



Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*

C.H.G. Cordeiro¹, Chung M.C.^{2*}, L.V.S. do Sacramento³

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Rodovia Araraquara-Jaú KM 1, 14801-902, Araraquara, SP, Brasil,

²LAPDESF - Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos, Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Rodovia Araraquara-Jaú KM 1, 14801-902, Araraquara, SP, Brasil,

³Laboratório de Botânica, Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Rodovia Araraquara-Jaú KM 1, 14801-902, Araraquara, SP, Brasil

RESUMO: A utilização de produtos naturais na medicina popular é milenar e persiste até os dias atuais. Entretanto, a idéia de que estes produtos são isentos de toxicidade torna o uso de medicamentos fitoterápicos cada vez maior e indiscriminado. Este trabalho trata de uma revisão sobre as interações que podem ocorrer com a utilização concomitante de *Hypericum perforatum* L. (erva de são João) e *Piper methysticum* F. (kava-kava) com fármacos, podendo levar a sérios efeitos tóxicos, incluindo a fatalidade.

Unitermos: *Piper methysticum*, *Hypericum perforatum*, erva de são João, kava-kava, interações medicamentosas, fitoterápicos.

ABSTRACT: "Drug interactions between herbs and medicines: *Hypericum perforatum* and *Piper methysticum*". Natural products in popular medicine have been used for hundreds of years and persists nowadays. However, the idea that these products are exempted of toxicity turns the use of herbs to be larger and indiscriminate. This work is a review of interactions that can happen with concomitant use of *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort) and *Piper methysticum* F. (kava-kava) with medicines that can result in serious toxicological effects including fate.

Keywords: *Hypericum perforatum*, *Piper methysticum*, St. John's wort, kava-kava, drug interactions, medicines.

INTRODUÇÃO

A utilização de produtos naturais como recurso terapêutico é tão antiga quanto a civilização humana, e por muito tempo, produtos minerais, vegetais e animais constituíram o arsenal terapêutico. Com o advento da Revolução Industrial e o desenvolvimento da química orgânica, os produtos sintéticos foram adquirindo primazia no tratamento farmacológico. Isto ocorreu, entre outros fatores, pela maior facilidade de obtenção de compostos puros, com o desenvolvimento de processos de modificações estruturais (com vistas a fármacos mais ativos e mais seguros) e pelo crescente poder econômico das grandes companhias farmacêuticas. Mesmo assim, os produtos naturais não perderam seu lugar na terapêutica, sendo considerados equivocadamente pela população como medicamentos seguros, garantindo um crescimento em sua utilização (Eisenberg et al., 1998).

Além disso, a utilização de produtos naturais, pelo seu paralelo com o desenvolvimento da cultura humana, foi e muitas vezes ainda é, acompanhada por significados mágico-religiosos e visões peculiares de saúde e doença (Rates, 2001).

Entre os 252 fármacos essenciais selecionados pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1991), 11%

são de origem exclusivamente vegetal e uma parcela significativa é preenchida por medicamentos semi-sintéticos, obtidos a partir de precursores naturais (Rates, 2001).

Para a OMS, *plantas medicinais* são todas aquelas silvestres ou cultivadas, utilizadas como recurso para prevenir, aliviar, curar ou modificar um processo fisiológico normal ou patológico, ou utilizado como fonte de fármacos e de seus precursores, enquanto *fitoterápicos* são produtos medicinais acabados e etiquetados, cujos componentes ativos são formados por partes aéreas ou subterrâneas de plantas, ou outro material vegetal, ou combinações destes, em estado bruto ou em formas de preparações vegetais (OMS, 2000; Rates, 2001).

Inegavelmente, as plantas medicinais e os fitoterápicos apresentam papel importante na terapêutica: cerca de 25% dos medicamentos prescritos mundialmente são de origem vegetal (OMS, 1991; Rates, 2001).

O termo interações medicamentosas se refere à interferência de um fármaco na ação de outro, ou de um alimento ou nutriente na ação de medicamentos. É importante lembrar que existem interações medicamentosas benéficas ou desejáveis, que têm por objetivo tratar doenças concomitantes, reduzir efeitos adversos, prolongar a duração do efeito, impedir, ou

retardar o surgimento de resistência bacteriana, aumentar a adesão ao tratamento, incrementar a eficácia ou permitir a redução de dose. As interações indesejáveis são as que determinam redução do efeito ou resultado contrário ao esperado, aumento na incidência e na gama de efeitos adversos e no custo da terapia, sem incremento no benefício terapêutico. As interações que resultam em redução da atividade do medicamento e conseqüentemente na perda de sua eficácia são difíceis de serem detectadas e podem ser responsáveis pelo fracasso da terapia ou progressão da doença. Os fatores genéticos, idade, condições gerais de saúde, funções renal e hepática, consumo de álcool, tabagismo, dieta, assim como fatores ambientais, influenciam a suscetibilidade para interações medicamentosas (Sehn et al., 2003).

Produtos a base de *Hypericum perforatum* L. (erva de são joão) e *Piper methysticum* F. (kava-kava) são largamente comercializados em todo território nacional, e estão sendo consumidos de forma irracional e indiscriminada, concomitantemente com outros medicamentos promovendo interações (Fugh Berman, 2000).

DISCUSSÃO

Hypericum perforatum Linnaeus

A espécie *Hypericum perforatum* L. pertence à família Guttiferae sendo conhecida popularmente como hipérico ou erva-de-são-joão, possui em sua composição química: óleo essencial, taninos, resinas, pectina, naftodiantronas (hipericina, pseudohipericina), floroglucínóis (hiperforina), flavonóides (quercetina, quercetrina, isoquercetina, rutina), procianidinas (procianidina, catequina), fitosteróis, vitaminas C, carotenos, aminoácidos e saponinas (Greeson et al., 2001).

Sua atividade é conhecida desde a antiguidade, porém, o interesse científico em suas propriedades medicinais é recente (Singh 2005). O extrato de *H. perforatum* é utilizado no tratamento da depressão leve a moderada, com perfil de tolerabilidade superior aos antidepressivos sintéticos. Na Alemanha, é o antidepressivo mais utilizado, representando acima de 25% do total de antidepressivos prescritos, sendo a Europa líder em prescrição e consumo (Bahls, 2001; Ratz et al., 2001).

Bahls (2001) e Ratz et al. (2001) sugerem que as hipericinas sejam responsáveis pela atividade antidepressiva, segundo pesquisas realizadas na Alemanha e na Áustria. Já Kirakosyan et al. (2004) atribuem essa atividade ao grupo das hiperforinas, porém o mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido.

Existem evidências de que o hipérico reduza os níveis séricos de vários fármacos, provavelmente por indução das enzimas hepáticas (citocromo P 450 - isoenzima CYP1A2) (Stockley, 2002).

O FDA emitiu uma advertência sobre interações provocadas pelo uso do hipérico concomitantemente com medicamentos anti-retrovirais (Taylor, 2001). Este fitoterápico estaria sendo utilizado para melhorar a imunidade dos pacientes portadores de HIV. Entretanto, em estudos conduzidos pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) tanto na Europa como nos Estados Unidos, ficou evidente que o hipérico pode interferir com a ação do indinavir, diminuindo significativamente a concentração plasmática do inibidor de protease (Miller, 2000) resultando em um tratamento inadequado contra o vírus. Outros inibidores de protease (nelfinavir, ritonavir e saquinavir) provavelmente interagem de maneira similar (Stockley, 2002).

Pesquisadores da Universidade de Zurique (Suíça) mostraram que a erva interfere no efeito imunossupressor da ciclosporina, utilizado na prevenção de rejeição a órgãos transplantados, (Baede Van Dijk et al., 2000; Breidenbach et al., 2000; Moore et al., 2000; Ruschitzka, et al. 2000; Moschella e Jaber, 2001; Hennessy et al., 2002). A queda nos níveis séricos de ciclosporina e a rejeição de órgãos ou tecidos transplantados, podem ocorrer em poucas semanas após o uso concomitante de extrato de hipérico. Pacientes com transplantes de coração e utilizando ciclosporina desenvolveram rejeição aguda (Stockley, 2002).

Existem evidências de que o hipérico possa reduzir os níveis plasmáticos de digoxina entre 1/3 e 1/4 do fármaco. Como a redução dos níveis plasmáticos de digoxina nesta proporção altera o funcionamento cardíaco, os níveis séricos de digoxina devem ser conseqüentemente monitorados em pacientes que estiverem utilizando hipérico, cujo uso deve ser evitado ou interrompido e a dosagem de digoxina ajustada se necessário (John et al., 1999; Stockley, 2002).

Dados mostram que ocorrem sangramentos e falhas de contraceptivos orais em mulheres usando hipérico concomitantemente, inclusive a contracepção hormonal de emergência. A incidência da interação entre hipérico e contraceptivos não é conhecida. Entretanto, desde que exista o risco, mulheres utilizando contraceptivos orais devem evitar o uso do hipérico ou devem usar métodos contraceptivos adicionais (Stockley, 2002).

Sugimoto et al. (2001) demonstraram que a utilização concomitante de hipérico e sinvastatina, diminui os níveis plasmáticos deste último.

O hipérico como indutor enzimático, pode diminuir os níveis plasmáticos de outros fármacos como: antidepressivos tricíclicos, amitriptilina, nortriptilina, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), anticoagulantes, femprocumona e varfarina (Stockley, 2002).

Tem-se relatado ainda o efeito do hipérico sobre o metabolismo do irinotecan, um pró-fármaco substrato para CYP3A4. Os resultados indicam que os pacientes utilizando irinotecan não devem associar o uso de hipérico durante o tratamento (Mathijssen et al., 2002).

Quadro 1. Interações farmacocinéticas de fármacos com *H. perforatum*.

Fármaco	Regime de dose diária de <i>H. perforatum</i>	Participantes/n ^o	Mecanismo proposto	Efeitos na ação do fármaco
Alprazolam	300mg/14 dias	Voluntários/12	Indução de CYP3A4	54% de decréscimo
Amitriptilina	300mg/14 dias	Pacientes com depressão leve/12	Indução de CYP3A4 Indução de CYP2D6 Indução de CYP2C19 Indução de ABCB1 P-glicoproteína	22 – 44% de decréscimo
Cafeína	300mg/28 dias	Voluntários/12	Indução de CYP1A2	26% de aumento
Cortisol	300mg/14 dias	Voluntários/13	Indução de CYP3A4	114% de aumento
Cortisol	300mg/14 dias	Voluntários/50	Indução de CYP3A4	41% de aumento
Ciclosporina A	300mg/12 dias	Voluntários/21	Indução de CYP3A4 Indução de ABCB1 P-glicoproteína	28% de decréscimo 63% de aumento
Digoxina	300mg/10 dias	Voluntários/21	Indução de ABCB1 P-glicoproteína	25 – 33% de decréscimo
Fexofenadina	300mg/10 dias	Voluntários/30	Indução de ABCB1 P-glicoproteína	71% de aumento
Fexofenadina	300mg/12 dias	Voluntários/21	Indução de ABCB1 P-glicoproteína	39% de decréscimo; 94% de aumento
Fexofenadina	900mg/1 dia	Voluntários/12	Indução de ABCB1 P-glicoproteína	20% de decréscimo; 45% de aumento
Midasolan	900mg/1 dia	Voluntários/12	Indução de CYP3A4	98% de aumento
Nifedipina	200mg/18 dias	Voluntários/22	Indução de CYP3A4	53% de decréscimo
Sinvastatina	200mg/14 dias	Voluntários/16	Indução de CYP3A4	28 – 52% de decréscimo

Fonte: Sparreboom et al. 2004.

Sparreboom et al. (2004) apresentam revisão apontando vários efeitos do *H. perforatum* como potente indutor enzimático de CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6 mas não de CYP2D6, CYP3A5, CYP3A7 e CYP3A43. Entretanto em modelos experimentais com expressão cDNAo extrato de *H. perforatum* apresentou, paradoxalmente, atividade de inibição de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. O Quadro 1 exemplifica através de resultados de ensaios clínicos, alguns casos de alterações nos efeitos de alguns fármacos de amplo uso, em função da utilização concomitante de erva de são joão.

Sintomas característicos da síndrome serotoninérgica central (Quadro 2) podem ser resultados do uso concomitante do hipérico com inibidores da recaptção de serotonina ou agonistas serotoninérgicos, alcalóides do ergot e simpatomiméticos (Quadro 3)

(Baede Van Dijk et al., 2000).

Piper methysticum Forst.

A espécie *Piper methysticum* G. Forster pertencente à família Piperaceae, é conhecida popularmente como pimenta intoxicante, kava, kava-kava, pimenta kava e raiz kava. Apresenta em sua composição química ácido benzóico, ácido cinâmico, açúcares, bornil-cinamato, kavalactonas, (cavaína, iangonina, diidrocavaína, metisticina) estigmasterol, flavocavaínas, mucilagens, pironas, tetrahydroiangonina, dentre outros. Apresenta aproximadamente 3,2% de minerais, ressaltando-se o potássio (Mack, 1994; Leung, et al., 1996; Bilia et al., 2002 e Backleh et al., 2003).

Atualmente, a kava-kava tem sido utilizada para o tratamento da ansiedade, estresse, insônia, agitação,

Quadro 2: Aspectos clínicos da síndrome serotoninérgica.

Síndrome serotoninérgica
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ansiedade, agitação, confusão mental, inquietação, hipomania e alucinações. ▪ Tremores, mioclonias, hipertonia, hiperreflexia e incoordenação. ▪ Febre, sudorese, náusea, vômitos, diarreia e hipertensão. ▪ Complicações agudas incluindo, convulsões, rabdomiólise e coagulação intravascular disseminada (CIVD) e coma.

Quadro 3. Fármacos utilizados concomitantemente com *H. perforatum* que podem causar síndrome serotoninérgica.

Antidepressivos tricíclicos*	amitriptilina, nortriptilina
Inibidores de recaptção de serotonina	fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, venlafaxina, citalopram
MAO A	moclobemida, tranilcipromina, fenelzina, isocarboxazida, linezolida (antimicrobiano)
Inibidores de apetite	sibutramina, anfepramona, femproporex, mazindol
Antienxaquecosos:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Agonistas serotoninérgicos:</i> sumatriptana, naratriptana, zomiptriptana ▪ <i>Alcalóides do ergot:</i> ergotamina, diidroergotamina, metisergida
Simpatomiméticos	cafeína, efedrina, pseudoefedrina.
Broncodilatadores	teofilina, aminofilina
Alimentos	Contendo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiramina (queijos, vinho, bacalhau, fígado, etc) ▪ Triptofano

* Pode diminuir a concentração plasmática de amitriptilina, nortriptilina

epilepsia, psicose e depressão. Não há informação suficiente disponível sobre a eficácia da kava-kava para seus outros usos. Entretanto, na medicina popular, ela é usada também, para promover cicatrização de feridas, no tratamento enxaquecas, resfriados e infecções do trato respiratório, tuberculose, reumatismo, infecções urogenitais, incluindo cistite crônica, doenças venéreas, inflamação uterina, problemas intestinais, otite e abscessos (Pierce, 1999).

A atividade farmacológica da kava-kava tem sido atribuída as kavalactonas (também conhecidas como kavapironas), kavaína, diidro-kavaína, metisticina, diidrometisticina e outros. Está comprovado que a kava-kava possui uma variedade de efeitos sobre o sistema nervoso central, incluindo atividades ansiolíticas, sedativas, anticonvulsivantes, anestésica local, espasmolítica e analgésica; entretanto, o mecanismo exato desses efeitos é, ainda, desconhecido (Pierce, 1999).

Mostra-se segura quando usada oralmente e de maneira apropriada (isto é, isoladamente), por um curto período. Porém, não é considerada segura, quando usada em altas doses ou a longo prazo. Há relatos de efeitos adversos significativos em pacientes após o uso pelo tempo de 1-3 meses. A utilização oral e isolada de preparações farmacêuticas a base de kava-kava mostraram-se seguras nestas condições, durante um curto período de tempo. Porém, quando se consideram altas doses e/ou períodos prolongados a segurança é diminuída (Bone, 1994; Karnic, 1994; Burgess, 1998 e Pierce, 1999).

Existem evidências de que os constituintes da kava-kava possam causar perda do tônus uterino, podendo provocar complicações na gravidez. Durante a amamentação, estes mesmos constituintes podem passar ao leite materno, por isso, seu uso nessas condições, deve ser evitado (Pierce, 1999).

Na Alemanha e Suíça, vários casos de toxicidade hepática grave (hepatite, cirrose e falência hepática) foram relacionados com produtos contendo extratos de kava-kava. Baseada na avaliação dos eventos adversos notificados, a autoridade regulatória na Suíça proibiu a

comercialização de produtos contendo o extrato de kava-kava naquele país. Também, as autoridades da Alemanha publicaram uma proposta de retirada de todos os produtos contendo extrato de kava do mercado alemão (Vidotti et al., 2001).

Nos Estados Unidos, a FDA está investigando se o uso destes produtos apresenta similar importância para a Saúde Pública. Foram registradas várias notificações de sérios danos supostamente associados ao uso de suplementos dietéticos contendo kava-kava (Vidotti et al., 2001 e Sparreboom et al., 2004).

A kava-kava pode exacerbar quadros de insuficiência hepática, bem como hepatite em pacientes com história de hepatite recorrente, sendo este efeito reversível, após a suspensão do fitoterápico. Entretanto, há relatos de ocorrência de hepatite aguda com necrose hepatocelular severa, exigindo transplante hepático em pacientes após ingestão de doses “terapêuticas” de extrato de kava-kava. Em pacientes suscetíveis, alguns sintomas podem aparecer após curto tempo como icterícia, fadiga e urina escura. Exames de avaliação da função hepática apontam alteração nos resultados após 1-2 meses de uso, com o aparecimento de hepatomegalia e início de encefalopatia (Pierce, 1999).

A kava-kava pode potencializar os efeitos deletérios no fígado quando associadas com fármacos com potencial hepatotoxicidade, como mostrado no Quadro 4 (Selim e Kaplowitz, 1999).

Nesse sentido, pacientes com história de doença hepática devem evitar kava-kava, e sua utilização não deve ser superior a um mês sem a supervisão médica (Burgess, 1998 e Pierce, 1999).

Consumidores que possuam algum comprometimento hepático, ou mesmo algum dano relacionado ao consumo de álcool, habituados a utilizar produtos naturais sem nenhuma avaliação médica (mesmo havendo legislação pertinente contra este procedimento) podem adquirir produtos à base de kava-kava, aumentando, desta forma o risco de reações adversas graves para o fígado, podendo levar à necessidade de transplante

Quadro 4. Relação de substâncias potencialmente hepatotóxicas

- Etanol
- paracetamol
- AINES (ácido mefenâmico, ibuprofeno) e seletivos COX2
- Anti-hipertensivo (α -metildopa)
- Anticonvulsivantes (ácido valpróico, fenitoína)
- Antidiabéticos orais (gliclazida, metformina e outros)
- Antipsicóticos (clorpromazina, fenotiazinas, butirofenones, e clozapina);
- Inibidores de recaptção de serotonina (fluoxetina, paroxetina, etc)
- IMAO
- Benzodiazepínicos
- Inibidores de acetilcolinesterase (tacrina)
- griseofulvina
- cocaína e ecstasy

Obs: A incidência de hepatotoxicidade de compostos antilipêmicos do grupo das estatinas (sinvastatina, pravastatina, lovastatina, e etc.) é baixa.

hepático ou mesmo à morte.

Entretanto, Anke & Ramzan (2004) fazem apontamentos de que a maioria dos casos de insuficiência hepática podem não estar relacionados à ingestão de kava-kava, bem como informam que as respostas quanto aos casos de hepatotoxicidade são ainda insatisfatórias.

São descritas, ainda, interações com depressores do SNC como etanol, benzodiazepínicos, barbitúricos, hipnóticos-sedativos, anti-histamínicos, neurolépticos que, quando utilizados concomitantemente com kava-kava, provocam uma potencialização dos efeitos depressores caracterizado por sedação, cansaço e diminuição dos reflexos (Jamieson e Duffield, 1990). Já foi registrada uma notificação de coma quando associado com alprazolam (Almeida, 1993).

A kava-kava acentua os efeitos deletérios do álcool. Em estudos em indivíduos saudáveis, submetidos aos testes cognitivos e testes visomotores foi observado que a utilização de kava-kava não alterou os resultados dos testes, e a utilização de álcool separadamente reduziu o desempenho em alguns indivíduos. A mistura de kava-kava e álcool, porém, reduziu ainda mais os resultados dos testes, demonstrando a potencialização dos efeitos depressores. Ainda não se têm dados sobre o uso de diferentes dosagens de álcool e kava-kava (Stockley, 2002).

Associada com antagonistas dopamínicos, pode provocar distonia, discinesia e pseudo-parkinsonismo. Quando utilizada em indivíduos com a doença de Parkinson, há relatos de ocorrência de redução da eficácia da levodopa devido, provavelmente, ao antagonismo a dopamina (Pierce, 1999).

Stockley (2002) relata casos de pacientes hospitalizados, utilizando, em associação, alprazolam, cimetidina, terazosina e kava-kava, apresentando estado letárgico e desorientado, 3 dias após o início da utilização de kava, a qual, havia sido adquirida como suplemento alimentar.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO) associados a kava-kava provocam uma inibição excessiva da MAO provocando um aumento da toxicidade da kava-kava, caracterizado por irritabilidade, hiperatividade, insônia, ansiedade, hipotensão, cansaço, colapso cardiovascular, alucinações, *flushing*, taquipnéia, taquicardia e alterações de movimento, entre outros (Jamieson e Duffield, 1990).

Existem relatos de que a kava-kava pode interagir com outros medicamentos à base de plantas medicinais, como a *Nepeta cataria* L. (erva-dos-gatos), *Apium graveolens* L. (aipo), *Panicum chloroticum* N. (grama-de-ponta), *Inula helenium* L. (ênula), *Pfaffia paniculata* K. (ginseng siberiano), *Matricaria chamomilla* L. (camomila alemã), *Melissa officinalis* L. (erva-cidreira), *Salvia officinalis* L. (sálvia), *Hypericum perforatum* L. (erva de são João), *Ocotea odorifera* R. (sassafrás), *Urtica urens* L. (urtiga), *Valeriana officinalis* L. (valeriana) (Pierce, 1999).

CONCLUSÃO

O diálogo entre os discursos popular e científico tem muito a contribuir pois, a utilização de plantas medicinais conta, em muitos casos, com uso tradicional nas populações, o que permitiria justificar sua eficácia, sem por isso prescindir dos estudos farmacológicos e toxicológicos indispensáveis para confirmar esta eficácia, garantindo a segurança do uso (Bittencourt et al., 2002).

Diante do cenário de utilização indiscriminada de fitoterápicos “ditos” seguros, fica evidente os vários efeitos adversos que podem promover quando associados a outros fármacos, ou mesmo com outros fitoterápicos. Enfatizando a importância de conscientização da equipe de profissionais envolvidos nos processos de prescrição, dispensação e administração dos medicamentos e o que o ditado popular “produto natural não faz mal” deve ser quebrado. Com isso, médicos e farmacêuticos devem

questionar e alertar seus pacientes também sobre o uso de ervas medicinais. Devido ao seu alto poder de interação, nenhum fitoterápico deve ser administrado com outros medicamentos sem orientação médica/farmacêutica.

REFERÊNCIAS

- Almeida ER 1993. *Plantas medicinais brasileiras: Conhecimentos populares e científicos*. São Paulo: Hemus Editora, 341p.
- Backleh M, Ekici P, Leupold G, Parlar H 2003. Quantitative elimination of flavokavines A and B from kava kava (*Piper methysticum* G. Forst) by isoelectric focused adsorptive bubble separation. *Naturwissenschaften* 90: 366-369.
- Baede Van Dijk PA, Galen EV, Lekkerkerker JF 2000. Drug interactions of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) are potentially hazardous. *Ned Tijdschr Geneesk* 144: 811-812.
- Bahls, SC 2001. Tratamento fitoterápico da depressão. *J Bras Psiquiatr* 50: 389-396.
- Bilia AR, Bergonzi MC, Lazari D 2002. Characterization of commercial kava-kava herbal drug and herbal drug preparations by means of nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Agric Food Chem* 50: 5016-5025.
- Bittencourt SC, Caponi S, Falkenberg MB 2002. O uso das plantas medicinais sob prescrição médica: pontos de diálogo e controvérsias com o uso popular. *Rev Bras Farmacogn* 12(Supl): 89-91.
- Bone K 1994. Kava: a safe herbal treatment for anxiety. *Brit J Phytother* 3: 147-153.
- Breidenbach T, Kliem V, Burg M, Radermacher J, Hoffmann MW, Klempnauer J 2000. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation* 69: 2229-2230.
- Burgess N 1998. Regulatory issues on *Piper methysticum* (kava). *Aust J Med Herbalism* 10: 2-3.
- Cote CS, Kor C, Cohen J, Auclair K 2004. Composition and biological activity of traditional and commercial kava extracts. *Biochem Biophys Res Commun* 322: 147-152.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Rompay MV, Kessler R 1998. Trends in alternative medicine use in United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 280: 1569-1575.
- Fugh Berman A. 2000. Herb-drug interactions. *Lancet* 355(9198): 134-138.
- Greenson JM, Sanford B, Monti DA 2001. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology* 153: 402-414.
- Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, Barry M, Kavanagh P, Back D, Mulcahy F, Feely J. 2002. St John's wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 53: 75-82.
- Jamieson DD, Duffield PH 1990. Positive interaction of ethanol and kava resin in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 17: 509-514.
- Johne A, Brockmoller 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: 338-345.
- Karnick CR 1994. *Pharmacopoeial standards of herbal plant*. v2. Delhi: Sri Satguru Publications. 79p.
- Kirakosyan A, Sirvent TM, Gibson DM, Kaufman PB 2004. The production of hypericins and hyperforin by *in vitro* cultures of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Biotechnol Appl Biochem* 39: 71-81.
- Leung AY, Foster S 1996. *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetic*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. p. 330-331.
- Mack R 1994. Kava kava. *Piper methysticum*: a unique economic plant of the Pacific Islands. *J Health Sci* 1: 43-48.
- Mathijssen RH, Verweij J, De Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A 2002. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 94: 1247-1249.
- Miller JL 2000. Interaction between indinavir and St. John's wort reported. *Am J Health Syst Pharm* 57: 625-626.
- Moore LB, Goodwin B, Jones AS, Wisely GB, Singh CJST, Willson TM, Collins JL, Kliever SA 2000. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 7500-7502.
- Moschella C, Jaber BL 2001. Interaction between cyclosporine and *Hypericum perforatum* (St. John's wort) after organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 38: 1105-1107.
- OMS/Organización Mundial de la Salud. Pautas generales para las metodologías de investigación de la medicina tradicional. Ginebra, 2000. www.who.it./em, acessada em agosto de 2004.
- OMS/Organización Mundial de la Salud. Pautas para a evaluación de medicamentos herbarios. Ginebra, 1991. www.who.it./em, acessada em agosto de 2004.
- Pierce A 1999. The American Pharmaceutical Association Practical Guide to Natural Medicines. New York: The Stonesong Press. Apud *Quackwatch Therapeutic Research Faculty*, Stockton, Califórnia, 2001. www.geocities.com/quackwatch/kava.html, acessada em julho de 2004.
- Rates SMK 2001. Promoção do uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino de Farmacognosia. *Rev Bras Farmacogn* 11: 57-69.
- Ratz AE, Von Moos M, Drewe J 2001. St. John's wort: a pharmaceutical with potentially dangerous interaction. *Schweiz Rundsch Med Prax* 90: 843-849.
- Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G 2000. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 355(9203): 548-549.
- Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC 2003. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma* 15: 9-10.
- Selim K, Kaplowitz N 1999. Hepatotoxicity of psychotropic drugs. *Hepatology* 29: 1347-1351.
- Singh YN 2005. potential for interaction of kava and St. John's wort with drugs. *J. Ethnopharmacol* 100: 108-113.
- Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD 2004. Herbal remedies in the United States: potential adverse

- interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 22: 2489-2503.
- Stockley IH 2002. *Stockley's drug interactions*. 6^a ed. London/ Chicago: Pharmaceutical Press, 1080p.
- Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, Arakawa M, Sakamoto K, Masada M, Miyamori I, Fujimura A 2001. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 70: 518-524.
- Taylor CL 2001. FDA. Department of health and human services. Public Health Service. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/Kava_deardoc.PDF, acessada em agosto de 2004.
- Vidotti CCF, Silva EV, Hoelfler R. *Boletim Farmacoterapeutica* Ano VI. (6):55-58, www.cff.org.br, acessada em agosto de 2004.