

# Possíveis interações medicamentosas de fitoterápicos e plantas medicinais incluídas na relação nacional de medicamentos essenciais do SUS: revisão sistemática

Possible herb-drug interactions of herbal medicines included in the SUS national list of essential medicines: systematic review

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.811>

Kirchner, Giovanna de Albuquerque<sup>1</sup>; Pelaquin, Matheus Maschio<sup>1</sup>; Magalhães, Milena<sup>1</sup>; Gouveia, Neire Moura de<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup>Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho, CEP 75832-009, Mineiros, GO, Brasil.

\*Correspondência: [neiremoura@fampfaculdade.com.br](mailto:neiremoura@fampfaculdade.com.br).

## Resumo

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática sobre as possíveis interações medicamentosas do uso de plantas medicinais e fitoterápicos incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Para isso, foram pesquisadas as interações entre medicamentos alopáticos e as plantas medicinais: alcachofra, aroeira, babosa, cáscara sagrada, espinheira-santa, garra do diabo, guaco, hortelã pimenta, isoflavona de soja, plantago, salgueiro e unha de gato. Foram identificados inicialmente, 637 artigos, com uma seleção final de 61 artigos, desses os mais encontrados foram revisões de literatura (52%), estudos *in vitro* (23%), estudos em animais (11%), relatos de caso (7%), estudo descritivo observacional (5%) e ensaio clínico (2%). Verificou-se interações como, diminuição da absorção de medicamentos, interferência com enzimas do citocromo P450 e efeitos sinérgicos levando a toxicidade. Foram descritas diversas interações, tais como: varfarina e anticoagulantes com babosa, garra do diabo, guaco, isoflavonas de soja, plantago e salgueiro; diuréticos com alcachofra, babosa, cáscara sagrada e plantago; corticoides com babosa, cáscara sagrada e plantago; digitálicos ou digitoxinas com babosa, cáscara sagrada e plantago; anti-inflamatórios não esteroidais com garra do diabo e plantago. Verifica-se que o uso de fitoterápicos exige cautela a fim de evitar repercussões graves no que tange a possíveis interações.

**Palavras-chave:** Fenômenos farmacológicos e toxicológicos. Interações medicamentosas. Plantas medicinais. Medicamentos fitoterápicos.

## Abstract

The present study is a systematic review on the possible drug interactions of the use of medicinal plants and herbal medicines included in the National List of Essential Medicines (RENAME). For this, the interactions between allopathic medicines and medicinal plants were investigated: artichoke, mastic, aloe, cascara

sagrada, espinheira-santa, devil's claw, guaco, peppermint, soy isoflavone, plantago, willow and cat's claw. Initially, 637 articles were identified, with a final selection of 61 articles, of which the most found were literature reviews (52%), *in vitro* studies (23%), animal studies (11%), case reports (7%), descriptive observational study (5%) and clinical trial (2%). Interactions such as decreased drug absorption, interference with cytochrome P450 enzymes and synergistic effects leading to toxicity were observed. Several interactions have been described, such as: warfarin and anticoagulants with aloe, devil's claw, guaco, soy isoflavones, plantago and willow; diuretics with artichoke, aloe, cascara sagrada and plantago; corticosteroids with aloe, cascara sagrada and plantago; digitalis or digitoxins with aloe, cascara sagrada and plantago; non-steroidal anti-inflammatory drugs with devil's claw and plantain. It is verified that the use of herbal medicines requires caution in order to avoid serious repercussions in terms of possible interactions.

**Keywords:** Pharmacological and toxicological phenomena. Drug interactions. Plants medicinal. Phytotherapeutic drugs.

---

## Introdução

A fitoterapia é uma terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal. O uso de plantas medicinais é uma forma de tratamento de origens muito antigas, relacionada aos primórdios da medicina<sup>[1]</sup>. Extratos vegetais ou derivados são usados em sistemas tradicionais de cura, como medicina chinesa, medicina indiana (Ayurvédica) ou japonesa (Kampo), e em muitas vezes integrado à medicina convencional<sup>[2]</sup>.

Os medicamentos fitoterápicos são tradicionalmente usados por todos os grupos étnicos da medicina popular. Eles ainda são comumente usados em todo o mundo, com a esperança de promover a saúde e tratar várias doenças e sintomas, como diabetes, dores, constipações, inflamações e doenças cardíacas<sup>[3]</sup>. Desde o lançamento da primeira Estratégia de Medicina Tradicional da Organização Mundial da Saúde 2002-2005, tem havido um progresso constante na implementação, regulação e gestão de medicina tradicional e complementar na maioria das regiões do mundo. No ano de 2012, 92,2% dos países membros da OMS desenvolveram políticas para o uso de plantas medicinais e fitoterápicos<sup>[4]</sup>.

No Brasil, sob influência das interações culturais entre índios, negros e portugueses, e relação homem-natureza, permitiu a disseminação da sabedoria herdada em relação ao uso e cultivo de diversas espécies vegetais<sup>[5]</sup>. O que tornou o uso de plantas medicinais pela população brasileira uma prática tradicional e passada de geração em geração<sup>[6,7]</sup>.

Antes mesmo da existência do SUS e da existência do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos do SUS, existia o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos de 1982. Que foi criado a fim de obter o desenvolvimento de uma terapêutica alternativa e complementar. Já durante a existência do SUS, políticas para o uso de fitoterápicos somente foram incluídas com a aprovação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, pelo Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, e em 2008 com a aprovação do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, pela Portaria Interministerial nº 2.960, que visa garantir o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, além de ampliar e melhorar as opções terapêuticas<sup>[8-10]</sup>.

No ano de 2016 foi publicada a 1ª edição do Memento de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, como objetivo de auxiliar profissionais da área da saúde na prescrição dos fitoterápicos [11]. Além disso, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 2017 (RENAME), que é um importante instrumento do SUS e contempla produtos fornecidos gratuitamente nas unidades básicas de saúde. Medicamentos contidos nessa lista são necessários para o tratamento e controle da maioria das patologias presentes no país e dentre esses estão 12 fitoterápicos, inseridos desde sua edição de 2012 [12,13].

Em um estudo, no Brasil, sobre a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos, 80,89% dos profissionais da área da saúde de unidades de estratégia da saúde da família, indicam ao menos uma planta medicinal que não consta na lista do RENAME. Ainda neste estudo, 85,4% dos profissionais não sabiam das 12 plantas medicinais que compõem a RENAME e 80,3% as da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do SUS (RENISUS). O conhecimento sobre as plantas da RENAME que não foi alcançado 25% de acerto, demonstrando desconhecimento dos profissionais em relação às indicações dessas plantas [14]. Portanto, dificilmente seriam prescritas com os conhecimentos atuais [14,15]. Entretanto, 98,7% desses profissionais demonstraram interesse em receber informações sobre a utilização de plantas medicinais na Atenção Primária à Saúde [14]. É necessário que os profissionais da área saúde conheçam as indicações dos fitoterápicos da RENAME, pois o programa de fitoterapia está sendo implantado no Programa Saúde da Família e esse conhecimento fortalece a inclusão destes no SUS [15].

Muitos consumidores acreditam que os medicamentos fitoterápicos por serem naturais não são tóxicos, têm menos efeitos colaterais e, portanto, são mais seguros que aqueles usados pela medicina convencional. Em virtude disso é provável que as interações medicamentosas com plantas medicinais sejam significativamente sub-relatadas e subestimadas e, provavelmente, ocorram com mais frequência do que as interações medicamentosas [2,3]. Além disso, informações sobre os reais benefícios para a saúde humana, como os mecanismos de ação, eficácia clínica e 'dados' de segurança, desses produtos, ainda são raramente disponíveis [3,16].

Esta falta de informação, combinada com o fato de que os medicamentos fitoterápicos são geralmente uma mistura de muitos ingredientes ativos, aumenta a probabilidade de danos à saúde [2]. Vários medicamentos interagem com fitoterápicos em humanos. Estes incluem principalmente anticoagulantes (varfarina, aspirina e fenoprocumon), sedativos e antidepressivos (alprazolam, amitriptilina, midazolam e trazodona), agentes anti-HIV (indinavir e saquinavir), medicamentos anticâncer (irinotecano e imatinibe), medicamentos cardiovasculares (digoxina, nifedipina e propranolol) e imunossupressores (ciclosporina e tacrolimus) [3].

No âmbito do SUS, as informações técnicas e científicas sobre os fitoterápicos normalmente não estão disponíveis em unidades básicas de saúde, o que dificulta a adesão por parte dos profissionais em prescrever os fitoterápicos que estão disponíveis nos municípios [15]. Uma maior divulgação e acesso à informação sobre esses medicamentos entre esses profissionais pode ser uma estratégia válida para esse fim [17]. As revisões bibliográficas são importantes instrumentos, não só para dar embasamento teórico e metodológico, mas também para apontar as áreas de conhecimento que ainda não foram exploradas por outros pesquisadores, facilitando assim a seleção de estudos futuros. Elaboração de uma revisão, contendo informações sobre interações medicamentosas envolvendo medicamentos fitoterápicos e alopáticos pode auxiliar os profissionais da área da saúde a orientar o paciente e a população quanto as possíveis interações e riscos.

Apesar do crescente número de publicações no campo a cada ano, ainda faltam revisões e metanálises que promovam uma melhor integração do conhecimento produzido. Além disso, pesquisas sobre interações farmacológicas e estudos multidisciplinares podem promover um processo mais rápido e seguro<sup>[7]</sup>.

O propósito desse estudo foi de compilar informações descritas na literatura sobre as possíveis interações medicamentosas do uso de plantas medicinais e fitoterápicos definidos na RENAME. Com o intuito de elaborar uma revisão sistemática. Para que possa auxiliar os profissionais da área da saúde e população em relação ao seu uso e risco benefício.

## Material e Método

Foi realizada uma revisão sistemática. Os critérios de inclusão foram artigos científicos publicados em português, inglês e espanhol que contenham os termos: interação medicamentosa, o nome científico ou popular das plantas medicinais usadas na RENAME<sup>[13]</sup>, como alcachofra (*Cynara scolymus* L.); aroeira (*Schinus terebinthifolius*); babosa [*Aloe vera* (L.) Burm. F.]; cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.); espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek); garra do diabo (*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn.); guaco (*Mikania glomerata* Spreng.); hortelã pimenta (*Mentha x piperita* L.); isoflavona de soja [*Glycine max* (L.) Merr.]; plantago (*Plantago ovata* Forssk.); salgueiro (*Salix alba* L.); unha de gato [*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult)].

Para a pesquisa utilizou-se a associação entre os termos para interação medicamentosa com os termos para cada uma das 12 plantas medicinais do RENAME. Além da equivalência em inglês, sinônimos dos termos, diferentes nomes e nomes populares, além de operadores booleanos, todos esses podem ser vistos na **TABELA 1**. O que foi realizado com o intuito de abranger uma quantidade mais relevante de artigos sobre o tema.

**TABELA 1:** Termos utilizados para a pesquisa nos diferentes bancos de dados.

<b>Interações Medicamentosas</b>	Interações Medicamentosas OR Interações de Fármacos OR Interações de Medicamentos OR Interações entre Drogas OR Interações entre Fármacos OR Interações entre Medicamentos OR Interações Farmacológicas OR Drug Interactions OR Herb-Drug Interactions AND
<b>Alcachofra</b>	Alcachofra OR <i>Cynara scolymus</i> OR <i>Cynara cardunculus</i> OR Artichoke
<b>Aroeira</b>	Aroeira OR Aroeira-da-praia OR <i>Schinus terebinthifolius</i> OR <i>Schinus terebinthifolia</i>
<b>Babosa</b>	Babosa OR <i>Aloe vera</i> OR <i>Aloe barbadensis</i> OR <i>Aloe perfoliata</i> var. <i>vera</i> .
<b>Cáscara sagrada</b>	Cáscara-sagrada OR Cascara OR <i>Frangula purshiana</i> OR <i>Rhamnus purshiana</i>
<b>Espinheira santa</b>	Espinheira-santa OR <i>Maytenus ilicifolia</i>
<b>Garra do diabo</b>	Garra-do-diabo OR <i>Harpagophytum procumbens</i> OR <i>Harpagophytum zeyheri</i> OR Devil's Claw
<b>Guaco</b>	Guaco OR <i>Mikania glomerata</i> OR <i>Mikania laevigata</i>
<b>Hortelã pimenta</b>	Hortelã-Pimenta OR <i>Mentha x piperita</i> OR peppermint
<b>Isoflavona de soja</b>	Soja OR Soybean OR Isoflavona-de-soja OR Soy isoflavone OR <i>Glycine max</i>
<b>Plantago</b>	Plantago OR <i>Plantago ovata</i> OR psyllium OR Tanchagem
<b>Salgueiro</b>	Salgueiro OR willow bark OR <i>Salix alba</i>
<b>Unha de gato</b>	Unha-de-gato OR <i>Uncaria tomentosa</i>

Os critérios de exclusão foram artigos repetidos, estudos que não avaliaram as plantas medicinais de foco dessa revisão, artigos que não foi possível acesso ao texto completo e trabalhos que não avaliaram interações medicamentosas com foco ou extrapolação para humanos. Não foram utilizados critérios de exclusão para a data de publicação. As bases de dados utilizadas para a pesquisa de artigos foram a BVS, SciELO, Redalyc e PubMed.

Os artigos encontrados durante a busca inicial, usando os termos de busca, foram novamente selecionados pelos autores com base em seu título e resumo. Desses artigos, os que se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão foram lidos pelos autores e assim incluídos nessa revisão.

## Resultados e Discussão

Os resultados da busca de artigos podem ser observados no **FLUXOGRAMA 1**. Nessa revisão foram identificados inicialmente 637 artigos, durante a busca sobre interação medicamentosa das 12 plantas medicinais contidas na RENAME. Foram removidos 94 artigos duplicados, 13 trabalhos que não foi possível o acesso ao texto completo e 482 artigos com base no título que não encaixavam nos critérios, resumo ou artigo completo. Ao final resultou em uma seleção de 61 artigos, encontrou-se revisões de literatura (52%), estudos *in vitro* (23%), estudos em animais (11%), relatos de caso (7%), estudos descritivos observacionais (5%) e ensaios clínicos (2%).

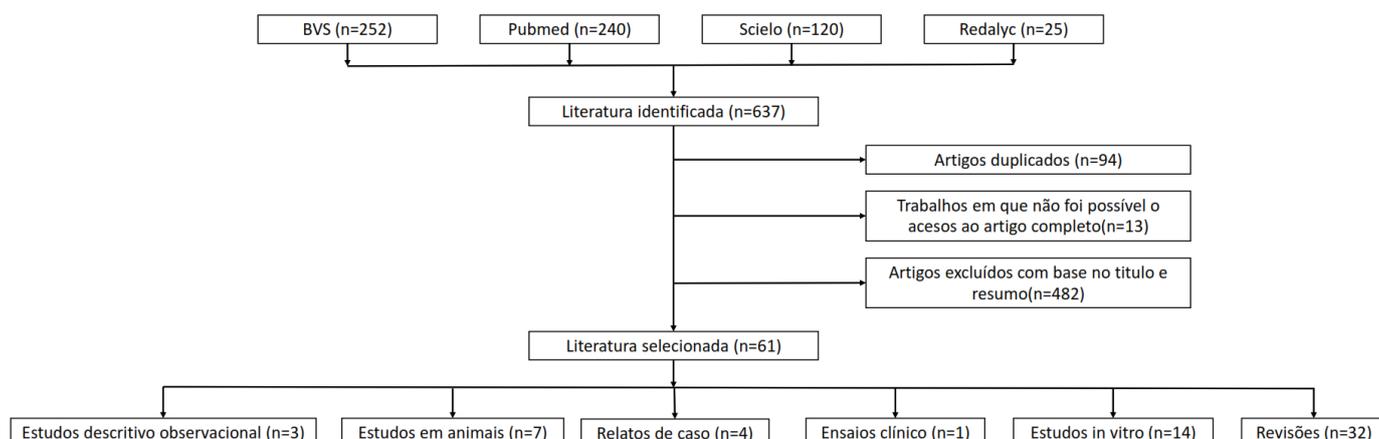
Grande parte dos dados, relatados sobre interações potenciais entre fitoterápicos e medicamentos alopáticos, observados nessa revisão é baseada em experimentos *in vitro*, estudos em animais ou relatos de casos. O que está de acordo com o trabalho de Abebel<sup>[18]</sup>, que também encontrou um perfil de resultado semelhante. Experimentos *in vitro* e estudos em animais, embora tenham alta sensibilidade e possam ser usadas para descartar interações potenciais, podem nem sempre prever respostas em humanos, sendo necessários para isso ensaios clínicos. Muitas interações *in vitro* positivas não foram confirmadas em testes em humanos, destacando a importância de confirmar interações potenciais. Enquanto com relatos de casos, mesmo que bem documentados podem não ser capazes de estabelecer uma relação de causa e efeito, além de sofrer influência de variáveis específicas do paciente, como idade, sexo, doença, fatores genéticos e estilo de vida<sup>[2,3,19]</sup>.

Essa falta de correlações *in vitro/in vivo* com fitoterápicos está em óbvio contraste com as excelentes correlações encontradas com outros xenobióticos. Portanto, estudos clínicos precisam ser realizados para elucidar as ervas medicinais, que têm um potencial significativo para causar interações prejudiciais com outros medicamentos tomados simultaneamente<sup>[19,20]</sup>.

A maior evidência de segurança e eficácia é a decorrente de ensaios clínicos randomizados e uma revisão sistemática imparcial com ou sem uma meta-análise. A falta de ensaios clínicos randomizados de fitoterápicos com um longo histórico de uso no Brasil e/ou em outros países é a regra e não a exceção. Além disso, poucos são os ensaios clínicos elaborados de forma adequada, o que dificulta mais em determinar a segurança e eficácia dos medicamentos fitoterápicos<sup>[21]</sup>.

Na **TABELA 1**, pode ser observado o número de artigos que relatavam interação medicamentosa para as plantas medicinais estudadas, como houve artigos que descreveram interações para mais de um fitoterápico, o número total supera o número de artigos selecionados.

**FLUXOGRAMA 1:** Fluxograma dos artigos identificados nas bases de dados, selecionados e classificados conforme seu modelo de estudo.



**TABELA 1:** Número de artigos identificados que continham interação medicamentosa para os fitoterápicos avaliados.

Planta medicinal	Número de artigos identificados por planta medicinal
Alcachofra	4
Aroeira	1
Babosa	12
Cáscara	5
Espinheira santa	4
Garra do diabo	11
Guaco	4
Hortelã pimenta	10
Isoflavona de Soja	8
Plantago	5
Salgueiro	4
Unha de gato	10
Total	78

As interações encontradas para os fitoterápicos presentes na RENAME<sup>[13]</sup>, assim como sua indicação terapêutica, forma de ação, substância ou droga que foi descrita a interação medicamentosa, o resultado da interação, o tipo de estudo que isso foi observado e fonte, estão presentes na **TABELA 2**.

**TABELA 2:** Fitoterápicos presentes na RENAME, sua indicação terapêutica, possíveis interações medicamentosas, tipo de estudo e fonte.

Planta medicinal	Indicação terapêutica	Substancia / droga	Resultado da interação	Tipo de estudo	Fonte
Alcachofra ( <i>Cynara scolymus</i> L.)	Antidispéptico, carminativo, diurético <sup>[11]</sup>	Colchicina e outras drogas	Interações com medicamentos que utilizam a via das CYP450 3A4 e 2C9	Relato de caso	[22]
		Diuréticos de alça e tiazídicos	Hipovolemia e hipocalemia	Revisão	[23]
				Revisão	[24]

				Revisão	<a href="#">[25]</a>
Aroeira ( <i>Schinus terebinthifolius</i> )	Cicatrizante, anti-inflamatória, antisséptica tópica <sup>[12]</sup>	Sem relatos de interação		Revisão	<a href="#">[24]</a>
Babosa ( <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.)	<p>Uso tópico: queimaduras, cicatrizante, tratamento de psoríase, mucosite por radiação<sup>[11, 12, 27, 28]</sup></p> <p>Uso oral: laxante, úlceras, diverticulite<sup>[27, 28, 33]</sup></p>	Sevoflurano	Inibir a agregação de plaquetas, sangramentos	Revisão	<a href="#">[26]</a>
				Revisão	<a href="#">[27]</a>
				Revisão	<a href="#">[28]</a>
				Revisão	<a href="#">[24]</a>
				Relato de caso	<a href="#">[29]</a>
		Varfarina	-	Revisão	<a href="#">[24]</a>
		Hidrocortisona, agentes antidiabéticos, radiação UV, corticosteroides e digitálicos	-	Revisão	<a href="#">[26]</a>
		Drogas que atuam no coração	Pode causar hipocalemia e aumentar a toxicidade do medicamento	Revisão	<a href="#">[30]</a>
		Digoxina		Revisão	<a href="#">[23]</a>
				Revisão	<a href="#">[31]</a>
				Revisão	<a href="#">[27]</a>
		Digoxina, digitoxina ou outros agentes antiarrítmicos		Revisão	<a href="#">[24]</a>
				Revisão	<a href="#">[28]</a>
					Revisão
				Estudo descritivo observacional	<a href="#">[33]</a>
		Medicamentos depletadores de potássio	Hipocalemia	Revisão	<a href="#">[30]</a>
				Revisão	<a href="#">[32]</a>
Diuréticos ou corticoides	Hipocalemia	Estudo descritivo observacional	<a href="#">[33]</a>		
		Revisão	<a href="#">[31]</a>		
		Revisão	<a href="#">[32]</a>		
		Revisão	<a href="#">[24]</a>		
		Revisão	<a href="#">[23]</a>		
		Revisão	<a href="#">[28]</a>		

		Corticosteroides	Hipertensão, arritmia cardíaca e redução do efeito imunossupressor	Revisão	[24]
		Corticosteroides (Prednisona)	Hipocalemia	Revisão	[34]
		Corticosteroides (hidrocortisona)	Aumento da absorção da droga	Revisão	[28]
		Hipoglicemiantes	Aumento no risco de hipoglicemia	Revisão	[24]
		Bupropiona, clorpromazina, fluoxetina e propranolol		Revisão	[24]
		Insulina e hipoglicemiantes orais		Revisão	[28]
		Laxantes	Potencializa o efeito laxativo	Revisão	[24]
				Revisão	[28]
		Diversas drogas pela via oral	Diminuição da absorção	Revisão	[35]
		Cisplatina	Antineoplásico para câncer de mama e colo de útero	Estudo <i>in vitro</i>	[36]
		Antirretrovirais	Diminuição da absorção	Estudo descritivo observacional	[37]
		Zidovudina (AZT)	Aumento dos níveis de AZT	Revisão	[28]
		Hormônios tireoidianos	Disfunção tireoidiana	Revisão	[28]
Cáscara Sagrada ( <i>Rhamnus purshiana</i> DC.)	Hipocolesterolemizante, laxante <sup>[15]</sup> , purgante, pode ser utilizada na Constipação intestinal ocasional <sup>[11,12,24,25,33]</sup>	Medicamentos depletadores de potássio	Hipocalemia	Revisão	[30]
		Diuréticos ou corticoides		Revisão	[23]
		Diuréticos de alça e tiazídicos		Estudo descritivo observacional	[33]
				Revisão	[23]
				Revisão	[24]
		Medicamentos administrados por via oral	Diminuição da absorção	Revisão	[25]
				Revisão	[23]
				Revisão	[24]
Revisão	[35]				

		Digoxina, digitoxina ou outros agentes antiarrítmicos		Estudo descritivo observacional	[33]
		Digoxina	Pode causar hipocalcemia e aumentar a toxicidade do medicamento	Revisão	[24]
				Revisão	[23]
				Revisão	[30]
				Revisão	[38]
				Revisão	[39]
				Revisão	[25]
Espinheira santa ( <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek)	Antidispéptico, antiácido e protetor da mucosa gástrica <sup>[11,12,15]</sup>	Esteroides anabólicos, metotrexato, amiodarona ou cetoconazol	Hepatotoxicidade	Revisão	[23]
		Imunossupressores	Efeitos antagonistas	Revisão	[23]
		Anticoncepcionais orais	Possui propriedade estrogênica	Revisão	[24]
		Marcador 99mTc	Interfere na ligação e leitura de elementos sanguíneos	Revisão	[40]
		Inibidores de protease	Aumentar biodisponibilidade	Estudo descritivo observacional	[37]
Garra do diabo ( <i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meissn.)	Anti-inflamatória, analgésicas, citoprotetoras articulares, também pode ser utilizado para tratamento da indigestão e anorexia <sup>[15]</sup>	Varfarina, anti-hipertensivos, estatinas, agentes antiepiléticos e antidiabéticos, antidepressivos e inibidores da bomba de prótons	Restringir as enzimas CYP, aumentando assim os níveis dos fármacos que utilizam essa via de metabolização	Revisão	[41]
		Fenitoína, ciclosporina, outros metabolizados por CYP		Revisão	[42]
		Diversos medicamentos	Citocromo P450 (2C8; 2C9; 2C19; 3A4; 1A2; 2D6) causa inibição da isoenzima, aumentando assim os níveis dos fármacos que utilizam essa via de metabolização	Revisão	[43]
			Pode interagir com o transportador de múltiplas drogas ABCB1 / P-GP	Estudo <i>in vitro</i>	[44]
			Citocromo P450 (3A4) causa inibição da isoenzima, aumentando assim os níveis dos	Estudo <i>in vitro</i>	[45]

			fármacos que utilizam essa via de metabolização		
		Inibidores da bomba de prótons, diazepam, carisoprodol, nelfinavir, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e losartana	Citocromo P450 (2C19) causa inibição da isoenzima, aumentando assim os níveis dos fármacos que utilizam essa via de metabolização	Revisão	[24]
		Não interfere com CYP	Não interfere com CYP	Estudo <i>in vitro</i>	[46]
		Antiácidos, antagonistas-H <sub>2</sub> ou inibidores da bomba de prótons	Redução da eficácia	Revisão	[46]
				Revisão	[24]
		AINES	Efeitos adversos, principalmente gastrointestinais	Revisão	[47]
		Medicamentos que afetam o ritmo cardíaco, a pressão arterial ou a frequência cardíaca	Efeito sinérgico	Revisão	[41]
		Anti-hipertensivos	Redução da pressão arterial	Revisão	[24]
		Antiarrítmicos, anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, AINES, agentes antiplaquetários, glicosídeos cardíacos e varfarina		Revisão	[24]
		Agentes que afinam o sangue	Sangramentos	Revisão	[41]
				Revisão	[24]
		Varfarina	Purpura	Revisão	[48]
				Revisão	[49]
				Revisão	[50]
				Revisão	[51]
				Revisão	[35]
				Revisão	[30]
		Morfina	Efeito sinérgico	Estudos em animais	[52]
		Antianêmicos	Redução da absorção de ferro	Revisão	[24]
		Hipoglicemiante oral	Hipoglicemia	Revisão	[24]

				Revisão	[41]
Guaco ( <i>Mikania Glomerata</i> Spreng.)	Ação expectorante e broncodilatadora [12,24,25]	Antibióticos	Efeito sinérgico	Estudo <i>in vitro</i>	[53]
		Antibióticos (tetraciclina, cloranfenicol, gentamicina, vancomicina e penicilina)	Efeito sinérgico	Revisão	[54]
				Revisão	[24]
				Revisão	[25]
		Cefalotina; Cefoxitina; Ciprofloxacina; Gentamicina; Sulfametoxazol e trimetoprim; Tetraciclina	Efeito antagônico	Estudo <i>in vitro</i>	[55]
		Anticoagulantes	Efeito sinérgico, sangramentos	Revisão	[54]
			Efeito sinérgico, sangramentos	Revisão	[24]
Antianêmicos	Diminuição da absorção de íons ferro	Estudo descritivo observacional	[37]		
Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, nevirapina e inibidores de protease	Pancitopenia	Estudo descritivo observacional	[37]		
Hortelã pimenta ( <i>Mentha x Piperita</i> L.)	Antiespasmódico, auxilia na cicatrização, Carminativa pode ser utilizada como coadjuvante na síndrome do cólon irritável [12,15,24,25]	5-fluoruracil	Aumento da velocidade de absorção	Revisão	[25]
				Revisão	[24]
				Revisão	[56]
		Antagonista do receptor H2 e inibidores da bomba de prótons		Revisão	[24]
		Antirretrovirais	Por inibição de enzimas citocromo P450 (1A2, 2C19, 2C9, 3A4)	Revisão	[24]
		Diversos medicamentos		Revisão	[24]
		Ciclosporina, nifedipina, felodipina	Por inibição de enzimas citocromo p450 cyp3a4	Revisão	[56]
		Felodipino, sinvastatina, ciclosporina	Aumenta níveis séricos	Revisão	[24]
				Revisão	[25]
		Felodipina		Revisão	[57]
Ciclosporina	[58]				
Antianêmicos	Revisão	[25]			

			Diminuição da absorção de íons ferro	Revisão	[24]
		Ciprofloxacina ou anfotericina B	Efeito antagônico	Estudo <i>in vitro</i>	[59]
		Antibióticos	Efeito sinérgico	Revisão	[56]
		Ciprofloxacina		Estudo <i>in vitro</i>	[60]
		Gentamicina		Estudo <i>in vitro</i>	[61]
		Oxitetraciclina		Estudo <i>in vitro</i>	[62]
		Codeína	Diminuição do efeito analgésico	Estudos em animais	[63]
		Pentobarbital	Prolongamento ou redução do sono	Estudos em animais	[63]
		Midazolam	Prolongamento do efeito	Estudos em animais	[63]
		Sem interações significativas		Revisão	[64]
Isoflavona-de-soja ( <i>Glycine max</i> (L.) Merr.)	Coadjuvante no alívio dos sintomas do climatério. É considerado modulador seletivo de receptores estrogênicos <sup>[11,12,15,24]</sup>	Estrogênio	Potencial de interação	Ensaio clínico	[20]
		Estradiol	Aumento do efeito do estrogênio	Revisão	[24]
			Sangramento	Revisão	[47]
		Varfarina	Diminuição da anticoagulação	Revisão	[49]
		digoxina e quinidina	Intoxicação através do aumento da concentração sérica dos fármacos	Revisão	[24]
		Levotiroxina	Diminuição da absorção	Relato de caso	[65]
				Revisão	[47]
				Revisão	[24]
		Diversas drogas	Modifica a expressão de CYP3A4, CYP1A1, CYP2D6	Estudos em animais	[66]
			Inibição de CYP 1A2, 2A6 e 2D6 e ativação ligeira do CYP3A4	Ensaio clínico	[20]
			Aumento da expressão de CYP1A1, inibiu expressão de CYP2D2 e CYP3A1	Estudos em animais	[67]
			Inibição de CYP2A6, CYP2C9 e CYP3A4	Revisão	[43]
			Inibe CYP1A2, pouca relevância clínica	Revisão	[68]
Tamoxifeno	Aumenta o efeito terapêutico e diminui	Estudos em animais	[69]		

			efeito hepatocarcinogênico			
Plantago ( <i>Plantago ovata</i> Forssk.)	Coadjuvante nos casos de obstipação intestinal habitual, no tratamento da síndrome do cólon irritável, amebíase, disenteria e irritações gastrintestinais <sup>[12, 15,24]</sup>	Laxantes ou antidiarreicos	Pode antagonizar o efeito de ambos	Revisão	[16]	
		Medicamentos pela via oral	Pode interferir com a absorção gastrointestinal de medicamentos	Revisão	[35]	
		Prednisolona, fludrocortisona, varfarina, digitálicos, os diuréticos poupadores de potássio, a tetraciclina, etc.		Relato de caso	[70]	
		Antidepressivos, anti-inflamatórios, diuréticos, salicilatos, tetraciclina, nitrofurantoina, lítio, e digoxina		Revisão	[24]	
		Levotiroxina		Revisão	[24]	
		Levotiroxina, etinilestradiol		Revisão	[16]	
		Anticoagulantes e antiplaquetários		Revisão	[16]	
		Antianêmicos		Revisão	[16]	
		Varfarina e lítio		Revisão	[39]	
		Lítio		Diminui níveis plasmáticos	Revisão	[16]
					Revisão	[24]
			Revisão		[35]	
		Carbamazepina		Revisão	[16]	
		Varfarina	Altera níveis plasmáticos	Revisão	[24]	
		Levodopa	Maiores concentrações e eliminação mais lenta	Revisão	[16]	
		Hipoglicemiantes	Hipoglicemia	Revisão	[24]	
				Revisão	[16]	
Sinvastatina	Efeito sinérgico	Revisão	[16]			
Digoxina	Não há mudanças relevantes na sua biodisponibilidade	Revisão	[38]			
Salgueiro ( <i>Salix alba</i> L.)	Ação analgésica, antitérmica e anti-inflamatória <sup>[12,15,24,25]</sup>	Varfarina	Potencializa o efeito anticoagulante	Revisão	[23]	
				Revisão	[48]	
				Revisão	[24]	

		Ácido Acetilsalicílico E Paracetamol	Nefrotoxicidade, potencializa inibição plaquetária e risco de sangramentos	Revisão	[25]		
		Anticoagulantes e antiagregantes plaquetários	Risco de sangramento	Revisão	[39]		
				Revisão	[51]		
				Estudo descritivo observacional	[71]		
		Sulfato ferroso	Diminuição da absorção de íons ferro	Revisão	[25]		
				Revisão	[24]		
		Unha de gato ( <i>Uncaria tomentosa</i> (Wild. ex Roem & Schult.))	Ação anti-inflamatória, imunomodulador, antiviral e antioxidante [11, 12, 15]	Anticoagulantes	Maior risco de sangramentos	Revisão	[24]
				Terbinafina, fluconazol	Efeito sinérgico	Estudo <i>in vitro</i>	[72]
				Diazepam	Efeito sinérgico e diminuição dos efeitos colaterais	Estudos em animais	[73]
				Marcador 99mTc	Interfere na ligação e leitura dos radiocomplexos e leitura dos elementos sanguíneos	Estudo <i>in vitro</i>	[74]
Marcador Na99mTcO4	Interfere na ligação e leitura dos radiocomplexos e visualização dos órgãos			Estudo em animais	[75]		
				Revisão	[76]		
				Revisão	[77]		
				Revisão	[78]		
Amitriptilina, buspirona, clomipramina, haloperidol, nefazodona	Aumentar níveis plasmáticos dessas drogas pela inibição de CYP 3A4			Revisão	[24]		
Antiretroviral	Inibição de cyp450 aumentando biodisponibilidade e toxicidade			Estudo descritivo observacional	[37]		
Diversos medicamentos	Inibição de CYP 3A4	Estudo <i>in vitro</i>	[45]				
		Estudo <i>in vitro</i>	[79]				
		Estudo <i>in vitro</i>	[80]				

### Mecanismos de interação medicamentosa

Alguns medicamentos fitoterápicos estão associados a efeitos adversos, que incluem interações com medicamentos prescritos [2]. Tem sido demonstrado que a administração concomitante de diferentes drogas ou drogas com alimentos pode modificar as disponibilidades sistêmicas, a cinética de disposição e os efeitos

farmacológicos resultantes<sup>[16]</sup>. Dado que uma única preparação à base de plantas pode conter mais de 100 componentes, os quais podem ter atividades biológicas desconhecidas, um fitoterápico pode atuar sinergicamente ao medicamento coadministrado, resultando em toxicidade, ou pode ser antagonístico, resultando em redução da eficácia e falha terapêutica<sup>[3,24]</sup>, o que poderia assim colocar em risco a saúde dos pacientes<sup>[81]</sup>.

Assim como as interações entre medicamentos, as interações medicamentosas com plantas medicinais resultam dos mesmos princípios. Estes princípios baseiam-se nas mesmas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As interações farmacocinéticas são as mais observadas entre drogas alopáticas e fitoterápicas e, várias dessas, podem alterar a concentração plasmática de diferentes medicamentos convencionais metabolizados pelo CYP ou transportados pela glicoproteína-P (P-gp)<sup>[82]</sup>. O citocromo P450, CYP, é o mais importante sistema de enzimas que metaboliza drogas. A P-gp é uma glicoproteína que influencia a absorção e eliminação de fármacos, limitando o transporte celular do lúmen intestinal para as células epiteliais e aumentando a excreção de fármacos dos hepatócitos e túbulos renais para o espaço luminal adjacente<sup>[19,82,83]</sup>.

A maioria dos mecanismos absorção, distribuição, metabolismo ou excreção (ADME) se enquadram em quatro superfamílias de genes: as enzimas do metabolismo de drogas do citocromo P450 (CYP); as enzimas conjugadas uridina-difosfato-glucuronosiltransferase (UGT); os transportadores de captação/efluxo da droga de ligação à adenosina trifosfato (ABC); e os transportadores de fármaco de polipéptidos transportadores de ânions orgânicos (OATP). As proteínas ADME mais bem caracterizadas até à data são CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, OATP1A1, OATP1A2, OATP2B1 e P-gp. É importante ressaltar que as seis enzimas CYP respondem pelo metabolismo de aproximadamente 80% de todos os medicamentos prescritos<sup>[19]</sup>.

O risco de uma interação farmacocinética ocorre quando um fitoterápico compartilha o mesmo mecanismo de ADME com a droga coadministrada. A competição entre um fitoterápico e um medicamento pode resultar em uma mudança na concentração do medicamento no local da ação. Em muitos casos, as interações farmacocinéticas podem ser seguramente combatidas ajustando-se a dosagem da droga<sup>[19]</sup>. No entanto, como as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas da maioria dos suplementos fitoterápicos são pouco compreendidas, interações potenciais com analgésicos e outras drogas podem não ser previstas<sup>[18]</sup>.

Menos comumente, as interações entre as plantas medicinais e os medicamentos convencionais podem se manifestar como interações farmacodinâmicas. O risco de uma interação farmacodinâmica ocorre quando um fitoterápico tem um efeito direto sobre o mecanismo de ação de uma droga coadministrada. Dessa forma pode antagonizar ou exacerbar os efeitos clínicos da droga sem alterar a concentração da droga. Na maioria dos casos, uma mudança na dosagem do fármaco não é o suficiente para contornar essa interação<sup>[19]</sup>.

### **Alcachofra (*Cynara scolymus* L.)**

A *Cynara scolymus* apresenta ação colagoga e colerética. É usada no tratamento dos sintomas de dispepsia funcional e de hipercolesterolemia<sup>[11,12,24,25]</sup>. Apresenta efeito antiflatulento, antiespasmódica,

hepatoprotetora, antitrombótica, diurético e pode auxiliar na prevenção da aterosclerose e a na melhora dos sintomas da síndrome do intestino irritável<sup>[11,15]</sup>.

A interação entre esse fitoterápico com fármacos alopatícos está relacionada a possibilidade de inibição das isoenzima CYP450 3A4 e 2C9 pelos compostos fenólicos e flavonoides dessa planta. O que pode ter acarretado nos efeitos colaterais observados pela interação medicamentosa entre alcachofra e colchicina, observada em um relato de caso<sup>[22]</sup>.

Em estudos com roedores, foi verificado que o efeito diurético da alcachofra pode apresentar sinergia quando usada em conjunto com diuréticos. Como resultado desta interação pode ocorrer queda de pressão arterial por hipovolemia e aumento da excreção de potássio com risco de hipocalcemia<sup>[23-25]</sup>. Essas interações associadas aos diuréticos foram identificadas como as mais graves, estando entre os fármacos citados os diuréticos de alça e os tiazídicos<sup>[24,25]</sup>.

### **Aroeira (*Schinus terebinthifolius*)**

A *Schinus terebinthifolius* possui ação cicatrizante, anti-inflamatória, antisséptica tópica para uso ginecológico<sup>[12]</sup>, além disso, exibe atividade antimicrobiana e pode ser utilizado no tratamento das cervicites, vaginoses bacteriana e cervicovaginites<sup>[15]</sup>.

Assim como no trabalho de Felten *et al.*<sup>[24]</sup>, não foram encontradas referências bibliográficas sobre interações entre medicamentos de aroeira, característica que poderia estar relacionada ao fato da aroeira ter seu uso mais difundido em formulações de uso externo (tópico).

### **Babosa (*Aloe vera* (L.) Burm. f.)**

A *Aloe vera* em seu uso tópico pode ser usada no tratamento de queimaduras de primeiro e segundo grau, como cicatrizante e como coadjuvante nos casos de psoríase vulgaris<sup>[11,12,27,28]</sup>. Além disso, possui ação antimicrobiana e pode ser usado no tratamento da psoríase, dermatite e mucosite por radiação, dermatite seborreica, estomatites, queimaduras de pele, eczemas e herpes genital<sup>[15,27,28]</sup>. Em seu uso oral pode ser usada como laxativo, no tratamento de problemas digestivos, como úlceras, diverticulite, colite ulcerativa, além de seu uso ser relatado no tratamento de HIV e diabetes tipo 2<sup>[27,28,33]</sup>.

Pode ocorrer interação medicamentosa com a ingestão oral de babosa e o anestésico inalatório sevoflurano. *Aloe vera* podem causar uma redução na síntese de prostaglandinas, o que pode inibir a agregação secundária de plaquetas e o sevoflurano é um inibidor do tromboxano A2, esse efeito em conjunto aumenta o risco de sangramentos<sup>[24,26-29]</sup>. Essa interação foi descrita por Lee *et al.*<sup>[29]</sup>, em um relato de caso em que uma paciente perdeu 5 litros de sangue durante a cirurgia, tal efeito provavelmente é decorrente da inibição da agregação secundária de plaquetas, quando na utilização oral da *Aloe Vera*<sup>[24-29]</sup>. O que somado ao efeito anticoagulante da Varfarina poderia ter efeito sinérgico levando a sangramentos.

Quando a babosa, ou outro laxante, podem acelerar o trânsito intestinal e, portanto, podem interferir na absorção de quase qualquer droga absorvida no intestino<sup>[24,35]</sup>, como com antirretrovirais<sup>[37]</sup>. Além disso, laxantes antracênicos como a Babosa, quando usados por períodos prolongados pode ocorrer depleção de potássio, pois esses laxantes inibem a atividade da bomba de Na + K ATPase dos enterócitos, causando inibição da absorção de água, sódio e cloro e um aumento na secreção de potássio a nível da mucosa

intestinal, podendo exacerbar hipocalcemia, desidratação, alcalose metabólica ou outras anormalidades eletrolíticas<sup>[23,31,33]</sup>. Quadro esse que pode ser agravado com o uso simultâneo de outros medicamentos que aumentam o potencial de perda de potássio, como diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos, corticosteróides ou raiz de alcaçuz<sup>[23,28,30, 31,33- 35]</sup>. Essa hipocalcemia aumenta o risco de toxicidade da digoxina, digitoxina e outros agentes antiarrítmicos<sup>[23,24,27,28,30-33,35]</sup>.

O uso concomitante de insulina com formas orais de *Aloe vera* pode aumentar os efeitos hipoglicêmicos, com base em dados humanos preliminares. Um estudo em animais sugere que a estimulação de células  $\beta$  pela babosa é responsável por esse efeito e, portanto, a interação pode não se aplicar a diabéticos tipo I, em quem as células  $\beta$  foram destruídas<sup>[24,28]</sup>.

É relatado ainda interações da babosa com hormônios tireoidianos, associado à disfunção tireoidiana, com base em um relato de caso e o aumento da absorção de hidrocortisona com o uso tópico de *Aloe vera*, embora haja evidências limitadas<sup>[28]</sup>.

### **Cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.)**

*Rhamnus purshiana* é indicada para tratamento de curto prazo da constipação intestinal ocasional<sup>[11,12,24,25,33]</sup>. Funciona como laxante, quando usada em doses baixas, e purgante em doses maiores. Apresenta ação colagogo e hipocolesterolemiantes<sup>[15]</sup>.

Assim como outros laxantes podem diminuir a absorção de diversos medicamentos administrados pela via oral<sup>[23-25,35]</sup>. Laxantes contendo antranóides como a cáscara sagrada também possui o potencial de depletar potássio, principalmente se associada a drogas que já possuem algum potencial de aumentar a perda de potássio, como diuréticos e corticoides, o que pode levar a quadros de hipocalcemia<sup>[23-25,30,33]</sup>. Uma deficiência de potássio potencializa a ação dos heterósidos cardiotônicos, como a digoxina, e interage com drogas antiarrítmicas e drogas que induzem um prolongamento do intervalo QT<sup>[23-25,30,33,38,39]</sup>.

### **Espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek)**

*Maytenus ilicifolia* é usada como antiácido e protetor da mucosa gástrica, possui aplicação como coadjuvante no tratamento de gastrite, úlcera gastroduodenal e sintomas de dispepsia<sup>[11,12,15]</sup>.

Seu uso com esteróides anabólicos, metotrexato, amiodarona ou cetoconazol pode levar a hepatotoxicidade. Pode ter efeitos antagonistas com imunossuppressores<sup>[23]</sup>. A espinheira santa poderia ter propriedade estrogênica, esse dado indica cautela no uso concomitante com anticoncepcionais<sup>[24]</sup>. *Maytenus ilicifolia* é capaz de modificar a ligação do <sup>99m</sup>Tc nos elementos sanguíneos, interferindo na avaliação de elementos sanguíneos por essa técnica<sup>[40]</sup>. *Maytenus ilicifolia* pode aumentar a biodisponibilidade do inibidor de protease promovendo maior ligação à proteína plasmática<sup>[37]</sup>.

### **Garra do diabo (*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn.)**

*Harpagophytum procumbens* apresenta ação anti-inflamatória, analgésicas e citoprotetoras articulares. Alívio de dores articulares moderadas, lombalgia aguda e coadjuvante nos casos de osteoartrite<sup>[11,12,15]</sup>. Também é indicada para tratamento da indigestão e anorexia<sup>[15]</sup>.

O extrato de garra do diabo tem mostrado inibir certas enzimas do citocromo P450<sup>[41,42]</sup>, principalmente CYP2C8, CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6<sup>[43]</sup>, CYP2C19<sup>[24,43]</sup> e CYP3A4<sup>[43,45]</sup>. Em que muitas dessas contribuem para o metabolismo da Fase I da maioria das drogas<sup>[42]</sup>, portanto, pode ter um impacto em numerosas drogas farmacêuticas também metabolizadas por meio dessas enzimas, o que inclui varfarina, anti-hipertensivos, estatinas, agentes antiepilépticos, antidiabéticos, antidepressivos, inibidores da bomba de prótons, diazepam, nelfinavir, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)<sup>[24,41]</sup>, fenitoína e ciclosporina<sup>[42]</sup>. Levando ao risco de toxicidade, especialmente com aqueles com janela terapêutica limitada<sup>[42]</sup>. Dados observados em estudos *in vitro* demonstram que a Garra do Diabo pode interagir também com o transportador de múltiplas drogas ABCB1/P-gp, o que aumenta a possibilidade de interações entre a planta medicinal e medicamentos<sup>[44]</sup>. No entanto, alguns autores discordam que as preparações com garra do diabo interajam com medicamentos convencionais através do sistema enzimático CYP P450, pela falta de interações relatadas pela farmacovigilância<sup>[46]</sup>.

Como a garra do diabo reduziu o nível de açúcar no sangue de animais, recomenda-se cautela ao utilizar esse fitoterápico para pacientes diabéticos e que tomam medicamentos hipoglicemiantes, pois poderia potencializar seus efeitos<sup>[24,41]</sup>.

O fitoterápico potencializa o efeito anticoagulante, com risco de sangramento quando é usado concomitantemente com varfarina, dado o estreito índice terapêutico da varfarina, é necessária vigilância<sup>[24,30,35,41,48,49,51]</sup>. A garra do diabo também possui interações com ácido acetilsalicílico, AINES, agentes antiplaquetários, glicosídeos cardíacos e varfarina<sup>[24]</sup>.

Quando este fitoterápico é usado com antiácidos ou antagonistas do receptor histamínico H<sub>2</sub><sup>[24]</sup>, pode reduzir a eficácia de antiácidos, antagonistas-H<sub>2</sub> ou inibidores da bomba de prótons<sup>[24,42]</sup>. O *H. procumbens* também demonstrou causar uma redução significativa, dependente da dose, da pressão arterial e frequência cardíaca em animais. Um efeito protetor contra arritmias também foi observado. Portanto, os extratos de garra do diabo administrados em conjunto com outros medicamentos que afetam o ritmo cardíaco, a pressão arterial ou a frequência cardíaca podem ter um efeito aditivo e as dosagens precisam ser ajustadas<sup>[24,41]</sup>.

O fitoterápico reduz a absorção de ferro (antianêmico) quando usados em associação<sup>[24]</sup>. O *H. procumbens* e a droga analgésica clássica morfina possuem um efeito sinérgico contra alodinia e hiperalgesia. O que suporta uma abordagem multi-terapêutica para melhorar o equilíbrio entre analgesia e efeitos adversos no tratamento da dor neuropática<sup>[52]</sup>.

### **Guaco (*Mikania glomerata* Spreng.)**

*Mikania glomerata* exibe ação expectorante e broncodilatadora<sup>[12,24,25]</sup>. Além da interação com anticoagulantes, um estudo demonstrou que extratos secos de guaco poderão interagir, sinergicamente *in vitro*, com alguns antibióticos como tetraciclina, cloranfenicol, gentamicina, vancomicina e penicilina, o mecanismo de ação ainda é desconhecido<sup>[24,25,53,54]</sup>. No entanto, apesar da sua ação sinérgica com alguns antibióticos também são presentes dados de antagonismo entre *M. Glomerata*: Cefalotina; Cefoxitina; Ciprofloxacina; Gentamicina; Sulfametoxazol, Tetraciclina e trimetoprim<sup>[55]</sup>.

Guaco possui interação moderada com anticoagulantes e há risco de sangramento nas coagulopatias e dengue<sup>[24,54]</sup>. Pode quelar com íons ferro, diminuindo a absorção desses íons e promover pancitopenia

quando associado com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa e inibidores de protease<sup>[37]</sup>.

### **Hortelã pimenta (*Mentha x piperita* L.)**

A hortelã pimenta apresenta ação antiflatulenta e antiespasmódica, é usada para dores de estômago, auxiliar na cicatrização, tratamento de afecções digestivas e cólicas, também há relatos de seu uso para síndrome do cólon irritável, depressão, tosse, resfriado, dor no corpo, dor de cabeça e febre<sup>[12,15,24,25]</sup>.

Estudos demonstram que o óleo de hortelã interfere no sistema enzimático hepático citocromo P450<sup>[24,25]</sup> CYP3A4<sup>[56]</sup>, e conseqüentemente, os níveis de outras drogas administradas concomitantemente poderão se elevar no sangue, promovendo intensificação dos efeitos ou potencializando reações adversas graves<sup>[24,25,56]</sup>. Estudos indicam que a inibição de enzimas do citocromo P450 pela hortelã pimenta, poderia interferir na biodisponibilidade e toxicidade dos medicamentos antirretrovirais<sup>[24]</sup>. A hortelã-pimenta pode diminuir o metabolismo da ciclosporina e levar a níveis elevados dessa<sup>[24,25,56,58]</sup>, esse fitoterápico também pode aumentar da concentração sanguínea de felodipina<sup>[24,25,56,57]</sup> e sinvastatina<sup>[24,25]</sup>.

O consumo crônico de óleo de hortelã-pimenta levou a uma diminuição significativa do efeito analgésico da codeína. O pré-tratamento agudo causou prolongamento significativo do tempo de sono induzido por pentobarbital, enquanto foi significativamente reduzido pelo pré-tratamento crônico. O efeito do midazolam foi aumentado e prolongado pela ingestão crônica em doses mais altas<sup>[63]</sup>. Além disso, a hortelã pimenta pode apresentar interação leve com antiácidos (antagonista do receptor H2 e inibidores da bomba de prótons) e alteração dos níveis dos hormônios FSH (Hormônio Folículo Estimulante), LH (Hormônio Luteinizante) e testosterona<sup>[24]</sup>.

Há relatos de aumento da velocidade de absorção cutânea do antitumoral 5-fluoruracil tópico<sup>[24,25,56]</sup> e de diminuição da absorção de ferro, o que exige precaução na administração desse fitoterápico em pacientes anêmicos ou crianças<sup>[24,25]</sup>. A atividade bloqueadora dos canais de cálcio do óleo de hortelã-pimenta foi observada em modelos animais. Em teoria, o óleo de hortelã-pimenta pode aumentar os efeitos dos bloqueadores dos canais de cálcio ou outros anti-hipertensivos de medicamentos cronotrópicos negativos<sup>[56]</sup>.

Com base em um estudo *in vitro*, o óleo de hortelã pimenta e pode ter sinergia aditiva com alguns antibacterianos<sup>[56]</sup> como a oxitetraciclina<sup>[56,62]</sup>, ciprofloxacina<sup>[60]</sup> e gentamicina<sup>[61]</sup>. No entanto, também existem relatos de antagonismo quando hortelã pimenta foi administrada em conjunto com ciprofloxacina ou anfotericina B, porém, nesse estudo foi usado um composto com diversas plantas medicinais *Melaleuca alternifolia*, *Thymus vulgaris*, *Mentha x piperita* e *Rosmarinus officinalis*, e não a planta medicinal isolada<sup>[59]</sup>. O que torna impossibilita a identificação de causa e efeito.

### **Isoflavona de soja (*Glycine max* (L.) Merr.)**

A Isoflavona de soja é indicada como coadjuvante no alívio dos sintomas do climatério, tais como ondas de calor e sudorese. É considerada um modulador seletivo de receptores estrogênicos<sup>[11,12,15,24]</sup>.

Fitoestrogênios de soja (principalmente isoflavonas) são funcionalmente semelhantes aos 17 $\beta$ -estradiol e produzem efeitos estrogênicos fracos<sup>[20,24]</sup>. Genisteína e daidzeína são as principais isoflavonas em produtos de soja<sup>[20,43]</sup>. Embora o potencial de interação medicamentosa de estrogênios conjugados ou estrogênios sintéticos seja baixo, estudos *in vitro* com genisteína e daidzeína sugerem um forte potencial de interação<sup>[20]</sup>.

Isoflavona de soja possui ação inibitória sobre a P-gp, que está envolvida na eliminação de fármacos como digoxina e quinidina, portanto com essa inibição poderia ocorrer o acúmulo desses fármacos e toxicidade<sup>[24]</sup>. *In vitro*, vários componentes da soja demonstraram ter atividade inibitória contra as enzimas CYP, as isoflavonas de soja daidzeína, genisteína e gliciteína foram inibidoras *in vitro* da CYP2A6 e de CYP2C9 e CYP3A4, embora em animais não tenham inibido CYP 3A4<sup>[43]</sup>. Em estudos em animais as isoflavonas de soja diminuíram a expressão de CYP2D2 e CYP3A1 em ratos, equivalentes as humanas CYP3D6 e CYP2D6<sup>[66,67]</sup> o que poderia afetar o metabolismo de tamoxifeno, diminuindo sua efetividade para tratamento do câncer de mama<sup>[66]</sup>. No entanto, esses resultados são controversos tendo autores que defendem que as isoflavonas de soja aumenta a eficácia terapêutica e minimiza o potencial de hepatocarcinogênese desse quimioterápico<sup>[69]</sup>.

As isoflavonas de soja aumentaram a expressão de CYP1A1<sup>[66,67]</sup> que como consequência pode reduzir a carcinogenicidade de compostos estranhos ativar alguns compostos para seus metabólitos carcinogênicos<sup>[66]</sup>. Alguns autores apesar de encontrarem alguma inibição *in vitro* de CYP 1A2, 2A6 e 2D6 e ativação ligeira do CYP3A4, questionam sua relevância clínica<sup>[20,68]</sup>, visto que, em um ensaio clínico só foi inibida a CYP 2B15, com quantidade e significância clínica incerta<sup>[20]</sup>.

É relatado que a administração de levotiroxina concomitantemente a um suplemento dietético de proteína de soja resulta em uma absorção diminuída da levotiroxina e na necessidade de doses orais mais altas de levotiroxina para atingir níveis séricos terapêuticos de hormônios tireoidianos<sup>[24,47,65]</sup>. Também há relatos de que a soja diminuiu o efeito anticoagulante da varfarina<sup>[49]</sup>.

### **Plantago (*Plantago ovata* Forssk.)**

*Plantago ovata* é indicado como coadjuvante nos casos de obstipação intestinal habitual, no tratamento da síndrome do cólon irritável, amebíase, disenteria e irritações gastrintestinais<sup>[12,15,24]</sup>.

O plantago pode interferir nos efeitos antidiarreicos de outras drogas. Por ser rico em fibra pode atuar como um laxante ou como um antidiarreico. Assim, o psílio pode antagonizar os efeitos dos agentes antidiarreicos ou ter um efeito antidiarreico devido à sua capacidade de aumentar a capacidade de retenção de água e a viscosidade das fezes, retardando o esvaziamento gástrico e melhorando a consistência das fezes<sup>[16]</sup>. Essas fibras solúveis podem diminuir a absorção gastrointestinal de drogas<sup>[35]</sup>, como prednisolona, fludrocortisona<sup>[70]</sup> levotiroxina<sup>[16,24]</sup>, etinilestradiol, íons ferro<sup>[16]</sup>, íons cálcio<sup>[24]</sup>, antiplaquetários<sup>[16,24]</sup>, anticoagulantes<sup>[16,24,39]</sup>, lítio<sup>[16,35,39]</sup>, carbamazepina<sup>[16]</sup>, tetraciclina e digoxina<sup>[24]</sup>. Há evidências que os níveis de digoxina não são alterados pelo plantago<sup>[38]</sup>.

O plantago possui efeito hipoglicemiante, tendo alguns estudos favoráveis em pacientes com diabetes tipo 2, por isso, deve ser usado com cautela quando utilizado junto com e hipoglicemiantes como a metformina<sup>[16,24]</sup>.

A casca do *Plantago ovata* foi capaz de aumentar as concentrações de levodopa e diminuir o tempo de eliminação, efeito esse que é benéfico para pacientes com doença de Parkinson. Essa planta medicinal também teve efeito sinérgico com a sinvastatina na redução do colesterol LDL<sup>[16]</sup>.

### **Salgueiro (*Salix alba* L.)**

*Salix alba* possui ação analgésica, antitérmica e anti-inflamatória<sup>[12,15,24,25]</sup>. O uso da *Salix alba* potencializa o efeito anticoagulante<sup>[23,39,48]</sup> tendo efeito aditivo quando sobre a inibição plaquetária quando usado com paracetamol<sup>[24,25]</sup>. Se usado em conjunto com ácido acetilsalicílico e anticoagulantes pode determinar aumento no risco de sangramentos<sup>[24,39,51,71]</sup>. Quando o salgueiro é usado juntamente com ácido acetilsalicílico e paracetamol pode ocasionar nefrotoxicidade<sup>[24,25]</sup>. Outro relato é o de diminuição da absorção do ferro ou sulfato ferroso, pela presença de taninos do *Salix alba*<sup>[24,25]</sup>.

### **Unha de gato (*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.))**

*Uncaria tomentosa* pode ser usada como coadjuvante nos casos de artrites e osteoartrite. Apresenta ação anti-inflamatória, imunomodulador, antiviral e antioxidante<sup>[11,12,15]</sup>.

Pode reduzir a captação do radiobiocomplexo de pertecnetato de sódio no coração e aumentar a captação no pâncreas e músculos. Isso pode diminuir a visualização do órgão, o que pode exigir um procedimento de repetição e aumentar o potencial para erros de diagnóstico<sup>[75-78]</sup>. Esse fitoterápico também pode interferir com métodos de estimulação de células sanguíneas que utilizam Tc -99m, pois, pode quelar aos íons estanosos e ou pertecnetato<sup>[74]</sup>.

A *Uncaria tomentosa* possui potencial inibidor de CYP3A4<sup>[45,79,80]</sup> e propriedade como agonista de PXR. Portanto, como indutor de genes, o que justifica cautela ao usar esses extratos de ervas concomitantemente com outros medicamentos<sup>[79]</sup>, como os antirretrovirais, em que pela inibição de CYP450 poderia aumentar disponibilidade e toxicidade desses agentes<sup>[37]</sup>. É sugerido cautela também com o uso concomitante com amitriptilina, buspirona, clomipramina, haloperidol, nefazodona, pois pode causar aumento dos níveis plasmáticos desses fármacos, também por inibição da CYP 3A4<sup>[24]</sup>.

É descrito efeito sinérgico e diminuição dos efeitos colaterais com o uso de diazepam<sup>[73]</sup>. Efeito sinérgico entre *Uncaria tomentosa*, antifúngicos terbinafina e fluconazol<sup>[72]</sup> e aumento do risco de sangramentos quando associada a AINES<sup>[24]</sup>.

## **Conclusão**

Apesar de existir uma crença geral do público de que os fitoterápicos são seguros, porque são naturais, foram encontradas diversas interações entre medicamentos alopáticos e os fitoterápicos avaliados, muitas dessas com repercussões graves. Portanto, é necessário que os profissionais de saúde se informem sobre as características dessas plantas medicinais e as possibilidades de interação para minimizar os riscos e tornar o uso dos fitoterápicos mais seguros para a população.

Existe uma necessidade de mais pesquisa e documentação nessa área, principalmente de ensaios clínicos randomizados. No entanto, até que informações mais consolidadas estejam disponíveis é recomendável

prudência e consideração das informações disponíveis, a fim de evitar interações medicamentosas com repercussões graves.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria N° 971**, de 03 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Brasília. 2006. [Acesso em: 17 jan 2022]. Disponível em: [\[Link\]](#).
2. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. **Drugs**. 2009; 69(13): 1777-98. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
3. Chen XW, Sneed KB, Pan SY, Cao C, Kanwar JR, Chew H *et al.* Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. **Curr Drug Metab**. 2012 Jun. 1; 13(5): 640-51. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
4. World Health Organization. WHO. **Tradicional Medicine Strategy: 2014-2023**. [s.l:s.n]. [\[Link\]](#).
5. Santos-Lima TM, Santos DRV, Souza RM, Bastos NG, Vannier-Santos MA, Nunes ES *et al.* Plantas medicinais com ação antiparasitária: conhecimento tradicional na etnia Kantaruré, aldeia Baixa das Pedras, Bahia, Brasil. **Rev Bras PI Med**. 2016; 18(1): 240-247. [\[CrossRef\]](#).
6. Bochner R, Fizon JT, Assis MA, Avelar KES. Problems associated with the use of medicinal plants commercialized in “Mercadão de Madureira”, Rio de Janeiro City, Brazil. **Rev Bras PI Med**. 2012; 14(3): 537–547. [\[CrossRef\]](#).
7. Ferreira TS, Moreira Z, Cária NZ, Victoriano G, Silva WF, Magalhães JrJC. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. **Rev Bras Plantas Med**. 2014; 16(2): 290–298. [\[CrossRef\]](#).
8. Brasil. Ministério da Previdência e Assistência Social. Central de Medicamentos. **Portaria nº 93**, de 7 de dezembro de 1982. Estabelece a constituição e competências da Comissão de Seleção de Plantas Medicinais. Diário Oficial da União, Brasília, dez. 1982. Seção 1.
9. Brasil. **Decreto nº 5.813**, de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, jun. 2006.
10. Brasil. Ministério da Saúde (MS). **Portaria Interministerial nº 2.960**, de 9 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Diário Oficial da União 2008; 10 dez.
11. Brasil. Ministério da Saúde (MS). ANVISA. **Memento Fitoterápico**. 1ª ed. Brasília-DF: Anvisa, 2016.
12. Brasil. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2012**. 9ª ed. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2012.
13. Brasil. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017**. 1ª ed. Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2017.
14. Mattos G, Camargo A, Sousa CA, Zeni ALB. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. **Cien Saúde Colet**. 2018 Nov; 23(11): 3735-3744. Portuguese. [\[CrossRef\]](#).
15. Lara-de-Andrade S, da-Silva-Tristão M, Miguel M, Gaspari-Dias J, Carneiro-Gomes E, Moura-Burci L *et al.* Fitoterápicos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais no Brasil. **Rev Cub de Plant Med**. [Internet]. [citado 17 Jan 2022]. 2017; 22(1): Disponible en: [\[Link\]](#).

16. Fernandez N, Lopez C, Díez R, Garcia JJ, Diez MJ, Sahagun A *et al.* Drug interactions with the dietary fiber *Plantago ovata* husk. **Expert Opin Drug Metab Toxicol.** 2012 Nov; 8(11): 1377-86. [[CrossRef](#)].
17. Marlière LDP, Ribeiro AQ, Brandão MGL, Klein CH, Acurcio FA. Herbal drug use by elderly people: results from a domiciliary survey in Belo Horizonte (MG), Brazil. **Rev Bras de Farmacogn.** 2008; 18(supp): 754-760. ISSN 0102-695X. [[Link](#)].
18. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. **J Clin Pharm Ther.** 2002 Dec.; 27(6): 391-401. [[CrossRef](#)].
19. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. **Am Fam Physician.** 2017 Jul 15; 96(2): 101-107. [[PubMed](#)]. PMID: 28762712.
20. Anderson GD, Rosito G, Mohustsy MA, Elmer GW. Drug interaction potential of soy extract and *Panax ginseng*. **J Clin Pharmacol.** 2003 Jun; 43(6): 643-8. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]. PMID: 12817527.
21. Moreira DL, Teixeira SS, Monteiro MH, De-Oliveira ACAX, Paumgarten FLR. Traditional use and safety of herbal medicines. **Rev Bras de Farmacogn.** 2014 Abr; 24(2): 248-257. [[CrossRef](#)].
22. Campos MG, Machado J, Costa ML, Lino S, Correia F, Maltez F. Case Report: Severe hematological, muscle and liver toxicity caused by drugs and artichoke infusion interaction in an elderly polymedicated patient. **Curr Drug Saf.** 2018; 13(1): 44-50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
23. Cardoso CMZ, Silva CP, Yamagami K, Lopes RP, San-tos F, Bonassi I *et al.* Elaboração de uma cartilha direcionada aos profissionais da área da saúde, contendo informações sobre interações medicamentosas envolvendo fitoterápicos e alopatícos. **Rev Fitos.** 2013 Out; 4(01): 56-69. [[Link](#)].
24. Felten RD, Magnus K, Santos L, Souza AH. Interações medicamentosas associadas a fitoterápicos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde. **Rev Inova Saúde.** 2015 jul; 4(1): 47-64. ISSN 2317-2460. [[CrossRef](#)].
25. Nicoletti MA, Oliveira-Junior MA, Bertasso CC, Caporossi PY, Tavares APL. **Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos.** 2007 jun.; 19(1/2): 32-40. Acesso 17 jan 2022. Disponível em: [[Link](#)].
26. Boudreau MD, Beland FA. An evaluation of the biological and toxicological properties of *Aloe barbadensis* (miller), *Aloe vera*. **J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.** 2006 Apr; 24(1): 103-54. [[CrossRef](#)]. PMID: 16690538.
27. Goodyear-Smith F. *Aloe vera--Aloe vera, Aloe barbadensis, Aloe capensis.* **J Prim Health Care.** 2011 Dec 1; 3(4): 322. [[PubMed](#)]. PMID: 22132388.
28. Ulbricht C, Armstrong J, Basch E, Basch S, Bent S, Dacey C *et al.* An evidence-based systematic review of *Aloe vera* by the natural standard research collaboration. **J Herb Pharmacother.** 2007; 7(3-4): 279-323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]. PMID: 18928148.
29. Lee A, Chui PT, Aun CS, Gin T, Lau AS. Possible interaction between sevoflurane and *Aloe vera*. **Ann Pharmacother.** 2004 Oct; 38(10): 1651-4. [[CrossRef](#)] [[Link](#)].
30. Gohil KJ, Patel JA. Herb-drug interactions: A review and study based on assessment of clinical case reports in literature. **Indian J Pharmacol.** 2007; 39(3): 129-139. [[CrossRef](#)].
31. Hadley SK, Petry JJ. Medicinal herbs: a primer for primary care. **Hosp Pract** (1995). 1999 Jun 15; 34(6): 105-6, 109-12, 115-6 passim. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
32. Vogelzang JL. What you need to know about dietary supplements. **Home Healthc Nurse.** 2001 Jan; 19(1): 50-2. [[CrossRef](#)]

33. Caballero F, García MD, Quílez AM. Interacciones potenciales entre productos fitoterápicos con laxantes antracénicos y otros fármacos. Detección en farmacias comunitarias de Sevilla. **Farmac Comunit**. 2018 Dec 28; 10(4): 5-13. [[CrossRef](#)].
34. Coondoo A, Chattopadhyay C. Drug interactions in dermatology: what the dermatologist should know. **Indian J Dermatol**. 2013 Jul; 58(4): 249-54. [[CrossRef](#)] *Erratum in: Indian J Dermatol*. 2013 Sep; 58(5): 345.
35. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. **Lancet**. 2000 Jan 8; 355(9198): 134-8. [[CrossRef](#)]. *Erratum in: Lancet* 2000 Mar 18; 355(9208): 1020.
36. Hussain A, Sharma C, Khan S, Shah K, Haque S. *Aloe vera* inhibits proliferation of human breast and cervical cancer cells and acts synergistically with cisplatin. **Asian Pac J Cancer Prev**. 2015; 16(7): 2939-46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
37. Sales PM, de Sousa PM, da Silveira CA, Silveira D. The use of herbal medicine by AIDS patients from Hospital Universitário de Brasília, Brazil. **Bol Latinoam Caribe PI Medic Arom**. 2008; 7(4): 207-216. ISSN 0717-7917. [[Link](#)].
38. Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antiarrhythmic drugs and food. **Nutr Hosp**. [Internet] [citado em: 2022 Jan 17]. 2012 Oct; 27(5): 1399-1407. Disponible en: [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
39. Tres JC. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. **Anales Sis San Navarra** [Internet]. [citado 2022 Jan 17]. 2006 Ago; 29(2): 233-252. Disponible en: [[Link](#)].
40. Gomes ML, Oliveira MBND, Bernardo-Filho M. Drug interaction with radiopharmaceuticals: effect on the labeling of red blood cells with technetium-99m and on the bioavailability of radiopharmaceuticals. **Brazilian Arch of Biol and Technol**. 2002 set; 45(spe.): 143-149. [[CrossRef](#)].
41. *Harpagophytum procumbens* (devil's claw). Monograph. **Altern Med Rev**. 2008 Sep; 13(3): 248-52. PMID: 18950251.
42. Denner SS. A review of the efficacy and safety of devil's claw for pain associated with degenerative musculoskeletal diseases, rheumatoid, and osteoarthritis. **Holist Nurs Pract**. 2007 Jul-Aug; 21(4): 203-7. [[CrossRef](#)]. PMID: 17627199.
43. Foti RS, Wahlstrom JL. The role of dietary supplements in cytochrome P450-mediated drug interactions. **Bol Latinoam Caribe PI Medic Arom**. 2008; 7(2): 66-84. ISSN 0717-7917. [[Link](#)].
44. Romiti N, Tramonti G, Corti A, Chieli E. Effects of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) on the multidrug transporter ABCB1/P-glycoprotein. **Phytomedicine**. 2009 Dec; 16(12): 1095-100. [[CrossRef](#)]. PMID: 19577448.
45. Sato Y, Sasaki T, Takahashi S, Kumagai T, Nagata K. Development of a highly reproducible system to evaluate inhibition of cytochrome P450 3A4 activity by natural medicines. **J Pharm Pharm Sci**. 2015; 18(4): 316-27. [[CrossRef](#)]. PMID: 26626238.
46. Modarai M, Suter A, Kortenkamp A, Heinrich M. The interaction potential of herbal medicinal products: a luminescence-based screening platform assessing effects on cytochrome P450 and its use with devil's claw (*Harpagophyti radix*) preparations. **J Pharm Pharmacol**. 2011 Mar; 63(3): 429-38. [[CrossRef](#)]. PMID: 21749392.
47. Di Lorenzo C, Ceschi A, Kupferschmidt H, Lüde S, De Souza NE, Dos Santos A *et al*. Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality. **Br J Clin Pharmacol**. 2015 Apr; 79(4): 578-92. [[CrossRef](#)]. PMID: PMC4386943.

48. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. **Am J Health Syst Pharm**. 2000 Jul 1; 57(13): 1221-7. [[PubMed](#)]. quiz 1228-30. PMID: 10902065.
49. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. **Int J Cardiol**. 2005 Jan; 98(1): 1-14. [[CrossRef](#)]. PMID: 15676159.
50. Patel JA, Gohil KJ. Warfarin-herb interactions: a review and study based on assessment of clinical case reports in literature. **Bol Latinoam Caribe PI Medic Arom**. 2008; 7(2): 85-99. ISSN 0717-7917. [[Link](#)].
51. Ramsay NA, Kenny MW, Davies G, Patel JP. Complementary and alternative medicine use among patients starting warfarin. **Br J Haematol**. 2005 Sep; 130(5): 777-80. [[CrossRef](#)]. PMID: 16115136.
52. Parenti C, Aricò G, Pennisi M, Venditti A, Scoto GM. *Harpagophytum procumbens* extract potentiates morphine antinociception in neuropathic rats. **Nat Prod Res**. 2016 Jun; 30(11): 1248-55. [[CrossRef](#)]. PMID: 26189616.
53. Betoni JEC, Mantovani RP, Barbosa LN, Di Stasi LC, Fernandes-Junior A. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. **Mem Inst Osw Cruz**. 2006; 101(4): 387-390. [[CrossRef](#)].
54. Czelusniak KE, Brocco A, Pereira DF, Freitas GBL. Morpho-anatomy, phytochemistry and pharmacology of *Mikania glomerata* Sprengel: a brief literature review. **Rev Bras PI Med**. 2012; 14(2): 400-409. [[CrossRef](#)].
55. Vu TT, Kim H, Tran VK, Le Dang Q, Nguyen HT, Kim H *et al*. *In vitro* antibacterial activity of selected medicinal plants traditionally used in Vietnam against human pathogenic bacteria. **BMC Compl Altern Med**. 2016 Jan 27; 16:32. [[CrossRef](#)]. PMID: PMC4728873.
56. Keifer D, Ulbricht C, Abrams TR, Basch E, Giese N, Giles M *et al*. Peppermint (*Mentha piperita*): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. **J Herb Pharmacother**. 2007; 7(2): 91-143. [[CrossRef](#)]. PMID: 18285310.
57. Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. **Phytother Res**. 2016 May; 30(5): 691-700. [[CrossRef](#)]. PMID: 26887532.
58. Rahman H, Kim M, Leung G, Green JA, Katz S. Drug-Herb Interactions in the Elderly Patient with IBD: a Growing Concern. **Curr Treat Options Gastroenterol**. 2017 Dec; 15(4): 618-636. [[CrossRef](#)]. PMID: 28918484.
59. Van Vuuren SF, Suliman S, Viljoen AM. The antimicrobial activity of four commercial essential oils in combination with conventional antimicrobials. **Lett Appl Microbiol**. 2009 Apr; 48(4): 440-6. [[CrossRef](#)]. PMID: 19187494.
60. Mohamed SH, Mohamed MSM, Khalil MS, Azmy M, Mabrouk MI. Combination of essential oil and ciprofloxacin to inhibit/eradicate biofilms in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **J Appl Microbiol**. 2018 Jul; 125(1): 84-95. [[CrossRef](#)]. PMID: 29517825.
61. Rosato A, Carocci A, Catalano A, Clodoveo ML, Franchini C, Corbo F *et al*. Elucidation of the synergistic action of *Mentha piperita* essential oil with common antimicrobials. **PLoS One**. 2018 Aug 1; 13(8): e0200902. [[CrossRef](#)]. PMID: PMC6070247.
62. Schelz Z, Molnar J, Hohmann J. Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils. **Fitoterapia**. 2006 Jun; 77(4): 279-85. [[CrossRef](#)]. PMID: 16690225.
63. Samojlik I, Petković S, Mimica-Dukić N, Božin B. Acute and chronic pretreatment with essential oil of peppermint (*Mentha × piperita* L., Lamiaceae) influences drug effects. **Phytother Res**. 2012 Jun; 26(6): 820-5. [[CrossRef](#)]. PMID: 22076909.

64. Bielory L. Complementary and alternative interventions in asthma, allergy, and immunology. **Ann Allergy Asthma Immunol**. 2004 Aug; 93(2 Suppl. 1): S45-54. [[CrossRef](#)]. PMID: 15330011.
65. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. **Endocr Pract**. 2001 May-Jun; 7(3): 193-4. [[CrossRef](#)]. PMID: 11421567.
66. Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, Mikołajczak PŁ, Rakowska-Mrozikiewicz B, Grześkowiak E, Wolski H *et al*. The influence of soybean extract on the expression level of selected drug transporters, transcription factors and cytochrome P450 genes encoding phase I drug-metabolizing enzymes. **Ginekol Pol**. 2014 May; 85(5): 348-53. [[CrossRef](#)]. PMID: 25011215.
67. Mrozikiewicz PM, Bogacz A, Czerny B, Karasiewicz M, Kujawski R, Mikołajczak PL *et al*. The influence of a standardized soybean extract (*Glycine max*) on the expression level of cytochrome P450 genes *in vivo*. **Ginekol Pol**. 2010 Jul; 81(7): 516-20. [[PubMed](#)]. PMID: 20825053.
68. Zadoyan G, Fuhr U. Phenotyping studies to assess the effects of phytopharmaceuticals on *in vivo* activity of main human cytochrome P450 enzymes. **PI Med**. 2012; 78: 1428-57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
69. Mishra R, Bhadauria S, Murthy PK, Murthy PS. Glycine soya diet synergistically enhances the suppressive effect of tamoxifen and inhibits tamoxifen-promoted hepatocarcinogenesis in 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene-induced rat mammary tumor model. **Food Chem Toxicol**. 2011 Feb; 49(2): 434-40. [[CrossRef](#)]. PMID: 21092749.
70. Ahi S, Esmailzadeh M, Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Samadanifard SH. A bulking agent may lead to adrenal insufficiency crisis: a case report. **Acta Med Iran**. 2011; 49(10): 688-9. [[PubMed](#)].
71. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, Ingaszewski A, Kerr C. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. **Pharmacotherapy**. 2007 Sep; 27(9): 1237-47. [[CrossRef](#)]. PMID: 17723077.
72. Moraes RC, Carvalho AR, Lana AJ, Kaiser S, Pippi B, Fuentefria AM *et al*. *In vitro* synergism of a water insoluble fraction of *Uncaria tomentosa* combined with fluconazole and terbinafine against resistant non-*Candida albicans* isolates. **Pharm Biol**. 2017 Dec; 55(1): 406-415. [[CrossRef](#)]. PMC6130498.
73. Quílez AM, Saenz MT, García MD. *Uncaria tomentosa* (Willd. ex. Roem. & Schult.) DC. and *Eucalyptus globulus* Labill. interactions when administered with diazepam. **Phytother Res**. 2012 Mar; 26(3): 458-61. [[CrossRef](#)]. PMID: 21928376.
74. Moreno SRF, Carvalho JJ, Nascimento AL, Olej B, Rocha EK, Arnobio A *et al*. *Uncaria tomentosa* extract: evaluation of effects on the *in vitro* and *in vivo* labeling of blood constituents with technetium-99m. **Braz Arch Biol. Technol**. 2008; 51(spe.): 151-155. [[CrossRef](#)].
75. Moreno SRF, Silva ALC, Diré G, Honeycut H, Carvalho JJ, Nascimento AL *et al*. Effect of oral ingestion of an extract of the herb *Uncaria tomentosa* on the biodistribution of sodium pertechnetate in rats. **Braz J Med Biol Res**. 2007; 40(1): 77-80. [[CrossRef](#)].
76. Santos-Oliveira R, Smith SW, Carneiro-Leão AM. Radiopharmaceuticals drug interactions: a critical review. **An Acad Bras Cienc**. 2008 Dec; 80(4): 665-75. [[CrossRef](#)]. PMID: 19039490.
77. Santos-Oliveira R. Guidance for nuclear medicine staff on radiopharmaceuticals drug interaction. **Braz J Pharm Sci**. 2009; 45(4): 619-624. [[CrossRef](#)].
78. Santos-Oliveira R. Radiopharmaceutical drug interactions. **Rev Salud Publ (Bogota)**. 2008 Jun-Jul; 10(3): 477-87. [[CrossRef](#)]. PMID: 19043639.

79. Weiss J. Herb drug interaction potential of anti-borreliae effective extracts from *Uncaria tomentosa* (Samento) and *Otoba parvifolia* (Banderol) assessed *in vitro*. **Molecules**. 2018 Dec 31; 24(1): 137. [[CrossRef](#)]. PMC6337116.
80. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. **Phytomedicine**. 2000 Jul; 7(4): 273-82. [[CrossRef](#)]. PMID: 10969720.
81. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. **Br J Clin Pharmacol**. 2013 Mar; 75(3): 603-18. [[CrossRef](#)]. PMC3575928.
82. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. **Med Princ Pract**. 2012; 21(5): 404-28. [[CrossRef](#)]. PMID: 22236736.
83. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). **EXCLI J**. 2014; Apr 2; 13: 347-91. [[PubMed](#)].

---

**Histórico do artigo | Submissão:** 24/06/2019 | **Aceite:** 19/12/2021 | **Publicação:** 31/03/2022

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Como citar este artigo:** Kirchner GA, Pelaquin MM, Magalhães M, Gouveia NM. Possíveis interações medicamentosas de fitoterápicos e plantas medicinais incluídas na relação nacional de medicamentos essenciais do SUS: revisão sistemática. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; 16(1): 93-119. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/811>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

