinicamente relevantes com uma dose máxima diária de 1 mg de hiperforina) (NICOLUSSI et al, 2020; CHRUBASIK-HAUSMANN; VLACHOJANNIS; MCLACHLAN, 2019).

Interação com Anticoagulantes

Dentre os fármacos pertencentes a esse grupo, a rivaroxabana representa riscos quando administrado em conjunto com *Hypericum perforatum L*., pois o medicamento é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e é um substrato da P-gp. Quando combinado com indutores fortes do CYP3A4/P-gp,

como a erva-de-são-joão, podem ocorrer interações, afetando potencialmente a farmacocinética e a farmacodinâmica do fármaco (SCHOLZ et al, 2021).

Além disso, a administração de varfarina com erva-de-são-joão apresenta riscos, tendo em vista que acarreta diminuição dos níveis sanguíneos com comprometimento da ação farmacológica. A interação eleva o clearance da droga e eleva o risco de formação de coágulos (RIVEROS; TASSO; URIVES, 2023; NOBAKHT, 2022). Ademais, reações com outros anticoagulantes cumarínicos foram observadas e deve-se ter cuidado na administração conjunta desta classe com o hipérico (SOUZA; SILVA, 2018).

Interação com Antineoplásicos

Fármacos como irinotecano, paclitaxel, docetaxel, imatinibe e doxorrubicina são afetados quando administrados em conjunto com a erva-de-são-joão. O estudo enfatiza que a farmacocinética dos medicamentos são alterados, tendo em vista que o *Hypericum perforatum L*. afeta as enzimas do citocromo P450 (justamente a enzima que matabolíza os fármacos citados) (AMJADI ET AL, 2019; SURANA et al, 2021). Especificamente no caso da doxorrubicina, o uso concomitante entre o hipérico e o fármaco supracitado resultou em aumento na expressão da proteína ciclina D1, contrariando totalmente o efeito do medicamento, já que possui como mecanismo de ação a diminuição da expressão deste alvo terapêutico (ciclina D1) (AMJADI ET AL, 2019).

Tamoxifeno, etoposídeo, crizotinibe e ciclofosfamida são outros fármacos no tratamento do câncer que são afetados e possuem a efetividade reduzida junto ao hipérico (SIVELLI et al, 2019).

Interação com Antidepressivos

A erva-de-são-joão pode ainda interagir com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs) e causar efeitos colaterais, como a síndrome da serotonina, que se deve ao efeito aditivo de dois medicamentos de ação semelhante (SURANA et al, 2021). Fármacos como citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, buspirona, nefazodona, venlafaxina e triptanos (sumatriptano, naratriptano, rizatriptano e zolmitriptano) estão sujeitos a desencadear estes efeitos quando há co-administração (HENRIQUES, 2022; BARNES; ARNASON; ROUFOGALIS, 2019).

Bupropiona quando ingerido em conjunto com a erva-de-são-joão pode causar

distonia, tendo em vista que tanto a bupropiona quanto *Hypericum perforatum L*. inibem a recaptação da dopamina, resultando potencialmente em efeitos aditivos na transmissão dopaminérgica e, portanto, causando efeitos colaterais dopaminérgicos (SURANA et al, 2021).

Amitriptilina, nortriptilina e esketamina também podem sofrer interação, havendo diminuição da concentração do medicamento no sangue. O possível mecanismo para explicar a interação está ligado ao CYP3A4 e ao transportador de fármacos P-gp (SURANA et al, 2021; BEZERRA, 2019; NOBAKHT, 2022).

Nefazodona, paroxetina e sertralina podem sofrer redução de sua concentração plasmática e consequentemente redução em sua eficácia devido a indução de enzimas metabolizadoras de drogas e transportadores provocado pela erva-de-são-joão (CHRUBASIK-HAUSMANN; VLACHOJANNIS; MCLACHLAN, 2019).

Por fim, o hipérico não deve ser combinado com outros medicamentos antidepressivos e deve-se esperar pelo menos duas semanas após o final do tratamento com inibidores da monoamina oxidase para começar a usá-lo. (SILVA et al, 2020; HIPÉRICO HERBARIUM, 2021).

Interação com Anticoncepcionais

Os anticoncepcionais orais, também conhecidos como pílulas anticoncepcionais, podem ser menos eficazes quando tomados com erva-de-são-joão. Isso ocorre porque os anticoncepcionais podem ser afetados pela indução do CYP450 com a erva. O estudo descobriu que o extrato diminuiu significativamente a meia-vida do etinilestradiol e elevou o clearance (depuração) da noretindrona, apresentando sangramento repentino e crescimento folicular e ovulação. Além disso, foi observado aumento da concentração de desogestrel (VALMIRO et al, 2021). Também foi observado aumento na atividade da enzima CYP3A (NOBAKHT, 2022; SILVA; COLINO; NETO, 2021). Interessante ressaltar que os efeitos também podem ocorrer com a utilização de contraceptivos de emergência (mais conhecidos como “pílula do dia seguinte”) (VALMIRO et al, 2021).

Interação com Imunosupressores

A erva pode interagir com a ciclosporina, levando à rejeição aguda em pacientes com transplante cardíaco. De acordo com a literatura, dois

transplantes de coração sofreram rejeição devido a interação. Da mesma maneira que diversas outras interações, o hipérico pode induzir a atividade de certas enzimas metabolizadoras de drogas, como o citocromo P450 3A4 (CYP3A4), responsável pelo metabolismo da ciclosporina. O aumento do metabolismo do fármaco frente ao CYP3A4 pode resultar em níveis mais baixos do medicamento, reduzindo potencialmente sua eficácia e levando à rejeição aguda (NICOLUSSI et al, 2020; DI PIERRO; RISSO; SETTEMBRE, 2018).

Além da ciclosporina, a erva pode afetar a farmacocinética do tacrolimus, potencialmente levando a níveis subótimos do medicamento. Acredita-se que a interação entre o hipérico e tacrolimus seja causada pela ativação do receptor PXR, o que novamente leva a indução de enzimas metabolizadoras, como o CYP450 (NICOLUSSI et al, 2020).

Interação com Antivirais

Indinavir, lamivudina e nevirapina são medicamentos antivirais que em conjunto com *Hypericum perforatum L*. acarretam níveis reduzidos no plasma. Isso ocorre devido a interação do hipérico nas seguintes enzimas metabólicas e transportadores, que fazem parte das vias que metabolizam os fármacos supracitados: CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e P-gp (SIVELLI et al, 2019). Além dos fármacos anteriormente citados, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, efavirenz e nevirapina também possuem a concentração sanguínea reduzida após a co-administração do hipérico, com potencial perda da supressão do HIV (MULLAICHARAM; HALLIGUDI, 2018).

Interação com Diuréticos

Foi verificado que a furosemida e hidroclorotiazida sofreram diminuição da concentração plasmática do fármaco ao ser administrado em conjunto com *Hypericum perforatum L*. (SILVA; COLINO; NETO, 2021).

Interação com Antibióticos

Rifampicina, sulfonamida, tetraciclina e levofloxacina demonstraram aumento da fotossensibilidade como produto da interação com *Hypericum perforatum L*.. Interessante notar que os efeitos fotossensibilizantes encontrados na rifampicina foram observados apenas em mulheres, mas não se deve excluir a relevância da interação (NOBAKHT, 2022; RIVEROS; TASSO; URIVES, 2023). Eritromicina também revelou ter interação com o hipérico através da indução da erva com o CYP450 (HENRIQUES, 2022).

Interação com Analgésicos

O hipérico pode interagir com oxicodona, dextrometorfano e metadona, reduzindo os efeitos analgésicos, tendo em vista que a erva pode elevar o metabolismo dos fármacos através de indução da erva e o CYP450 (NOBAKHT, 2022; HENRIQUES, 2022). Hidrocodona e morfina são capazes de ter efeitos elavados quando administrados junto a erva-de-são-joão (RIVEROS; TASSO; URIVES, 2023). Mais estudos são necessários para desmitificar os efeitos observados, pois há divergência entre autores.

Interação com Estatinas

Atorvastatina, sinvastatina e rosuvastatina são afetados pela indução de hipérico ao CYP450, levando ao aumento da depuração, diminuição da concentração plasmática e comprometendo a eficácia dos medicamentos, o que pode causar falha no tratamento. A diminuição dos níveis do fármaco pode gerar aumento do grau de colesterol total e colesterol LDL (NOBAKHT, 2022).

Interação com Corticoisteróides

A literatura expõe que a budesonida, dexametasona, prednisona e prednisolona sofrem interação com a erva de são joão devido a indução da erva com o CYP450 (HENRIQUES, 2022).

Interação com inibidores da bomba de prótons

Omeprazol, esomeprazol e pantoprazol são submetidos às enzimas hepáticas do citocromo CYP450, aumentando assim o metabolismo da droga co-administrada com o hipérico (HENRIQUES, 2022). No caso do omeprazol, pode haver rápida elevação dos níveis de medicamentos no sangue, amplificando seus efeitos e aumentando a probabilidade de reações adversas (RIVEROS; TASSO; URIVES, 2023)

Outros fármacos que sofrem efeitos da interação

Loperamida (antidiarreico), zolpidem, alprazolam e midazolam (hipnóticos), Metformina (antidiabético) teofilina (antiasmático), fenitoína (antiepiléptico), voriconazol (antifúngico), glicazida (hipoglicêmico), verapamilo (bloqueador dos canais de cálcio) e ibuprofeno (anti-inflamatório): interação com a erva-de-são-joão pode reduzir a eficácia dos fármacos citados devido a indução de enzimas metabolizadoras (sobretudo o CYP450) e transportadores, levando a uma redução na exposição sistêmica. (CHRUBASIK-HAUSMANN; VLACHOJANNIS; MCLACHLAN, 2019; NOBAKHT, 2022; HENRIQUES, 2022).

Digoxina (digitálico/glicosídeo cardiotônico): em um estudo sobre a administração simultânea de hipérico com digoxina, os pesquisadores descobriram que apenas os extratos contendo altas doses de hiperforina podem ter um efeito significativo na concentração de digoxina. Entretanto, pode haver diminuição dos níveis sanguíneos desses fármacos com comprometimento da ação farmacológica (NOBAKHT, 2022; RIVEROS; TASSO; URIVES, 2023; SILVA et al, 2020).

Tolbutamida (bloqueador de canais de potássio), cafeína, carbamazepina (antiepiléptico), midazolam (benzodiazepínico), nifedipina (bloqueador de canais de cálcio): todos os fármacos citados são submetidos às enzimas hepáticas do citocromo CYP450, fazendo com que os níveis sanguíneos dos medicamentos possa aumentar rapidamente, intensificando seus efeitos ou potencializando reações adversas graves. Por outro lado, esses níveis podem diminuir ao longo de um período de tempo mais extenso. Além disso, o omeprazol pode levar ao aumento da fotossensibilidade (RIVEROS; TASSO; URIVES, 2023).

A coadministração de *Hypericum perforatum L*. com ivabradina resultou numa diminuição da concentração máxima da ivabradina e do seu metabolito ativo, o que pode levar a uma diminuição na eficácia do fármaco (NOBAKHT, 2022). Também não é recomendado o uso de clorpromazina (antipsicótico) junto a erva (HIPÉRICO HERBARIUM, 2021).

Destarte, embora tenha havido relatos de casos indicando possíveis interações entre *Hypericum perforatum L*. e os fármacos alopáticos a seguir, não houve ensaios farmacocinéticos rigorosos para investigar essas interações, são eles: clozapina, nevirapina, rosuvastatina, tibolona, loperamida, metadona, eletriptano, anestésicos e vasopressores adrenérgicos (CHRUBASIK-HAUSMANN; VLACHOJANNIS; MCLACHLAN, 2019; NOBAKHT, 2022).

Interações com preparações fitoterápicas

A literatura expõe que a erva-de-são-joão possui significante interação com a Piper methysticum Forst (Kava-Kava), haja vista que a erva citada possui propriedades que influenciam em depressores do sistema nervoso central e há relatos de que interage com o *Hypericum perforatum L*. e outros medicamentos à base de plantas medicinais (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005; SILVA et al, 2020). Além disso, relato conduzido pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein evidenciou que a copaíba (Copaifera langsdorffii Desf) em associação com hipérico pode causar efeito hepatotóxico. A copaíba possui apenas dados experimentais que dizem respeito a hepatotoxicidade, além de que o caso possui alta especificidade, sendo necessário maior investigação para concluir as evidências (AGOLLO; MISZPUTEN; DIAMENT, 2014). De igual modo, dados sugerem que alimentos e plantas contendo tiramina podem causar síndrome serotoninérgica e portanto a associação entre erva-de-são-joão e plantas com essa monoamina deve ser considerada (CORDEIRO; CHUNG; SACRAMENTO, 2005; NICOLETTI et al, 2007).

Efeitos adversos e contraindicações

Dentre o escopo de reações adversas, estudos relatam que *Hypericum perforatum L*. pode causar fadiga, agitação, reações alérgicas, reações fotossensibilizante e irritações gastrointestinais (SOUZA; SILVA, 2018).

Além disso, o uso do fármaco não é recomendado para crianças abaixo de 6 anos de idade, grávidas, lactantes e em episódios de depressão grave. Em crianças abaixo de 6 anos foram observados episódios de depressão grave (SOUZA; SILVA, 2018; HIPÉRICO HERBARIUM, 2021).

Ao utilizar hipérico, é recomendado não se expor ao sol ou à luz ultravioleta, especialmente sem proteção, devido ao efeito de sensibilização à luz causado pelos componentes da erva, sobretudo a hipericina, que promove a coloração vermelha dos óleos provenientes da planta e podem causar fotossensibilidade (HIPÉRICO HERBARIUM, 2021; HENRIQUES,2022).

Conclusão

Por fim, ainda que existam diversas interações medicamentosas entre o hipérico e outros alopáticos, fitoterápicos e ervas medicinais, é importante ressaltar que muitas das interações foram relatadas somente com doses acima da dose diária adequada (testes foram conduzidos com doses de 3mg ou mais), concluindo que o risco de interações é minimizado quando a dose diária total de hiperforina é inferior a um miligrama, embora isso não elimine completamente o risco de interações (BARNES; ARNASON; ROUFOGALIS, 2019). Com isso e apesar de tudo, *Hypericum perforatum L.* tem demonstrado eficácia e segurança para pessoas com depressão, sendo necessários maiores estudos para avaliar as interações na dose diária comum, a época ideal de colheita, os potenciais efeitos tóxicos e a padronização dos extratos para uso (CHRUBASIK-HAUSMANN; VLACHOJANNIS; MCLACHLAN, 2019; SILVA; SILVA, 2018; NOBAKHT, 2022).

Referências Bibliográficas

Agollo, MC, Miszputen, SJ, & Diament, J.. (2014). Hepatotoxicidade induzida por Hypericum perforatum com possível associação a copaíba (Copaifera langsdorffii Desf): relato de caso. Einstein (São Paulo) , 12 (einstein (São Paulo), 2014 12(3)), 355–357. https://doi.org/10.1590/S1679-45082014RC2953

Amjadi, I., Mohajeri, M., Borisov, A., & Hosseini, M. S. (2019). Antiproliferative Effects of Free and Encapsulated Hypericum Perforatum L. Extract and Its Potential Interaction with Doxorubicin for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Journal of pharmacopuncture, 22(2), 102–108. https://doi.org/10.3831/KPI.2019.22.013

BEZERRA L.D, ANDREFFERSON. “USO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (Hypericum Perforatum) NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO.” Universidade Federal de Campina Grande, 2019, dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/8295.

CAMPOS, Bruna Virgínia Cantóia. Farmacovigilância de fitoterápicos no Brasil: panorama dos últimos 20 anos e perspectivas. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: https://repositorio.usp.br/directbitstream/2c9793e9-2747-48ff-a45b-5b8dd56ac0f0/3050161.pdf.

Cordeiro, C. H. G., Chung, M. C., & Sacramento, L. V. S. do .. (2005). Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: Hypericum perforatum e Piper methysticum. Revista Brasileira De Farmacognosia, 15(Rev. bras. farmacogn., 2005 15(3)), 272–278. https://doi.org/10.1590/S0102-695X2005000300019

DI PIERRO, F.; RISSO, P.; SETTEMBRE, R. Role in depression of a multi-fractionated versus a conventional Hypericum perforatum extract. Panminerva Medica journais., v. 60, n. 4, p. 156-160, 2018. DOI: 10.23736/S00310808.18.03518-8. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29991209.

Farzaei, M. H., Bayrami, Z., Farzaei, F., Aneva, I., Das, S. K., Patra, J. K., Das, G., & Abdollahi, M. (2020). Poisoning by Medical Plants. Archives of Iranian medicine, 23(2), 117–127.

Henriques P.S, Joana . “Plantas Medicinais Com Ação No Sistema Nervoso Central .” Universidade de Lisboa, 2022, hdl.handle.net/10451/57755.

HIPÉRICO HERBARIUM: Cápsula dura. Responsável técnico Gislaine B. Gutierrez. Colombo, Paraná: Herbarium, 2021. 1 bula de medicamento, 4 p.. Disponível em: https://herbarium.com.br/wp-content/uploads/2019/09/bula-hip%C3%A9rico-herbarium.pdf. Acesso em: 12 out. 2023.

Jakubczyk A, Kiersnowska K, Ömeroğlu B, Gawlik-Dziki U, Tutaj K, Rybczyńska-Tkaczyk K, Szydłowska-Tutaj M, Złotek U, Baraniak B. The Influence of Hypericum perforatum L. Addition to Wheat Cookies on Their Antioxidant, Anti-Metabolic Syndrome, and Antimicrobial Properties. Foods. 2021;

10(6):1379. https://doi.org/10.3390/foods10061379

Joanne Barnes, John T Arnason, Basil D Roufogalis, St John's wort (Hypericum perforatum L.): botanical, chemical, pharmacological and clinical advances, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Volume 71, Issue 1, January 2019, Pages 1–3, https://doi.org/10.1111/jphp.13053

MARQUES, P. A.; SIMÃO, T. A.; MORIYA, M. M.; DIAS, G.; ANTUNES, V. M. de S.; OLIVEIRA, C. R. Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. Brazilian Journal of Natural Sciences, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 15, 2019. DOI: 10.31415/bjns.v2i1.47. Disponível em: https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/47.

MENEGAZZI, M; MASIELLO, P; NOVELLI, M. Anti-tumoractivity of Hypericum perforatum L.andHyperforinthroughmodulation of inflammatorysignaling, ROS generationand próton dynamics. Italy: Copyright, 2020

Mohamed FF, Anhlan D, Schöfbänker M, Schreiber A, Classen N, Hensel A, Hempel G, Scholz W, Kühn J, Hrincius ER, et al. Hypericum perforatum and Its Ingredients Hypericin and Pseudohypericin Demonstrate an Antiviral Activity against SARS-CoV-2. Pharmaceuticals. 2022; 15(5):530. https://doi.org/10.3390/ph15050530

Monteiro M-d-C, Dias ACP, Costa D, Almeida-Dias A, Criado MB. Hypericum perforatum and Its Potential Antiplatelet Effect. Healthcare. 2022; 10(9):1774. https://doi.org/10.3390/healthcare10091774

MULLAICHARAM, A.; HALLIGUDI, N. St John’s wort (Hypericum perforatum L.): A Review of its Chemistry, Pharmacology and Clinical properties. International Journal of Research In Phytochemical And Pharmacological Sciences, v. 1, n. 1, p. 5-11, 30 Jun. 2018.

Nicoletti, M., Oliveira-Júnior, M., Bertasso, C., Caporossi, P., & Tavares, A. (2007). PRINCIPAIS INTERAÇÕES NO USO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS. Infarma - Ciências Farmacêuticas, 19(1/2), 32-40. Recuperado de https://www.revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=222

Nicolussi, S, Drewe, J, Butterweck, V, Meyer zu Schwabedissen, HE. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. Br J Pharmacol.

2020; 177: 1212–1226. https://doi.org/10.1111/bph.14936

Nobakht, S. Z., Akaberi, M., Mohammadpour, A. H., Tafazoli Moghadam, A., & Emami, S. A. (2022). Hypericum perforatum: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. Iranian journal of basic medical sciences, 25(9), 1045–1058. https://doi.org/10.22038/IJBMS.2022.65112.14338

NUNES, Aline. UTILIZAÇÃO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (Hypericum perforatum L.) NO TRATAMENTO DE DEPRESSÃO. Visão Acadêmica, [S.l.], v. 19, n. 3, dez. 2018. ISSN 1518-8361. Disponível em: https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/59637/37419 doi:http://dx.doi.org/10.5380/acd.v19i3.59637.

Pedroso, R. dos S., Andrade, G., & Pires, R. H.. (2021). Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. Physis: Revista De Saúde Coletiva, 31(2), e310218. https://doi.org/10.1590/S0103-73312021310218

RIVEROS, A. C. . .; TASSO, S. .; URIVES, T. C. . A UTILIZAÇÃO DA ERVA-DE-SÃO-JOÃO - Hypericum perforatum - NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO . ENCICLOPEDIA BIOSFERA, [S. l.], v. 20, n. 45, p. 27-37, 2023. Disponível em: https://conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/5678.

Sigrun Chrubasik-Hausmann, Julia Vlachojannis, Andrew J McLachlan, Understanding drug interactions with St John's wort (Hypericum perforatum L.): impact of hyperforin content, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Volume 71, Issue 1, January 2019, Pages 129–138, https://doi.org/10.1111/jphp.12858

Scholz, I, Liakoni, E, Hammann, F, et al. Effects of Hypericum perforatum (St John's wort) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in humans. Br J Clin Pharmacol. 2021; 87: 1466–1474. https://doi.org/10.1111/bcp.14553

Silva, E.P., Soares, J.C., Machado, M.J., Reis, I.M., & Cova, S.C. (2020). Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras.

Silva, M. C. da ., Colino, P. da S., & Pontes Neto, J. G. . (2021). Drug interactions in herbal medicines. Research, Society and Development, 10(15), e224101522892.

https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22892

SILVA, M. G.P.; SILVA, M. M.P.; Avaliação do uso de fitoterápicos em distúrbios psiquiátricos. Revista de Atenção à Saúde., v. 16, n. 56, p. 77-82, 2018

Sivelli F, Rossi E, Baccetti S, Di Stefano M, Gallo E, Firenzuoli F. Herb-Drug Interactions in Oncology: A Clinical Up-Date. OBM Integrative and Complementary Medicine 2019; 4(4): 060; doi:10.21926/obm.icm.1904060.

Souza JAM, Silva CP. Chás e fitoterápicos indicados para distúrbios do sono, ansiedade e depressão, disponibilizados em estabelecimentos comerciais de São Caetano do Sul - SP. In: Anais do 18 Congresso Nacional de Iniciação Científica; 2018; São Paulo, SP. São Paulo: Universidade Paulista; 2018. Disponível em: https://conic-semesp.org.br/anais/files/2018/trabalho-1000000560.pdf

Surana, A.R., Agrawal, S.P., Kumbhare, M.R. et al. Current perspectives in herbal and conventional drug interactions based on clinical manifestations. Futur J Pharm Sci 7, 103 (2021). https://doi.org/10.1186/s43094-021-00256-w

VALMIRO, DJ; PINTO, LM; BARBOSA, LN; ARAÚJO, LBC de.; GONZAGA, RV. Interações medicamentosas entre medicamentos fitoterápicos e anticoncepcionais orais. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento , [S. l.] , v. 13, pág. e372101321331, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i13.21331. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21331.