



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

MARYANA SHINING TENÓRIO CABRAL DE MEDEIROS

**INTERAÇÕES ENTRE PLANTAS MEDICINAIS RECOMENDADAS PELA ANVISA
E FÁRMACOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

MACEIÓ

2020

MARYANA SHINING TENÓRIO CABRAL DE MEDEIROS

**INTERAÇÕES ENTRE PLANTAS MEDICINAIS RECOMENDADAS PELA ANVISA
E FÁRMACOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso realizado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia da Universidade Federal de Alagoas – UFAL, Campus A.C. Simões.

Orientadora: Prof. Dr. Sâmia Andrécia Souza da Silva

MACEIÓ

2020

Catlogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Betânia Almeida dos Santos

M488i Medeiros, Maryana Shining Tenório Cabral de
 Interações entre plantas medicinais recomendadas pela ANVISA e fármacos:
 uma revisão de literatura / Maryana Shining Tenório Cabral de Medeiros. – 2020.
 102 f.: il., tabs., graf.

 Orientadora: Sâmia Andrícia Souza da Silva
 Monografia (TCC em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Escola
 de Enfermagem e Farmácia. Curso de Farmácia. Maceió, 2020.

 Bibliografia: f. 61-74
 Apêndice: f. 75-102

 1. Plantas medicinais. 2. Plantas medicinais – fitoterápicas. 3. Plantas medicinais
 - interações medicamentosas. 4. Medicamentos – interações. I. ANVISA. II. Título.

CDU: 615.11

Folha de aprovação

MARYANA SHINING TENÓRIO CABRAL DE MEDEIROS

Interações entre plantas medicinais recomendadas pela ANVISA e fármacos: uma revisão de literatura.

Trabalho de Conclusão de Curso realizado como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia da Universidade Federal de Alagoas – UFAL, Campus A.C. Simões e aprovado em 18 de fevereiro de 2020.

Sâmia Andrcia S. de Silva

Orientadora: Prof. Dra. Sâmia Andrcia Souza da Silva

Banca examinadora:

Alfredo Dias de Oliveira Filho

Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho

Rafael Aleixo dos Santos Silva.

Rafael Aleixo dos Santos Silva (Bacharel em Farmácia, ICF-UFAL).
Mestrando Rafael Aleixo dos Santos Silva

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha mãe, Margarete, por todo o amor e apoio e por sempre ter me encorajado a seguir meus sonhos.

Às minhas amigas, Sarah, Lillia e Ana Íris, por sempre terem estado ao meu lado em todos os momentos bons ou ruins, sou muito grata por tê-las na minha vida.

À minha orientadora, professora Sâmia, por toda sua sabedoria e paciência e por ter me guiado na direção correta durante todo este trabalho.

Agradeço também a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha jornada acadêmica.

LISTA DE SIGLAS

RDC: Resolução de Diretoria Colegiada

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PAF: Fator de agregação plaquetária

ADP: Adenosina difosfato

IRSN: Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

IRSR: Inibidores da Recaptação Seletiva de Serotonina

RESUMO

Interações medicamentosas são definidas como reações que ocorrem entre dois ou mais fármacos quando são usados concomitantemente e resultam em alterações da ação de algum fármaco. Plantas medicinais são espécies vegetais utilizadas com fins terapêuticos e possuem papel importante na manutenção da saúde. No entanto, o uso de plantas medicinais em combinação com fármacos pode resultar em interação medicamentosa, podendo causar alterações na farmacocinética ou na farmacodinâmica do medicamento, resultando em possíveis riscos à saúde de um indivíduo. As plantas medicinais utilizadas no Brasil são reguladas pela ANVISA através de seus documentos oficiais, como a Farmacopeia Brasileira, o Formulário de Fitoterápicos e o Memento Fitoterápico. O objetivo deste trabalho foi analisar as evidências de interações medicamentosas relatadas na literatura entre plantas medicinais legitimadas pela ANVISA e que constam em seus documentos regulatórios e fármacos. A revisão da literatura foi realizada no período de outubro a dezembro de 2019 nas bases de dados Web Of Science, Science Direct e PubMed e no livro Stockley's Herbal Medicines Interactions utilizando como palavras-chave o nome científico de cada espécie e "interactions". Os dados coletados foram organizados de acordo com a classe dos medicamentos que apresentaram interação com plantas medicinais. Das 136 espécies contidas nos documentos oficiais da ANVISA, 67 (49%) apresentaram evidências de interação medicamentosa com um total de 37 classes de medicamentos e 69 espécies (51%) não apresentaram evidências de interações. As espécies vegetais que apresentam o maior número de evidências de interação foram a *Hypericum perforatum* (erva de São João) e a *Ginkgo biloba* (ginkgo), com 43 e 25 interações, respectivamente. As classes de medicamentos que apresentaram maior número de interações com plantas medicinais foram anticoagulantes, antiplaquetários e antimicrobianos, a maior parte sendo através de ação sobre as enzimas do citocromo P450. É necessário ter cautela com o uso e prescrição de plantas medicinais com fármacos, bem como estimular a investigação de seu uso pelo paciente no momento da anamnese, uma vez que pode resultar em interações que podem causar risco à saúde do paciente.

Palavras chaves: Plantas medicinais. Interações. ANVISA.

ABSTRACT

Drug interactions are defined as the reaction that occur between two or more drugs when they are used concomitantly and result in changes in the action of a drug. Medicinal plants are plant species used for therapeutic purposes and play an important role in maintaining health. However, the use of medicinal plants with drugs may result in drug interaction, which may cause changes in the pharmacokinetics or pharmacodynamics of the drug, resulting in possible risks to a person's health. The medicinal plants used in Brazil are regulated by ANVISA through its official documents, such as the Farmacopeia Brasileira, the Formulário de Fitoterápicos and the Memento fitoterápico. The objective of this study was to analyze the evidences of drug interactions reported in the literature with medicinal plants legitimized by ANVISA and drugs. The literature review was carried out from october to december of 2019 in the Web Of Science, Science Direct and PubMed databases and in the Stockley's Herbal Medicines Interactions book using as key-words the scientific names of each species and "interactions". The collected data were organized according to the drug classes that interacted with medicinal plants. Of the 136 species contained in ANVISA's official documents, 67 (49%) showed evidences of drug interactions with a total of 37 drug classes and 69 (51%) species didn't present evidences of interactions. The plant species that presented the greatest number of evidences of interactions were *Hypericum perforatum* (St. John's wort) and *Ginkgo biloba* (ginkgo), with 43 and 25 interactions, respectively. The drug classes that presented the highest number of interactions with medicinal plants were anticoagulant drugs, antiplatelet drugs and antimicrobial drugs, most of them acting on cytochrome P450 enzymes. The use and prescription of medicinal plants with drugs should be made with caution, as interactions that may endanger the patient's health might occur, as well as to encourage the investigation of their use by the patient at the time of anamnesis, since it may result in interactions that may cause risk to the patient's health.

Key words: Medicinal plants. Interactions. ANVISA.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS.....	10
2.1. Objetivo geral.....	10
2.2. Objetivos específicos.....	10
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3.1. Plantas medicinais e fitoterápicos.....	11
3.2. Legislação sobre plantas medicinais no Brasil.....	11
3.2.1. Farmacopeia Brasileira.....	11
3.2.2. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira.....	12
3.2.3. Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira.....	12
3.3. Interações medicamentosas.....	12
3.3.1. Tipos de interações medicamentosas.....	12
3.3.2. Mecanismos das interações medicamentosas.....	13
4. MÉTODO.....	15
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
5.1. Anticoagulantes e antiplaquetários.....	17
5.2. Antibacterianos.....	21
5.3. Antifúngicos.....	25
5.4. Antivirais.....	26
5.5. Antimaláricos.....	27
5.6. Hipoglicemiantes.....	28
5.7. Hipocolesterolemiantes.....	30
5.8. Diuréticos.....	30
5.9. Anti-hipertensivos.....	31
5.10. Glicosídeos digitálicos.....	34
5.11. Outros fármacos que atuam no sistema cardiovascular.....	35
5.12. Antineoplásicos.....	37
5.13. Imunossupressores.....	39
5.14. Anestésicos gerais.....	40

5.15. Corticosteroides.....	41
5.16. Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs).....	42
5.17. Opioides.....	44
5.18. Benzodiazepínicos.....	45
5.19. Outros hipnóticos.....	48
5.20. Anticonvulsivantes.....	48
5.21. Antipsicóticos.....	49
5.22. Antidepressivos.....	50
5.23. Lítio.....	51
5.24. Antagonista do receptor de serotonina.....	52
5.25. Triptanos.....	52
5.26. Estimulantes.....	52
5.27. Metilxantinas.....	52
5.28. Agonistas e antagonistas da dopamina.....	53
5.29. Inibidores da acetilcolinesterase.....	54
5.30. Fármacos tireoidianos.....	54
5.31. Estrogênios e antagonistas de estrogênios.....	54
5.31. Inibidores da alfa redutase.....	55
5.32. Inibidores da histamina.....	56
5.33. Fármacos que atuam no trato gastrintestinal.....	56
5.34. Compostos de ferro.....	57
5.35. Vitaminas.....	57
5.36. Relaxantes musculares.....	58
5.37. Antitussígenos.....	58
6. CONCLUSÃO.....	60
REFERÊNCIAS.....	61
APÊNDICE.....	75

1. INTRODUÇÃO

Interações medicamentosas são um dos principais Problemas Relacionados a Medicamentos (MEDINA-BARAJAS, 2019). São definidas como a reação que ocorre ao se utilizar duas ou mais substâncias concomitantemente, podendo resultar em alterações no perfil farmacocinético, na eficácia ou na segurança do fármaco (ISHIGURO, 2019). Ainda, o efeito resultante de uma interação medicamentosa difere daquele que cada substância é capaz de causar separadamente (NUSAIR, 2019). Possíveis fatores de risco para interações medicamentosas podem incluir idade avançada, uso de vários fármacos, propriedades do fármacos e variações genéticas de metabolismo de fármacos (MONTEITH e GLENN, 2019). As interações medicamentosas podem interferir na farmacocinética dos fármacos, podendo afetar sua absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação; ou na farmacodinâmica, podendo causar modificação do efeito dos fármacos (COLE, 2020). A depender da gravidade, uma interação pode ser potencialmente fatal, em que os riscos são maiores que os benefícios da terapia combinada (DAY, 2017).

De acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde (1998), uma planta medicinal é uma espécie vegetal utilizada com fins terapêuticos e que pode ser matéria-prima para medicamentos fitoterápicos. Muitos fármacos modernos foram descobertos a partir de plantas medicinais, porém o uso de plantas medicinais ainda possui um papel importante na manutenção da saúde em países em desenvolvimento (MARTINS e BRIJESH, 2018). Porém recentemente ocorreu um aumento na popularidade de terapias alternativas e nos usos terapêuticos de produtos naturais, o que está relacionado à sua facilidade de acesso e seu baixo custo (VASISHT, 2016). Plantas medicinais apresentam várias possíveis aplicações no tratamento de doenças, podendo ser utilizadas como monoterapia, no tratamento combinado ou em combinação com fármacos sintéticos (LI, 2019).

Apesar dos benefícios obtidos com o uso de plantas medicinais, existe o risco de ocorrência de interações quando utilizadas em conjunto com fármacos (PARVEZ e RISHI, 2019). Este tipo de interação ocorre quando a administração de um produto

herbal é capaz de causar alterações nos efeitos ou na farmacocinética de um fármaco, podendo ter consequências de leves à graves (FASINU e RAPP, 2019).

Este trabalho foi realizado devido à necessidade de conhecimento sobre interações entre plantas medicinais e fármacos, pois plantas medicinais são frequentemente utilizadas popularmente sem orientação sobre suas interações medicamentosas por profissionais de saúde, podendo causar riscos à saúde do paciente.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Este trabalho foi realizado com o objetivo de analisar as interações medicamentosas descritas na literatura entre plantas medicinais recomendadas pela ANVISA, e fármacos.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar as principais classes de medicamentos que apresentam interação.
- Descrever os mecanismos pelos quais estas interações ocorrem.
- Identificar as espécies vegetais com maior número de evidências de interações.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Plantas medicinais e fitoterápicos

De acordo com a RDC nº 26 de 13 de maio de 2014, plantas medicinais são espécies vegetais, podendo ser cultivadas ou não, utilizadas com propósitos terapêuticos. São capazes de aliviar ou curar enfermidades e têm tradição de uso popular, podendo ser utilizadas por várias formas e vias, sendo mais comumente usadas na forma de chás e infusões (ANVISA).

Segundo a Portaria nº 971 de 3 de maio de 2006, a fitoterapia é a terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a adição de substâncias ativas isoladas. O fitoterápico é o produto obtido a partir de uma espécie vegetal com finalidade profilática, curativa ou paliativa, podendo ser simples, quando é obtido de uma única espécie, ou composto, quando é composto por mais de uma espécie (BRASIL, 2006).

3.2. Legislação sobre plantas medicinais no Brasil

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criada pela Lei nº 9.789 de 26 de janeiro de 1999, é uma autarquia que tem como principal finalidade a proteção da saúde da população. Dentre as atividades realizadas pela ANVISA, encontra-se promover a revisão e atualização da farmacopeia (PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA, 1999)

3.2.1. Farmacopeia Brasileira

A Farmacopeia Brasileira é o Código Oficial Farmacêutico do Brasil, na qual se definem parâmetros mínimos de qualidade e segurança de fármacos, insumos, drogas vegetais, medicamentos e outros produtos de saúde, com o objetivo de promover a saúde da população (ANVISA). A RDC nº 298 de 12 agosto de 2019 aprovou a publicação da 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, criada após a normatização, harmonização e revisão de inconsistências técnicas da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira e seus dois suplementos (BRASIL, 2019). A Farmacopeia Brasileira 6ª edição possui monografias sobre 95 espécies de plantas medicinais, nas quais são definidos parâmetros de identificação, doseamento e embalagem e armazenamento (ANVISA, 2019).

3.2.2. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira

O Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira foi aprovado pela RDC nº 60 de 10 de novembro de 2011. Este documento possui informações sobre o preparo, indicações, modo de uso e restrições de uso de 55 espécies de plantas medicinais (ANVISA, 2011). Em 2018, a RDC nº 225 de 11 de abril de 2018 trouxe a publicação do Primeiro Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira com o objetivo de realizar revisão e atualização do texto do Formulário de Fitoterápicos, contendo informações de uso de 49 espécies de plantas medicinais (ANVISA, 2018).

3.2.3. Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira

O Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira foi aprovado pela RDC nº 84 de 17 de junho de 2016. Este documento tem como objetivo orientar a prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos, contando com monografias sobre 29 espécies de plantas medicinais (ANVISA, 2016).

3.3. Interações medicamentosas

Uma interação medicamentosa pode ser descrita como uma reação clínica ou farmacológica resultante da administração de um fármaco com outra substância que pode resultar em alteração da resposta do paciente ao fármaco (SCRIPTURE e FIGG, 2006). Interações clinicamente relevantes geralmente podem ser previstas e são normalmente indesejadas, podendo resultar em efeitos adversos e falha da terapia medicamentosa (LYNCH, 2019). As interações medicamentosas podem levar ao aumento da ocorrência de incidentes relacionados à segurança de medicamentos e dos custos de saúde, sendo importante evitá-las (HOU e CEESAY, 2018).

3.3.1. Tipos de interações medicamentosas

As interações medicamentosas podem ser classificadas de acordo com o tipo da interação.

Interações fármaco-fármaco ocorrem quando um fármaco exerce efeito sobre outro, resultando em alterações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas (MALLETT, 2007). Interações fármaco-alimento são definidas como alterações na farmacodinâmica ou farmacocinética de um fármaco causadas por um alimento,

podendo resultar em aumento ou diminuição da biodisponibilidade do fármaco (GENSER, 2008). Interações fármaco-doença são as interações que ocorrem quando uma condição médica pode tornar um fármaco potencialmente danoso (FDA, 2004). Interações fármaco-álcool ocorrem quando se utiliza álcool em conjunto com fármacos, podendo resultar em efeitos danosos através de mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos (CHENG, 2018).

Interações fármaco-planta medicinal ocorre quando o uso de uma planta medicinal interfere na ação de um fármaco, sendo interações mais complexas devido ao maior número de compostos ativos das plantas medicinais (BO, 2016). Os primeiros relatos de interações entre plantas medicinais e fármacos surgiram na literatura nos anos 1980, em que relatou-se interações de *Hypericum perforatum* e *Citrus paradisi* com diversos fármacos (YEUNG, 2018). Devido a isto, as interações entre plantas medicinais e fármacos podem dificultar o ajuste de dose de medicamentos de uso contínuo ou, ainda, gerar efeitos tóxicos (FUGH-BERMAN, 2000). Muitas interações são bem descritas na literatura, porém ainda há necessidade de investigação de outras interações entre plantas medicinais e medicamentos, seus mecanismos de ação e os compostos envolvidos na interação (FELTRIN e SIMÕES, 2019).

3.3.2. Mecanismos das interações medicamentosas

Quanto ao seu mecanismo, as interações podem ser classificadas em interações farmacêuticas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas (CORRIE e HARDMAN, 2017).

A interação farmacêutica ocorre quando há incompatibilidade farmacológica ou físico química entre o fármaco e a outra substância utilizada, o que pode resultar na inviabilização da terapia medicamentosa (SECOLI, 2001).

Interação farmacodinâmica se refere a uma interação em que uma substância produz efeito direto sobre a ação de um fármaco (CASCORBI, 2012). As interações farmacodinâmicas podem ser divididas em interações com receptores e interações não específicas (CORRIE e HARDMAN, 2017). A interação que ocorre em receptores acontece quando ambas substâncias atuam sobre um mesmo receptor ou múltiplos receptores, o que resulta em alterações nos efeitos farmacológicos

(CORRIE e HARDMAN, 2017). As interações não específicas podem, ainda, ser divididas em sinérgicas, quando o efeito de duas substâncias é maior que a soma de seus efeitos individuais; antagonistas, quando o efeito de duas substâncias é menor que seus efeitos individuais; e aditivas, quando ocorre a soma dos efeitos das substâncias (SCRIPTURE e FIGG, 2006).

As interações farmacocinéticas ocorrem quando um composto altera a farmacocinética de um fármaco, podendo afetar absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação (GERBER, 2018). As interações que afetam a absorção podem ocorrer devido à alteração na absorção gastrointestinal, o que pode ocorrer devido à mudanças do pH gástrico, formação de complexos ou alterações na motilidade gastrointestinal; ou devido à modulação da P-glicoproteína intestinal, que é uma das principais proteínas responsáveis pela regulação do transporte intestinal de fármacos (PALLERIA, 2013). A distribuição do fármaco para seu sítio de ação é determinada principalmente pelo fluxo sanguíneo e pela capacidade do fármaco de se ligar às proteínas de transporte. Por isso, substâncias que afetem estes fatores podem interferir na distribuição do fármaco no organismo (SCRIPTURE e FIGG, 2006). O metabolismo encerra a ação dos fármacos e os prepara para a eliminação, formando metabólitos hidrossolúveis (CORRIE e HARDMAN, 2017). Certas substâncias podem interferir no metabolismo de fármacos, podendo causar sua indução ou inibição, principalmente através de ação sobre o citocromo P450 (PALLERIA, 2013). A eliminação de fármacos pode sofrer alterações quando há competição com outra substância, quando duas substâncias utilizam o mesmo mecanismo de transporte (PALLERIA, 2013).

4. MÉTODO

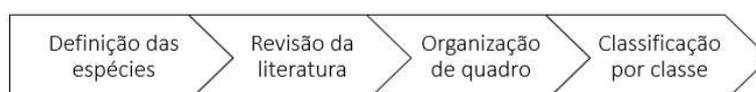
A metodologia utilizada para realização deste trabalho foi pesquisa bibliográfica em fontes primárias, secundárias e terciárias. De acordo com Pizzani et al (2012, apud BOCATO, 2006, p. 266), a pesquisa bibliográfica busca a resolução de uma hipótese por meio de referenciais teóricos já publicados.

A revisão da literatura foi realizada no livro *Stockley's Herbal Medicines Interactions*, de Williamson et al (2010) e nas bases de dados Web Of Science, Science Direct e PubMed, nas quais verificou-se a presença de estudos realizados sobre interações medicamentosas de plantas medicinais e fármacos no período de outubro a dezembro de 2019, utilizando como descritores o nome científico da espécie vegetal e "interactions". Foram inclusos artigos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

As espécies vegetais pesquisadas foram definidas a partir dos documentos oficiais publicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo estes a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, o Memento Fitoterápico, o Formulário de Fitoterápicos, e seu Primeiro Suplemento. A partir destes documentos, foi feita uma relação com todas as espécies vegetais contidas nestes, contabilizando-se um total de 136 espécies, que foram então pesquisadas no livro *Stockley's Herbal Medicines Interactions* (WILLIAMSON, 2010) e utilizadas nas bases de dados para verificar a presença de interações medicamentosas.

Após a pesquisa bibliográfica, foi elaborado um quadro contendo espécie vegetal, fármaco com que apresenta interação medicamentosa, mecanismo de interação, documento oficial da ANVISA e fonte, que foi organizado por ordem alfabética das famílias botânicas. Em seguida, as interações foram classificadas de acordo com a classe farmacológica. Também realizou-se análises quantitativas das classes que apresentaram maior número de interações.

Figura 1. Método da pesquisa.

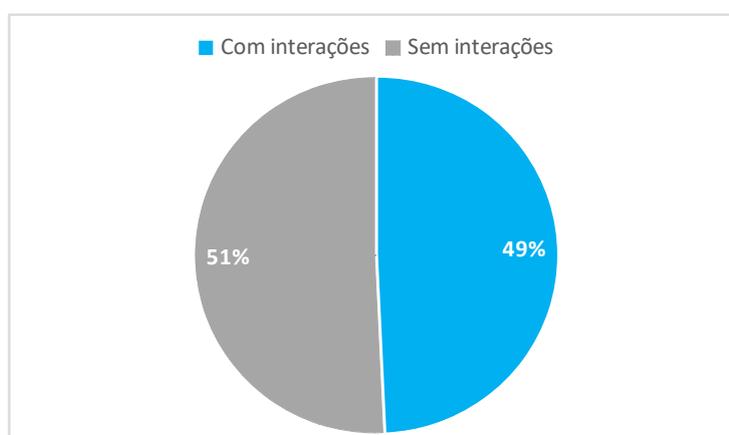


Fonte: Autora, 2020.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 136 espécies vegetais legitimadas pela ANVISA, contidas na sexta edição da Farmacopeia Brasileira, no Formulário de Fitoterápicos e no Memento Fitoterápico, 67 apresentaram evidências de interações medicamentosas com medicamentos (Gráfico 1).

Gráfico 1. Percentual de espécies vegetais presentes nos documentos oficiais da ANVISA que apresentam evidências de interação medicamentosa relatada.



Fonte: Autora.

As espécies que apresentaram evidências de interação medicamentosa foram: *Actaea racemosa* (erva de São Cristóvão), *Aesculus hippocastanum* (castanha-da-índia), *Allium sativum* (alho), *Aloe spp.* (*Aloe americana*, *Aloe ferox* e *Aloe spicata*), *Aloe vera* (babosa), *Arctium lappa* (bardana), *Arctostaphylos uva-ursi* (uva-de-urso), *Arnica montana* (arnica), *Calendula officinalis* (calêndula), *Centella asiatica* (centelha), *Cinnamomum spp.* (*Cinnamomum verum* e *Cinnamomum cassia*) (canela), *Citrus aurantium* (laranja azeda), *Cola nitida* (noz de cola), *Cordia verbenaceae* (erva baleeira), *Coriandrum sativum* (coentro), *Crataegus sp.* (cratego), *Curcuma longa* (açafrão da terra), *Cymbopogon citratus* (capim santo), *Cynara scolymus* (alcachofra), *Echinacea purpurea* (equinácea), *Eucalyptus globulus* (eucalipto), *Equisetum arvense* (cavalinha), *Foeniculum vulgare* (funcho), *Ginkgo biloba* (ginkgo), *Glycine max* (soja), *Glycyrrhiza glabra* (alcaçuz), *Harpagophytum procumbens* (garra-do-diabo), *Hydrastis canadensis* (hidraste), *Hypericum perforatum* (hipérico), *Lavandula angustifolia* (lavanda), *Leonurus cardiaca* (agripalma), *Matricaria chamomilla* (camomila), *Melaleuca officinalis* (melaleuca),

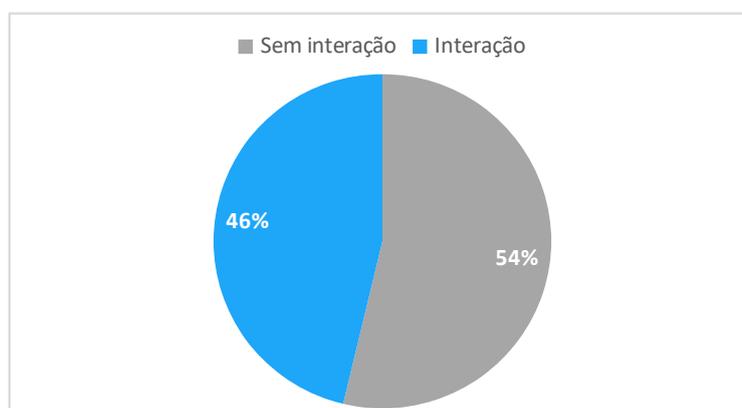
Mentha x piperita (hortelã-pimenta), *Mikania glomerata* (guaco), *Momordica charantia* (melão de são Caetano), *Passiflora incarnata* (maracujá), *Paullinia cupana* (guaraná), *Peumus boldus* (boldo), *Pimpinella anisum* (erva-doce), *Piper methysticum* (kava kava), *Plantago ovata* (plantago), *Psidium guajava* (goiaba), *Punica granatum* (romã), *Rhamnus purshiana* (cáscara sagrada), *Rheum palmatum* (ruibarbo), *Rosmarinus officinalis* (alecrim), *Salvia officinalis* (sálvia), *Salix alba* (salgueiro), *Sambucus nigra* (sabugueiro), *Senna alexandrina* (sene), *Serenoa repens* (palmeira-serra), *Strychnos nux-vomica* (noz-vômica), *Syzygium aromaticum* (cravo), *Tanacetum parthenium* (tanaceto), *Taraxacum officinale* (dente de leão), *Theobroma cacao* (cacau), *Thymus vulgaris* (tomilho), *Trifolium pratense* (trevo vermelho), *Uncaria tomentosa* (unha de gato), *Vaccinium macrocarpon* (cranberry), *Valeriana officinalis* (valeriana), *Vitex agnus-castus* (agnocasto) e *Zingiber officinale* (gingibre).

Estas espécies foram documentadas em um quadro (apêndice 1) organizado de acordo com a família botânica de cada espécie, contendo nome da espécie, interação, mecanismo de ação, documento oficial da ANVISA e fonte.

5.1. Anticoagulantes e antiplaquetários

Um total de 31 espécies apresentam evidências de interação medicamentosa com anticoagulantes ou antiplaquetários (Gráfico 2), sendo a maioria destas interações farmacodinâmicas.

Gráfico 2. Percentual de espécies vegetais presentes nos documentos oficiais da ANVISA que apresentam evidência de interação medicamentosa com anticoagulantes e antiplaquetários.



Fonte: Autora, 2020.

A espécie *Hypericum perforatum*, conhecida popularmente como erva de São João, apresenta interação medicamentosa com a varfarina, um anticoagulante oral, possivelmente através da indução do citocromo P450, responsável pela metabolização do fármaco, o que leva ao aumento do seu metabolismo e consequente redução dos níveis séricos de varfarina, causando diminuição da sua atividade no organismo (WILLIAMSON, 2010).

A soja, nome popular de *Glycine max*, é uma fonte moderada de vitamina K, que é essencial para a síntese dos fatores de coagulação. Devido a isto, esta espécie apresenta ação antagonista aos efeitos da varfarina, que é um fármaco antagonista da vitamina K (WILLIAMSON, 2010).

A *Glycyrrhiza glabra*, conhecida como alcaçuz, tem como um de seus mecanismos a ativação do Receptor Pregnano X (PXR). A ativação deste receptor aumenta a expressão das enzimas do citocromo P450, consequentemente levando a sua indução. Em estudos realizados em ratos, observou-se que este mecanismo aumenta o metabolismo da varfarina, reduzindo seu efeito no organismo (WILLIAMSON, 2010).

O ginkgolídeo B, substância presente na *Ginkgo biloba*, tem ação inibidora do fator de ativação plaquetária (PAF), o que inibe a agregação plaquetária (LEITE, 2016) e tem efeitos aditivos quando utilizada junto com anticoagulantes, como a varfarina, e antiplaquetários, aumentando o risco de hemorragia (WILLIAMSON, 2010).

O alho, nome popular da espécie *Allium sativum*, possui ação inibidora sobre a PAF, inibindo agregação plaquetária. Devido a isto, apresenta efeito aditivo com a varfarina e ação sinérgica quando utilizado junto com antiplaquetários (WILLIAMSON, 2010). *A. sativum* é capaz de causar redução do tromboxano B2, o que também inibe agregação plaquetária, podendo ocorrer aumento do tempo de sangramento quando utilizados juntos com antiplaquetários como a anagrelida. (COLLADO-BORREL, 2016).

A *Harpagophytum procumbens*, chamada popularmente de garra do diabo, é um inibidor do citocromo P450. Isto faz com que ocorra a redução do metabolismo

da varfarina, levando ao aumento do seu efeito no organismo. Também pode interagir com antiplaquetários, causando um efeito aditivo (WILLIAMSON, 2010).

A cranberry, nome popular da *Vaccinium macrocarpon*, apresenta interação com a varfarina, porém seu mecanismo de ação ainda é desconhecido (WILLIAMSON, 2010).

A camomila, nome popular da *Matricaria chamomilla*, pode apresentar interação com a varfarina através da inibição do citocromo P450, o que faz com que o fármaco não seja metabolizado, causando o aumento de seus efeitos no organismo (LEITE, 2016).

A *Peumus boldus*, chamada de boldo, possui cumarinas em sua composição que podem interferir no processo de coagulação, podem resultar em efeitos aditivos quando utilizado em conjunto com anticoagulantes (LEITE, 2016).

A *Theobroma cacao*, conhecida como cacau, apresenta efeitos aditivos quando utilizada em conjunto com fármacos anticoagulantes e antiplaquetários devido a sua ação antiplaquetária (WILLIAMSON, 2010).

Ao ser utilizada com anticoagulantes ou antiplaquetários, a *Tanacetum parthenium*, chamada de tanaceto, apresenta ação antiplaquetária aditiva, causada pela neutralização dos grupos sulfidríla nas plaquetas, aumentando o risco de sangramento (WILLIAMSON, 2010).

Há relatos de que o gengibre, nome popular da espécie *Zingiber officinale*, tem a capacidade de reduzir a agregação plaquetária através da inibição da tromboxano sintetase. Quando utilizado em conjunto com anticoagulantes, pode potencializar a ação desta classe de fármacos e aumentar o risco de sangramento (HECK, 2000).

A *Trifolium pratense*, chamada popularmente de trevo vermelho, possui alto teor de cumarinas, que são antagonistas da vitamina K e possuem ação anticoagulante. Ao ser utilizada em conjunto com anticoagulantes, pode ocorrer efeito aditivo e aumento do risco de sangramento (WILLIAMSON, 2010). Além disso, possui ação inibitória sobre o citocromo P450, podendo reduzir o metabolismo de anticoagulantes e aumentando seus níveis séricos (LEITE, 2016).

A palmeira serra, nome popular da *Serenoa repens*, apresenta ação inibidora sobre o citocromo P450, o que inibe a metabolização de anticoagulantes orais, ocasionando no aumento de seus níveis séricos (WILLIAMSON, 2010). Além disso, também possui ação inibidora sobre as cicloxigenases, o que impede a formação do tromboxano A2, que é essencial para a agregação plaquetária, pela cascata do ácido araquidônico, o que pode contribuir para o aumento do risco de sangramento quando a *S. repens* é utilizada concomitantemente a anticoagulantes, como a varfarina (LEITE, 2016).

A *Arctium lappa*, conhecida popularmente como bardana, possui lignanas e sesquiterpenos em sua constituição que inibem PAF e, conseqüentemente, a agregação plaquetária. Seu uso conjunto com a varfarina pode causar potencialização de seus efeitos anticoagulantes (LEITE, 2016).

A arnica, nome popular da *Arnica montana*, tem a capacidade de reduzir a agregação plaquetária induzida por ADP, resultando em possível aumento dos efeitos da varfarina ao ser utilizada em conjunto (LEITE, 2016).

Momordica charantia, chamada de melão de São Caetano, tem ação inibidora da PAF, além de também possuir ação inibitória sobre o fator X na cascata de coagulação, e, devido a estes fatores, seu uso conjunto com a varfarina pode gerar efeitos aditivos (LEITE, 2016).

A *Aesculus hippocastanum*, chamada popularmente de castanha-da-índia, é uma espécie que tem ação inibidora sobre o citocromo P450, o que reduz a metabolização da varfarina quando utilizadas concomitantemente, causando aumento do risco de sangramento (MOULY, 2017).

A agripalma, nome popular da *Leonurus cardiaca*, possui como mecanismo de ação a inibição da agregação plaquetária e, por esta razão, o seu uso junto com a varfarina pode gerar efeitos aditivos e aumento do risco de sangramento. (LEITE, 2016)

A canela, nome popular de várias espécies de *Cinnamomum sp.*, tem ação inibidora de PAF, resultando na redução da agregação plaquetária e podendo causar efeitos aditivos quando utilizada junto com a varfarina (LEITE, 2016).

A *Piper methysticum*, conhecida como kava kava, contém kavaina, um ativo que possui atividades antitrombóticas devido a inibição da agregação plaquetária, liberação endógena de ATP e da formação de tromboxano A2. Quando utilizada em conjunto com a varfarina, pode ocorrer potencialização do efeito anticoagulante, aumentando o risco de sangramento (LEITE, 2016).

A *Plantago ovata*, nome científico da plantago, é capaz de causar redução da absorção de anticoagulantes. Devido a isto, seu uso com esta classe de fármacos resulta na diminuição dos níveis plasmáticos e dos efeitos destes (LEITE, 2016).

A romã, nome popular da *Punica granatum*, é uma espécie inibidora do citocromo P450. Devido a isto, quando usada em conjunto com a varfarina, pode causar a redução da metabolização deste fármaco e aumento seus níveis séricos e efeitos no organismo (LEITE, 2016).

A *Aloe vera*, nome científico da babosa, é uma espécie rica em antraquinonas, que são compostos fenólicos com ação laxativa ou catártica. Sua utilização em conjunto com a varfarina pode reduzir a absorção intestinal deste fármaco (LEITE, 2016).

O açafraão da terra, nome popular da *Curcuma longa*, interage com a varfarina através da inibição da PAF, o que resulta em efeitos aditivos, como aumento do risco de sangramento (LEITE, 2016).

Em estudos realizados em coelhos, observou-se que a *Uncaria tomentosa*, conhecida popularmente como unha de gato, gera efeitos aditivos quando utilizada junto com anticoagulantes orais devido a supressão da liberação de ácido araquidônico da membrana das plaquetas (WILLIAMSON, 2010).

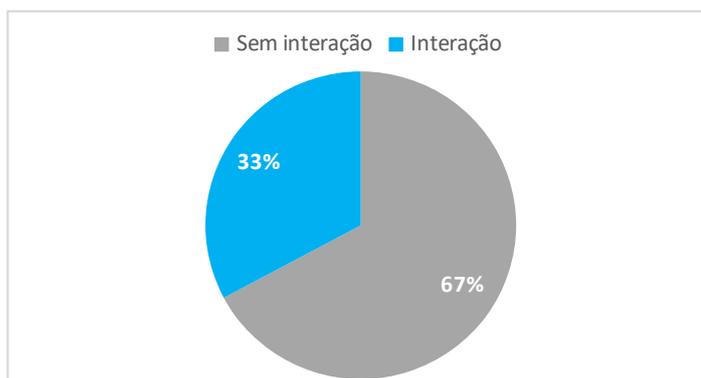
5.2. Antibacterianos

Das 67 espécies que apresentaram interações, 22 destas apresentaram evidência de interação medicamentosa com fármacos antibacterianos (Gráfico 3), das quais a maior parte apresenta interações do tipo farmacodinâmicas.

Em estudos realizados em ratos, observou-se que a *Taraxacum officinale*, chamada popularmente de dente de leão, tem a capacidade de formar complexos

quando utilizada junto com o ciprofloxacino, o que faz com que o fármaco não seja absorvido, reduzindo seus níveis séricos e sua ação no organismo (WILLIAMSON, 2010).

Gráfico 3. Percentual de espécies vegetais presentes nos documentos oficiais da ANVISA que apresentam evidência de interação medicamentosa com antibacterianos.



Fonte: Autora, 2020.

Em estudos realizados em coelhos, observou-se que o alho, nome popular da *Allium sativum*, apresenta interações medicamentosas com a isoniazida e a rifampicina, resultando em aumento dos níveis dos fármacos, porém seu mecanismo de ação ainda é desconhecido (WILLIAMSON, 2010). Também apresenta interação com a gentamicina quando utilizadas em conjunto contra *Escherichia coli*, causando sinergismo, o que potencializa os efeitos do fármaco e reduz sua concentração inibitória mínima (USHIMARU, 2012).

Observou-se interação da *Ginkgo biloba* apresenta com antimicrobianos da classe dos aminoglicosídeos em estudos realizados em ratos, com aumento da ocorrência de efeitos adversos, porém seu mecanismo de ação ainda não foi elucidado (WILLIAMSON, 2010).

A *Coriandrum sativum*, chamada de coentro, interage sinergicamente com antibióticos contra MRSA (*Staphylococcus aureus* metilicina resistente), bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas, reduzindo a concentração inibitória mínima dos fármacos (AELENEI, 2019).

A *Foeniculum vulgare*, nome científico do funcho, apresenta interação com o ciprofloxacino devido à presença de cátions metálicos que formam complexos com o

fármaco, gerando um complexo lipofílico, o que afeta absorção, metabolização e eliminação do fármaco (ZHU, 1999).

A *Serenoa repens* pode apresentar ação sinérgica quando utilizada com metronidazol, o que pode resultar em aumento dos efeitos dos fármacos e da ocorrência de efeitos adversos (POSADZKI, 2013).

O guaco, nome popular da *Mikania glomerata*, pode antagonizar a ação de diversos antimicrobianos utilizados contra bactérias Gram-negativas, especialmente *E. coli*, como: cefalotina, cefoxitina, ciprofloxacino, gentamicina, sulfametoxazol e trimetoprim e tetraciclina (USHIMARU, 2012).

A *Cordia verbenaceae*, conhecida popularmente como erva baleeira, pode apresentar ação sinérgica ao ser utilizada em conjunto com antimicrobianos da classe dos aminoglicosídeos através da redução da concentração inibitória mínima destes fármacos e redução da resistência bacteriana (MATIAS, 2016).

O uso de *Arctostaphylos uva-ursi*, conhecida como uva-de-urso, junto com antimicrobianos como cefmetazol e oxacilina gera sinergismo quando utilizados contra MRSA, com redução da concentração inibitória mínima, devido a diminuição da produção e atividade das PBP2a (proteínas ligantes de penicilina), um dos mecanismos de resistência destes microrganismos (AYAZ, 2019).

A *Hypericum perforatum* é uma espécie fortemente indutora do citocromo P450, devido a isto, seu uso junto com a eritromicina, um fármaco antimicrobiano metabolizado por esta via, gera o aumento da metabolização do fármaco e consequente redução dos seus níveis séricos e sua atividade no organismo (ZHOU e LAI, 2008).

A hortelã-pimenta, nome popular da *Mentha x piperita*, apresenta atividade sinérgica quando utilizada com ciprofloxacino ou anfotericina B contra *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*, causando redução da concentração inibitória mínima destes antimicrobianos (VAN VUUREN, 2009).

A *Rosmarinus officinalis*, nome científico do alecrim, possui ação antagonista quando utilizada junto com ciprofloxacino ou anfotericina B contra *S. aureus* e *Candida albicans*, reduzindo a atividade dos fármacos no organismo, porém

apresenta ação sinérgica quando utilizada com estes antimicrobianos contra *K. pneumoniae* (VAN VUUREN, 2009). Ao utilizar a *R. officinalis* em conjunto com a cefuroxima, ocorre atividade sinérgica contra MRSA, reduzindo a concentração inibitória mínima significativamente (JARRAR, 2010).

A *Salvia officinalis*, conhecida popularmente como sálvia, apresenta ação sinérgica quando utilizada com amoxicilina ou cloranfenicol contra vários microrganismos, reduzindo significativamente a concentração inibitória mínima (STEFANOVIĆ, 2012). Também ocorre sinergismo ao utilizar a *S. officinalis* com ampilina, aminoglicosídeos e tetraciclina contra *S. aureus*, com redução da concentração inibitória mínima dos fármacos (SILVA, 2019).

O uso do tomilho, nome popular do *Thymus vulgaris*, em conjunto com ciprofloxacino gera ação sinérgica quando utilizados contra *K. pneumoniae*, gerando redução da concentração inibitória mínima do fármaco. Quando utilizado em conjunto com anfotericina B, o *T. vulgaris* possui ação antagonista (VAN VUUREN, 2009). Além disso, *T. vulgaris* apresenta sinergismo quando utilizada com cefuroxima contra espécies de *Enterobacteriaceae* (BENAMEUR, 2019).

A *Lavandula angustifolia*, conhecida popularmente como lavanda, apresenta interação com cloranfenicol, ciprofloxacino e ácido fusídico quando utilizados contra *S. aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa*, podendo ocorrer sinergismo ou efeito aditivo (DE RAPPER, 2016).

Cinnamomum cassia apresenta sinergismo quando utilizada com diversos antimicrobianos, o que está possivelmente relacionado ao alto teor de transcinamaldeído presente na espécie, que relata-se possuir atividade antibacteriana (EL ATKI, 2019).

O cravo, nome popular de *Syzygium aromaticum*, apresenta interação com cefoxitina, ciprofloxacino e gentamicina quando utilizados contra *E. coli*, podendo ocorrer efeito antagonista (USHIMARU, 2012).

A *Melaleuca officinalis* causa sinergismo quando utilizada em conjunto com a tobramicina quando utilizada contra *S. aureus* e *E. coli*, devido à propriedade da

espécie de causar efluxo de íons potássio e inibição da respiração (D'ARRIGO, 2010).

A goiaba, nome popular da *Psidium guajava*, antagoniza a ação de diversos antimicrobianos, como ciprofloxacino, gentamicina e sulfametoxazol e trimetoprim, quando utilizados contra *E. coli*, fazendo com que estes fármacos não sejam capazes de realização sua ação (USHIMARU, 2012).

A *Cymbopogon citratus*, chamada de capim santo, apresenta atividade sinérgica quando utilizada com polimixina contra *E. coli*, reduzindo a concentração inibitória mínima do fármaco, porém apresenta atividade antagonista quando utilizada em conjunto com amoxicilina com ácido clavulânico, cefalotina, ciprofloxacino, gentamicina, sulfametoxazol e trimetoprim (USHIMARU, 2012).

A *Punica granatum*, conhecida popularmente como romã, apresenta sinergismo quando utilizada com diversos antimicrobianos contra *E. coli*, devido a sua capacidade de causar danos no crescimento, estrutura celular e formação de biofilmes do microrganismo (DA SILVA, 2019).

O gengibre, nome popular do *Zingiber officinale*, tem ação antagonista quando utilizado em conjunto com gentamicina e polimixina, inibindo seu efeito antimicrobiano (USHIMARU, 2012). Além disso, possui ação sinérgica quando utilizado com cloranfenicol, cefalotina, ciprofloxacino e tetraciclina contra *S. aureus* e *E. coli* (ZAGO, 2019).

5.3. Antifúngicos

Apenas 5 das espécies verificadas apresentaram evidência de interação medicamentosa com fármacos antifúngicos, a maior parte destas do tipo farmacodinâmica.

A *Hypericum perforatum*, conhecida popularmente como erva de São João, é uma espécie fortemente indutora do citocromo P450, além de também possuir ação indutora sobre a P-glicoproteína, uma proteína de transporte. Este mecanismo faz com que haja redução dos níveis séricos de voriconazol quando utilizado em conjunto com a *H. perforatum* (WILLIAMSON, 2010).

A hortelã-pimenta, nome popular da *Mentha x piperita*, apresenta sinergismo quando utilizada em conjunto com antifúngicos da classe dos azóis quando utilizados contra *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* e *Trichophyton mentagrophytes*, devido a ação antifúngica desta espécie (TULLIO, 2019).

O *Thymus vulgaris*, chamado popularmente de tomilho, causa sinergismo quando utilizado em conjunto com fármacos antifúngicos contra *Candida albicans* e *Candida tropicalis*, aumentando significativamente a ação antifúngica destes fármacos e reduzindo a formação de biofilme (JAFRI e AHMAD, 2019). Também apresentou ação sinérgica quando utilizado em conjunto com itraconazol contra *Cryptococcus neoformans*, causando redução da concentração inibitória mínima do fármaco (SCALAS, 2018).

Ao ser utilizada em conjunto com clotrimazol, a *Melaleuca alternifolia* apresenta sinergismo quando utilizada contra *Malassezia pachydermatis*, aumentando a eficácia do clotrimazol contra cepas de *Malassezia* (BOHMOVA, 2019).

A unha de gato, nome popular de *Uncaria tomentosa*, utilizada com terbinafina ou fluconazol contra *Candida glabrata* ou *Candida krusei* causa efeito sinérgico, reduzindo a concentração inibitória mínima dos fármacos, além de reduzir a resistência dos microrganismos (MORAES, 2017).

5.4. Antivirais

Das 67 espécies que apresentam possibilidade de interação medicamentosa, 6 destas apresentam interação com fármacos antivirais, ocorrendo principalmente interações farmacocinéticas.

A *Uncaria tomentosa* tem ação inibitória do citocromo P450. Devido a isto, quando utilizada em conjunto com fármacos inibidores das proteases, ocorre a inibição do metabolismo destes fármacos, gerando um aumento dos níveis séricos dos fármacos e conseqüente aumento dos seus efeitos no organismo (WILLIAMSON, 2010).

Quando utilizada junto com fármacos inibidores das proteases, a *Allium sativum* causa redução da biodisponibilidade do fármaco devido ao aumento do seu

metabolismo intestinal, o que pode levar a redução do seu efeito antiviral (WILLIAMSON, 2010).

A *Ginkgo biloba* é uma espécie com ação indutora do citocromo P450. Seu uso com fármacos inibidores da protease causa o aumento do metabolismo, causando redução dos níveis séricos do fármaco e consequente redução de sua ação antiviral (WILLIAMSON, 2010). *G. biloba* também apresenta uma provável interação com efavirenz, um inibidor não-nucleosídico da transcriptase reversa, através do mesmo mecanismo de inibição do citocromo P450 (AWORTWE, 2018).

A *Hypericum perforatum* é uma espécie fortemente indutora do citocromo P450. Este mecanismo faz com que seu uso em conjunto com inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa e inibidores da protease aumente o metabolismo dos fármacos, resultando em redução dos seus níveis séricos e diminuição da ação antiviral (WILLIAMSON, 2010).

A cavalinha, nome popular da *Equisetum arvense*, apresenta uma possível interação medicamentosa com fármacos antirretrovirais através de diferentes possíveis mecanismos. A espécie é indutora do citocromo P450, o que pode aumentar o metabolismo dos fármacos, causando a redução dos seus níveis séricos. Além disso, a *E. arvense* tem ação diurética, o que pode aumentar a excreção renal dos fármacos (CORDOVA, 2017).

A *Piper methysticum*, conhecida como kava kava, tem ação inibitória sobre o citocromo P450. Ao ser utilizada em conjunto com a nevirapina, pode causar a redução a metabolização do fármaco, aumentando os níveis séricos do fármaco, o que pode resultar em aumento na sua biodisponibilidade e potencialização de seus efeitos (FASINU, 2016).

5.5. Antimaláricos

A única espécie que apresenta relato de possibilidade de interação com antimaláricos, a *Cola nitida*, conhecida como noz-de-cola, tem a capacidade de formar complexos com a halofantrina devido à presença de cafeína, taninos e catequinas na sua composição, o que resulta na redução da biodisponibilidade do fármaco no organismo. (WILLIAMSON, 2010)

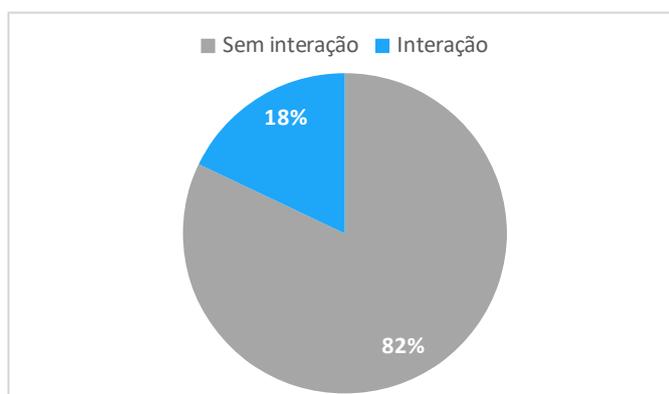
5.6. Hipoglicemiantes

Um total de 12 espécies vegetais apresentaram evidência de interação com fármacos hipoglicemiantes (Gráfico 4), a maioria destas interações sendo farmacodinâmicas.

A *Hypericum perforatum* é uma espécie fortemente indutora do citocromo P450. Seu uso concomitante com hipoglicemiantes, como gliclazida e rosiglitazona, causa aumento do metabolismo dos fármacos, reduzindo seus níveis séricos e seus efeitos no organismo (WILLIAMSON, 2010).

Em estudos *in vitro*, verificou-se que o sabugueiro, nome popular da *Sambucus nigra*, tem a capacidade de aumentar a secreção de insulina pelo pâncreas. Por isso, quando utilizada em conjunto com hipoglicemiantes, pode causar efeitos aditivos (WILLIAMSON, 2010).

Gráfico 4. Percentual de espécies vegetais presentes nos documentos oficiais da ANVISA que apresentam evidência de interação medicamentosa com hipoglicemiantes.



Fonte: Autora, 2020.

A *Cinnamomum cassia* apresenta interação com fármacos hipoglicemiantes, aumentando o efeito de redução da glicose sanguínea destes fármacos, porém o mecanismo de ação ainda é desconhecido (WILLIAMSON, 2010). De acordo com Mamindla et al (2017), a *C. cassia* apresenta interação com a pioglitazona através da inibição do citocromo P450, causando a redução do metabolismo do fármaco e aumento dos seus níveis séricos e de seus efeitos no organismo.

Relata-se que a *Aloe vera* apresenta interação com fármacos hipoglicemiantes, causando redução dos níveis de glicose sanguínea, porém o mecanismo de ação desta interação ainda não foi elucidado (WILLIAMSON, 2010).

A *Hydrastis canadensis*, chamada popularmente de hidraste, apresentou interação com a tolbutamida em estudos *in vitro*, porém seu mecanismo de ação também não é conhecido (WILLIAMSON, 2010).

A *Ginkgo biloba* é uma espécie com a capacidade de induzir o citocromo P450. Por esta razão, ocorre aumento do metabolismo da tolbutamida, reduzindo seus níveis séricos e conseqüentemente causando redução do seu efeito no organismo (WILLIAMSON, 2010).

A *Calendula officinalis*, conhecida popularmente como calêndula, apresenta a possibilidade de interação medicamentosa com fármacos hipoglicemiantes devido a sua capacidade de causar aumento na atividade desta classe de fármacos (BASCH, 2006).

O melão de São Caetano, nome popular da *Momordica charantia*, é uma espécie utilizada na medicina popular no tratamento da diabetes mellitus. Seu uso em conjunto com a glibenclamida causa sinergismo, com aumento do efeito hipoglicemiante do fármaco, redução da carga glicêmica e melhora do perfil lipídico, devido a regulação positiva da expressão hepática de PPAR α (ABDEL-RAHMAN, 2019). A *M. charantia* também causa sinergismo quando utilizada com a rosiglitazona, aumentando sua ação hipoglicemiante (NIVITABISHEKAM, 2009).

A *Glycyrrhiza glabra* tem a capacidade de causar perda de potássio, que pode agravar a intolerância à glicose. Devido a isto, o uso da *G. glabra* concomitante a hipoglicemiantes pode afetar a terapia medicamentosa, podendo resultar em aumento da glicose sérica (COXETER, 2004).

O ruibarbo, nome popular da *Rheum palmatum*, tem atividade indutora do citocromo P450. Devido a este mecanismo, seu uso em conjunto com a saxigliptina pode afetar a absorção e a biodisponibilidade deste fármaco, também causando aumento da distribuição tecidual e na eliminação do fármaco (GAO, 2013).

Segundo Awad et al (2016), a *Punica granatum*, chamada popularmente de romã, quando utilizada em conjunto com a metformina, causa redução significativa nos níveis plasmáticos deste fármaco, podendo resultar em redução de seus efeitos hipoglicemiantes no organismo.

O gengibre, nome popular da *Zingiber officinale*, possivelmente interage com hipoglicemiantes como a metformina e a insulina através da ocorrência de efeitos aditivos, causando aumento nos níveis de insulina ou redução nos níveis de glicose sanguínea, que podem levar a hipoglicemia (MCLAY, 2017).

5.7. Hipocolesterolemiantes

Apenas três espécies apresentaram evidência de interação medicamentosa com fármacos utilizados para redução de colesterol.

A *Hypericum perforatum* é uma espécie fortemente indutora do citocromo P450 e da P-glicoproteína. Ao ser utilizada com fármacos hipocolesterolemiantes da classe das estatinas, como atorvastatina e sinvastatina, ocorre diminuição dos níveis plasmáticos dos fármacos, devido ao aumento do metabolismo e redução da absorção, resultando em redução de seus efeitos no organismo (WILLIAMSON, 2010).

O uso concomitante de *Calendula officinalis* com fármacos hipocolesterolemiantes pode resultar em efeitos aditivos, causando maior redução do colesterol sanguíneo (BASCH, 2006).

A *Cynara scolymus*, conhecida popularmente como alcachofra, pode apresentar efeito aditivo quando utilizada com a atorvastatina, reduzindo o risco de doença cardiovascular (CREVAR-SAKAČ, 2016).

5.8. Diuréticos

Apenas quatro das 67 espécies descritas nos documentos oficiais da ANVISA apresentaram evidência de interação medicamentosa, predominantemente farmacodinâmicas, com fármacos diuréticos.

As espécies do gênero *Aloe* contêm antraquinonas que tem a capacidade de causar perda de potássio. Ao serem utilizadas com diuréticos depletors de potássio, como os diuréticos de alça e tiazídicos, pode ocorrer hipocalemia aditiva (WILLIAMSON, 2010).

A sene, nome popular da *Senna alexandrina*, afeta a permeabilidade de absorção de diuréticos depletors de potássio possivelmente devido a sua ação

sobre a P-glicoproteína ou outras proteínas de transporte. Além disso, pode ocorrer perda de potássio aditiva devido à presença de antraquinonas na *S. alexandrina* (WILLIAMSON, 2010).

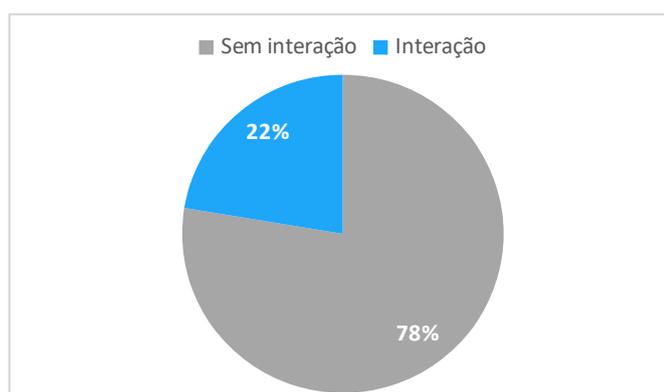
O uso *Glycyrrhiza glabra* causa redução na excreção de água e sódio, o que pode afetar a efetividade de fármacos diuréticos. Além disso, o uso conjunto de *G. glabra* com diuréticos depletors de potássio pode levar a perda de potássio aditiva, devido à capacidade desta espécie de causar hipocalemia (COXETER, 2004).

A *Rhamnus purshiana*, conhecida popularmente como cáscara sagrada, é capaz de causar hipocalemia. Quando utilizada em conjunto com fármacos diuréticos, pode resultar em perda de potássio aditiva (CABALLERO BARBERO, 2018).

5.9. Anti-hipertensivos

Um total de 15 espécies vegetais apresentaram evidência de interação medicamentosa com fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial (Gráfico 5), sendo a maioria destas interações farmacodinâmicas.

Gráfico 5. Percentual de espécies vegetais presentes nos documentos oficiais da ANVISA que apresentam evidência de interação medicamentosa com anti-hipertensivos.



Fonte: Autora, 2020.

A *Uncaria tomentosa* apresenta ação hipotensora relacionada a sua atividade vasodilatadora e de redução da frequência cardíaca e força de contração. Devido a isto, observou-se em estudos em ratos que seu uso em conjunto com fármacos anti-hipertensivos pode provocar efeito hipotensor aditivo (WILLIAMSON, 2010).

Estudos sugerem que a *Theobroma cacao* tem capacidade de causar redução da pressão arterial devido ao seu conteúdo de flavonoides, logo seu uso com anti-hipertensivos pode causar efeito hipotensor aditivo. Em contrapartida, a cafeína presente na espécie poderia causar aumento da pressão arterial, antagonizando o efeito de fármacos anti-hipertensivos (WILLIAMSON, 2010).

A noz-de-cola, nome popular da *Cola nitida*, tem a capacidade de causar aumento moderado na pressão arterial. Por esta razão, seu uso em conjunto com anti-hipertensivos pode causar antagonismo da ação hipotensora do fármaco (WILLIAMSON, 2010).

Em estudos realizados em animais, observou-se que a *Harpagophytum procumbens*, chamada de garra-do-diabo, causa redução na pressão arterial. Devido a isto, é possível a ocorrência de efeito hipotensor aditivo quando utilizada em conjunto com fármacos anti-hipertensivos (WILLIAMSON, 2010).

A *Crataegus sp.*, conhecida popularmente como cratego, causa redução na pressão arterial diastólica, gerando efeito hipotensor aditivo quando utilizada em conjunto com fármacos anti-hipertensivos (WILLIAMSON, 2010).

O uso de *Glycyrrhiza glabra* causa retenção de água e sódio e hipocalcemia devido à presença de ácido glicirretínico na sua composição. Esta atividade pode causar antagonismo do efeito de fármacos anti-hipertensivos quando estes são utilizados em conjunto com a *G. glabra* (WILLIAMSON, 2010).

A laranja azeda, nome popular da *Citrus aurantium*, é uma espécie inibidora do citocromo P450. Por esta razão, seu uso em conjunto com felodipino inibe a metabolização do fármaco, aumentando sua concentração no organismo e seus efeitos (WILLIAMSON, 2010).

A *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) tem atividade inibidora do citocromo P450. Em estudos realizados em ratos, observou-se que quando a *V. macrocarpon* é utilizada em conjunto com nifedipino, ocorre a inibição do metabolismo do fármaco, causando aumento de seus níveis séricos e seus efeitos (WILLIAMSON, 2010).

De acordo com um estudo, o uso concomitante de *Zingiber officinale* e nifedipino causa sinergismo de efeitos antiplaquetários, devido à redução na agregação plaquetária (WILLIAMSON, 2010).

Ao ser utilizada em conjunto com fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), a *Allium sativum* pode causar hipotensão marcada. O mecanismo desta interação ainda é desconhecido, porém sabe-se que a *A. sativum* causa vasodilatação e redução da pressão arterial (WILLIAMSON, 2010).

O uso de *Calendula officinalis* em altas doses pode causar redução da pressão arterial. Por esta razão, é possível que seu uso em conjunto com fármacos anti-hipertensivos possa gerar efeitos hipotensores aditivos (BASCH, 2006).

A *Hydrastis canadensis* possui atividade inibidora do citocromo P450. Seu uso com a debrisoquina é capaz de causar inibição da metabolização do fármaco, causando aumento dos seus efeitos no organismo (HAO, 2011).

A *Ginkgo biloba* apresenta ação indutora do citocromo P450. Devido a isto, seu uso concomitante com fármacos bloqueadores dos canais de cálcio, como diltiazem, nicardipino e nifedipino, pode causar aumento da metabolização destes fármacos, levando a redução de seus efeitos no organismo (WILLIAMSON, 2010). A *G. biloba* também apresenta uma possível interação com a losartana, através da inibição do citocromo P450, podendo resultar na redução do metabolismo do fármaco e aumento de sua biodisponibilidade, o que causa aumento de sua toxicidade (DONG, 2018).

Ao ser utilizada em conjunto com fármacos bloqueadores dos canais de cálcio, a *Mentha x piperita* causa redução da metabolização destes fármacos e consequente aumento de sua biodisponibilidade e efeitos no organismo, devido à sua ação inibidora do citocromo P450 (WILLIAMSON, 2010).

Por ser uma espécie com forte ação indutora do citocromo P450, a *Hypericum perforatum* causa redução significativa na biodisponibilidade de fármacos bloqueadores dos canais de cálcio, como verapamil e nifedipino, devido ao aumento na metabolização dos fármacos (WILLIAMSON, 2010).

5.10. Glicosídeos digitálicos

Um total de dez espécies apresentaram evidência de interação medicamentosa com glicosídeos digitálicos, principalmente interações farmacocinéticas.

Devido à presença de antraquinonas, as espécies do gênero *Aloe* tem a capacidade de causar hipocalcemia. Quando utilizadas em conjunto com glicosídeos digitálicos, pode ocorrer aumento da toxicidade destes fármacos causado pela hipocalcemia, podendo causar arritmias cardíacas e outros sintomas (WILLIAMSON, 2010).

A *Ginkgo biloba* tem a capacidade de inibir a P-glicoproteína, uma proteína de transporte de fármacos, responsável pelo transporte da digoxina. Em estudos *in vitro*, observou-se que o uso concomitante de *G. biloba* e digoxina ocasionou o acúmulo intracelular do fármaco (WILLIAMSON, 2010).

Ao utilizar digoxina em conjunto com *Glycyrrhiza glabra*, observou-se o aumento dos níveis e da toxicidade do fármaco. O mecanismo de ação desta interação não foi esclarecido, porém possivelmente ocorre devido à capacidade da *G. glabra* de causar hipocalcemia, o que promove a ligação da digoxina às células do miocárdio, aumentando seus efeitos no organismo (WILLIAMSON, 2010).

A *Mentha x piperita* pode causar efeitos aditivos quando utilizada em conjunto com glicosídeos digitálicos. Essa interação ocorre devido à presença de substâncias equivalentes a digoxina na *Mentha x piperita*, o que pode causar o aumento dos níveis do fármaco no organismo (WILLIAMSON, 2010).

A *Senna alexandrina* tem a capacidade de interferir na ação da P-glicoproteína e alterar a fluidez da membrana apical devido à presença de antraquinonas, que também causam hipocalcemia. Por essa razão, seu uso com a digoxina pode causar o aumento da toxicidade deste fármaco (WILLIAMSON, 2010).

A *Hydrastis canadensis* afeta a ação da P-glicoproteína devido à presença de alcaloides que atuam como moduladores da ação desta proteína em sua composição. Por isso, seu uso com glicosídeos digitálicos pode causar alterações na farmacocinética do fármaco (WILLIAMSON, 2010).

Em um estudo, observou-se que pode ocorrer interação medicamentosa entre a *Crataegus sp.* e glicosídeos digitálicos. A interação pode ocorrer devido à ação da *Crataegus sp.* sobre a P-glicoproteína, responsável pelo transporte da digoxina. Também podem ocorrer efeitos aditivos devido à presença de componentes cardioativos na espécie (WILLIAMSON, 2010).

A *Aesculus hippocastanum*, conhecida popularmente como castanha da Índia, apresenta ação inibitória sobre a P-glicoproteína. Esse mecanismo faz com que o uso da *A. hippocastanum* com digoxina cause aumento a absorção do fármaco (WILLIAMSON, 2010).

A hiperforina, substância presente na *Hypericum perforatum*, causa o aumento da atividade da P-glicoproteína. Devido a isto, o uso concomitante da *H. perforatum* com digoxina pode reduzir a absorção do fármaco no intestino, causando diminuição de seus níveis séricos (WILLIAMSON, 2010).

O uso prolongado da *Rhamnus purshiana* (cáscara sagrada) pode causar perda de potássio. Por isso, seu uso com glicosídeos digitálicos, como a digoxina, pode aumentar significativamente a toxicidade destes fármacos. (CABALLERO BARBERO, 2018)

5.11. Outros fármacos que atuam no sistema cardiovascular

Das 67 espécies verificadas, oito destas apresentaram evidência de interação medicamentosa com outros fármacos que atuam no sistema cardiovascular.

A *Ginkgo biloba* é uma espécie com ação indutora do citocromo P450. Em estudos animais, observou-se que seu uso em conjunto com o propranolol, um fármaco beta-bloqueador, causa o aumento da metabolização do fármaco, reduzindo seus níveis séricos e seus efeitos no organismo (WILLIAMSON, 2010).

O uso da *Senna alexandrina* com a quinidina, um fármaco antiarrítmico, pode causar redução dos níveis plasmáticos do fármaco. O mecanismo desta interação ainda é desconhecido, porém está possivelmente relacionado à presença de antraquinonas na *S. alexandrina* (WILLIAMSON, 2010).

A *Hypericum perforatum* apresenta interação medicamentosa com diversos fármacos que atuam no sistema cardiovascular. Sua interação com a eplerenona e a ivabradina ocorre devido à sua capacidade de causar indução do citocromo P450, aumentando o metabolismo dos fármacos. Ocorre também interação com a procainamida, causando aumento dos níveis plasmáticos do fármaco, porém o mecanismo desta interação ainda é desconhecido. A interação entre a *H. perforatum* e o talinolol ocorre devido à indução da P-glicoproteína pela espécie, o que causa redução da absorção do fármaco (WILLIAMSON, 2010).

De acordo com Mallah et al (2016), a *Punica granatum* (romã) pode apresenta interação com o sildenafil, um fármaco inibidor da fosfodiesterase (PDE) do tipo 5, devido à sua ação inibitória sobre o citocromo P450, o que reduz a metabolização do fármaco, levando ao aumento de sua biodisponibilidade e efeitos fisiológicos.

A *Rhamnus purshiana* (cáscara sagrada) pode causar redução na absorção de fármacos antiarrítmicos devido à presença de antraquinonas em sua composição. Além disso, também causa hipocalemia, o que aumenta significativamente o risco de arritmias quando utilizada com fármacos antiarrítmicos (CABALLERO BARBERO, 2018).

A *Citrus aurantium* causa o aumento da motilidade gastrintestinal e aumento da absorção de substâncias pelo intestino. Por isso, seu uso em conjunto com a amiodarona possivelmente causa aumento da absorção deste fármaco e consequente aumento de seus níveis plasmáticos (RODRIGUES, 2013).

Em estudos realizados em animais, o uso concomitante de *Paullinia cupana*, conhecida popularmente como guaraná, e amiodarona causa redução significativa da concentração plasmática deste fármaco, possivelmente devido a uma interação físico-química entre as metilxantinas e taninos presentes na *P. cupana* e amiodarona no trato gastrintestinal, o que causa redução da biodisponibilidade do fármaco (RODRIGUES, 2012).

A *Matricaria chamomilla* pode apresenta interação com o propranolol devido à capacidade desta espécie de causar inibição do citocromo P450, o que gera a

redução do metabolismo do fármaco e resulta em aumento de seus níveis séricos. (MCLAY, 2017)

5.12. Antineoplásicos

Entre as 67 espécies que apresentam interações medicamentosas, nove apresentaram evidência de interação com fármacos antineoplásicos, a maior parte sendo interações farmacocinéticas.

Em estudos *in vitro*, observou-se que a *Actaea racemosa*, conhecida como erva de São Cristovão, apresenta interação com fármacos antineoplásicos, causando a redução da citotoxicidade da cisplatina e potencialização dos efeitos de outros fármacos como docetaxel e doxorrubicina, porém o mecanismo destas interações ainda é desconhecido (WILLIAMSON, 2010).

A *Allium sativum* pode apresentar interação medicamentosa com alguns fármacos antineoplásicos através de diferentes mecanismos de ação. Sua possível interação com a ciclofosfamida e o etoposídeo ocorre devido a sua ação inibitória sobre o citocromo P450, reduzindo a metabolização dos fármacos, o que leva ao aumento dos seus efeitos. Já a sua interação com everolimus, idelalisib e metotrexato ocorre através da indução de suas proteínas de transporte, que são P-glicoproteína, BCRP e a proteína de resistência múltipla 2 (MRP2), respectivamente (COLLADO-BORRELL, 2016);

Em estudos *in vitro*, observa-se interação medicamentosa entre a *Hydrastis canadensis* e o paclitaxel devido à atividade inibitória sobre o citocromo P450 da espécie, o que causa redução da metabolização do fármaco, resultando em aumento dos seus níveis plasmáticos (WILLIAMSON, 2010).

Ocorre interação medicamentosa entre a *Hypericum perforatum* e diversos fármacos antineoplásicos. Sua interação com o ácido 5-aminolevulínico pode resultar em uma reação de fotossensibilidade severa, que ocorre devido ao sinergismo entre a *H. perforatum* e o fármaco. A *H. perforatum* é fortemente indutora do citocromo P450, o que faz com que seu uso em conjunto com etoposídeo e imatinibe cause o aumento do metabolismo destes fármacos, resultando em redução de seus níveis. A indução do citocromo P450 também é responsável pela interação

com o irinotecano, porém a espécie também causa indução da P-glicoproteína, resultando em aumento do metabolismo do fármaco, formação de um metabólito inativo e redução da atividade (WILLIAMSON, 2010).

A *Echinacea purpurea*, conhecida popularmente como equinácea, apresenta uma possível interação com o etoposídeo devido a sua ação inibitória sobre o citocromo P450, o que reduz o metabolismo do fármaco e pode causar aumento dos seus efeitos mielossupressores (AWORTWE, 2018). A *E. purpurea* também pode apresentar interação com a citarabina e a daunorrubicina, devido à indução do citocromo P450, que causa o aumento do metabolismo do fármaco e consequente redução de sua atividade citotóxica (SPAGNUOLO, 2015).

A *Momordica charantia* (melão de São Caetano) pode apresentar interação medicamentosa com a doxorrubicina, podendo resultar em sinergismo na inibição de células cancerígenas. Observou-se, por meio de cultura de células, que a *M. charantia* é capaz de causar aumento significativo na atividade da doxorrubicina (KWATRA, 2013).

A *Rheum palmatum*, conhecida popularmente como ruibarbo, causa a inibição da atividade da MRP 2, proteína responsável pelo transporte do metotrexato. Esse mecanismo pode resultar no aumento da exposição sistêmica do metotrexato e redução de sua excreção (SHIA, 2013).

Ao ser utilizada com fármacos antineoplásicos, *Paullinia cupana* pode causar sinergismo. Observou-se aumento dos efeitos antiproliferativos dos fármacos em cultura de células quando associados com a *P. cupana*, devido a modulação da proliferação das células MCF-7 (HERTZ, 2015).

A *Curcuma longa* apresenta uma possível interação com o paclitaxel resultante de sua ação inibitória sobre o citocromo P450, o que causa redução do metabolismo do fármaco, aumentando sua concentração plasmática e seus efeitos hepatotóxicos (COSTA, 2018). Em testes *in vivo*, a *C. longa* apresentou atividade indutora do citocromo P450, e por isso, interage com o everolimus, causando aumento do metabolismo do fármaco e redução de seus efeitos no organismo (CHENG, 2018).

5.13. Imunossupressores

Um total de 11 espécies apresentaram evidência de interação medicamentosa, principalmente farmacocinéticas, com fármacos imunossupressores.

A *Echinacea purpurea* apresenta ação inibitória sobre o citocromo P450. Seu uso em conjunto com a ciclosporina pode causar a inibição do metabolismo do fármaco, resultando no aumento de sua biodisponibilidade e efeitos no organismo (COLOMBO, 2014).

Em estudos realizados em animais, observou-se que a *Citrus aurantium* altera a absorção da ciclosporina através de sua ação sobre a P-glicoproteína intestinal, resultando no aumento dos níveis do fármaco. Em estudos clínicos, o uso de *C. aurantium* com ciclosporina resultou no atraso da absorção do fármaco (WILLIAMSON, 2010).

A *Ginkgo biloba* pode apresentar atividade indutora do citocromo P450. Em estudos realizados em animais, observou-se que seu uso em conjunto com a ciclosporina resultou em redução dos níveis séricos deste fármaco, devido ao aumento de seu metabolismo (WILLIAMSON, 2010).

Em estudos realizados em ratos, observou-se que o uso da *Mentha x piperita* com ciclosporina resulta em interação medicamentosa, que ocorre devido à ação inibitória da espécie sobre a P-glicoproteína e sobre o citocromo P450, além de sua capacidade de aumentar a permeabilidade gastrointestinal, o que resulta em aumento nos níveis séricos do fármaco (WILLIAMSON, 2010).

A *Hypericum perforatum* tem atividade indutora do citocromo P450. Seu uso concomitante com ciclosporina ou tacrolimus causa aumento do metabolismo dos fármacos, resultando em redução marcante de seus níveis. Além disso, a *H. perforatum* também causa indução da P-glicoproteína, o que gera redução na taxa de reabsorção da ciclosporina e do tacrolimus (WILLIAMSON, 2010).

A *Serenoa repens* apresenta uma possível interação com a ciclosporina devido à sua ação inibitória sobre o citocromo P450, que resulta da diminuição do metabolismo do fármaco e aumento de seus níveis (COLOMBO, 2014). A *S. repens*

também pode apresentar interação com outros fármacos imunomoduladores, podendo ocorrer sinergismo (POSADZKI, 2013).

O uso concomitante de boldo, nome popular da *Peumus boldus*, com tacrolimus por um paciente resultou na redução significativa nos níveis séricos do fármaco, porém o mecanismo desta interação não foi elucidado (CARBAJAL, 2014).

A *Rheum palmatum* é uma espécie com ação indutora do citocromo P450 e da P-glicoproteína. Quando utilizada em conjunto com a ciclosporina, pode resultar na redução da exposição sistêmica do fármaco devido à diminuição do metabolismo e da reabsorção (YU, 2016).

A *Punica granatum* possui ação inibidora do citocromo P450. Em estudos realizados em ratos, observou-se que seu uso em conjunto com a ciclosporina resulta em aumento significativo da biodisponibilidade oral do fármaco, além de aumento de seus efeitos nefrotóxicos, devido à redução do metabolismo do fármaco. Além disso, a *P. granatum* também é capaz de causar inibição da P-glicoproteína, que leva ao aumento da permeabilidade intestinal, o que resulta em maior absorção da ciclosporina (ALI, 2018).

Segundo Yang et al (2017), o uso concomitante da *Aloe vera* com a ciclosporina pode resultar em redução significativa da biodisponibilidade oral do fármaco, devido à ação indutora da espécie sobre o citocromo P450 e P-glicoproteína, o que causa aumento do metabolismo e redução da absorção.

De acordo com Egashira et al (2012), a *Zingiber officinale* é capaz de causar inibição do citocromo P450 e da P-glicoproteína, o que pode resultar em aumento significativo dos níveis sanguíneos de tacrolimus, devido à redução de seu metabolismo e aumento da absorção.

5.14. Anestésicos gerais

Apenas duas espécies são capazes de causar interação medicamentosa quando utilizadas com anestésicos gerais.

O uso concomitante de *Aloe vera* com sevoflurano pode resultar em sangramento excessivo durante cirurgia. Esta interação ocorre devido à capacidade

do sevoflurano de inibir agregação plaquetária através da inibição do tromboxano A2 e a *A. vera* inibe a síntese de prostaglandinas, o que causa efeitos antiplaquetários aditivos (WILLIAMSON, 2010).

A *Hypericum perforatum* pode causar prolongamento do efeito de anestésicos, possivelmente devido à indução de enzimas hepáticas, que causa o aumento do metabolismo de alguns fármacos anestésicos, ou ainda, devido a dessensibilização adrenérgica com resposta reduzida a vasopressores (WILLIAMSON, 2010).

5.15. Corticosteroides

Um total de quatro plantas medicinais apresentam evidência de interação medicamentosa com corticosteroides, especialmente interações farmacodinâmicas.

As espécies da família *Aloe* são ricas em antraquinonas que tem a capacidade causar perda de potássio. Os corticosteroides também podem causar perda de potássio, e, por isso, o uso concomitante deste fármaco com *Aloe spp.* pode resultar em hipocalemia aditiva (WILLIAMSON, 2010).

O ácido glicirretínico, presente na *Glycyrrhiza glabra*, inibe a 11 β - hidroxisteroide desidrogenase, enzima responsável pela conversão do cortisol em seu metabólito inativo. Por isso, o uso de *G. glabra* com corticosteroides resulta no atraso da eliminação do fármaco e aumento de seus efeitos. Além disso, a *G. glabra* pode causar hipocalemia aditiva quando utilizada com estes fármacos (WILLIAMSON, 2010).

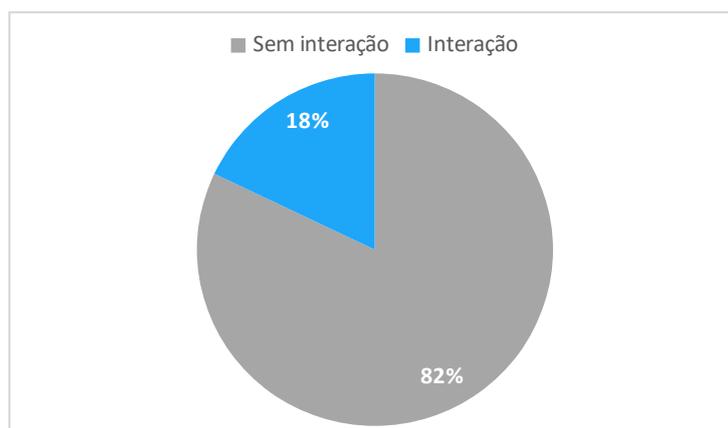
A *Senna alexandrina* causa perda de potássio devido à presença de antraquinonas em sua composição. Seu uso em conjunto com corticosteroides pode resultar em hipocalemia aditiva (WILLIAMSON, 2010).

O uso concomitante de *Rhamnus purshiana* com corticosteroides pode resultar em perda de potássio aditiva, devido à presença de antraquinonas da espécie (WILLIAMSON, 2010).

5.16. Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs)

De 67 plantas medicinais pesquisadas, 12 destas apresentam evidência de interação medicamentosa com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (Gráfico 6), com maior ocorrência de interações farmacodinâmicas.

Gráfico 6. Percentual de espécies vegetais presentes nos documentos oficiais da ANVISA que apresentam evidência de interação medicamentosa com AINEs.



Fonte: Autora, 2020.

A *Harpagophytum procumbens* causa inibição da agregação plaquetária. Seu uso em conjunto com AINEs pode causar aumento do risco de sangramento gástrico devido ao efeito antiplaquetário aditivo (WILLIAMSON, 2010).

A *Ginkgo biloba* tem a capacidade de causar inibição da agregação plaquetária devido à presença de ginkgolídeo B em sua composição. Por esta razão, seu uso em conjunto com AINEs, principalmente os inibidores não seletivos ou inibidores da ciclooxigenase-1 (COX-1), causa efeito antiplaquetário aditivo, resultando em aumento do risco de sangramento (WILLIAMSON, 2010).

O uso concomitante de *Allium sativum* com paracetamol causa aumento da glicuronidação e conjugação com sulfato. Além disso, o dialil sulfito, uma substância presente na *A. sativum*, reduz a formação do metabólito tóxico do paracetamol, o N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), através da inibição da enzima responsável por sua produção, resultando em proteção contra os efeitos hepatotóxicos do fármaco. (WILLIAMSON, 2010)

A *Hydrastis canadensis* tem atividade inibidora do citocromo P450. Devido a isto, verificou-se em estudos *in vitro* que seu uso em conjunto com o diclofenaco pode causar inibição de metabolismo do fármaco, resultando em aumento de seus níveis séricos e efeitos (WILLIAMSON, 2010).

A *Senna alexandrina* pode apresentar interação medicamentosa com o cetoprofeno, causando aumento da permeabilidade do fármaco, porém o mecanismo pelo qual essa interação ocorre ainda é desconhecido (WILLIAMSON, 2010).

Ao utilizar a *Pimpinella anisum*, conhecida popularmente como erva-doce, em conjunto com o paracetamol, pode ocorrer redução significativa da concentração do fármaco, possivelmente devido à diminuição da absorção deste pelas paredes intestinais (SAMOJLIK, 2015).

A *Serenoa repens* tem atividade inibitória sobre as cicloxigenases. Por isso, seu uso em conjunto com AINEs, que também atuam inibindo estas enzimas, pode resultar em efeitos aditivos (POSADZKI, 2013).

O salgueiro, nome popular da *Salix alba*, possui salicina, que é metabolizada em ácido salicílico, que é um dos metabólitos do ácido acetilsalicílico. Devido a isto, seu uso com AINEs pode resultar em efeitos antiplaquetários aditivos (WILLIAMSON, 2010).

A *Rosmarinus officinalis*, chamada popularmente de alecrim, possivelmente aumenta o efeito antinoceptivo do cetorolaco quando utilizados em conjunto. Esta ação sinérgica ocorre devido à presença de diversos metabólitos presentes na *R. officinalis* com ação antinoceptiva, como o ácido ursólico (BELTRÁN-VILLALOBOS, 2017). A *R. officinalis* também pode apresentar interação com o paracetamol, gerando efeito aditivo devido à sua atividade analgésica. Porém a espécie também é capaz de induzir as enzimas do citocromo P450 responsáveis pela formação do metabólito tóxico do paracetamol, o NAPQI, podendo resultar em aumento da hepatotoxicidade do fármaco (RASKOVIC, 2015).

O uso de *Syzygium aromaticum* com cetorolaco pode resultar em sinergismo, devido à capacidade do eugenol, um dos principais componentes da *S. aromaticum*,

de causar efeito antinocepcivo, que está provavelmente relacionado à inibição do ácido aminobutírico (GABA) (BELTRÁN-VILLALOBOS, 2017);

A *Zingiber officinale* pode apresenta interação medicamentosa com o ácido acetilsalicílico devido à ação inibitória sobre a tromboxano sintetase e redução da agregação plaquetária, o que resulta em possível aumento do risco de sangramento (MCLAY, 2017).

O uso de *Matricharia chamomilla* com AINEs pode resultar em efeito sinérgico da ação antiinflamatória, devido à capacidade dos terpenoides presentes na *M. chamomilla* de causarem inibição da COX-2 (ORTIZ, 2017). Além disso, *M. chamomilla* tem ação inibitória do citocromo P450, e, por isso, possivelmente apresenta interação com o diclofenaco, reduzindo o metabolismo do fármaco e causando aumento dos seus níveis (MCLAY, 2017).

5.17. Opioides

Um total de sete plantas medicinais apresentaram evidência de interação medicamentosa, principalmente farmacodinâmicas, com fármacos analgésicos opioides.

Estudos *in vitro* demonstraram que a *Vitex agnus-castus*, conhecida popularmente como agnocasto, causa efeito aditivo quando utilizada em conjunto com fármacos opioides. Esta possível interação ocorre devido à presença de compostos ativos na *V. agnus-castus* que possuem atividade farmacológica similar à dos opioides (WILLIAMSON, 2010).

A *Hypericum perforatum* tem ação fortemente indutora do citocromo P450, o que causa o aumento da metabolização de fármacos opioides, resultando em redução de seus níveis plasmáticos, que pode causar sintomas de abstinência (WILLIAMSON, 2010). Outros estudos também mostraram que ocorre a redução dos níveis plasmáticos da metadona devido à indução do citocromo P450 pela *H. perforatum*, causando redução de seus efeitos analgésicos (WILSON e MAULIK, 2018).

Em estudos realizados em ratos, observou-se que o uso concomitante da *Sambucus nigra* com morfina resultou em redução modesta dos efeitos analgésicos

do fármaco, porém o mecanismo de ação desta interação ainda é desconhecido (WILLIAMSON, 2010).

A *Valeriana officinalis*, chamada popularmente de valeriana, pode causar potencialização dos efeitos depressores do sistema nervoso central quando utilizada em conjunto com analgésicos opioides, resultando em aumento dos efeitos sedativos dos fármacos (ALEXANDRE, 2008).

O uso de *Mentha x piperita* com codeína pode causar redução dos efeitos analgésicos do fármacos. Esta interação ocorre devido à ação inibitória da *Mentha x piperita* sobre o citocromo P450. A ação analgésica da codeína é dependente da sua biotransformação em morfina pelo citocromo P450, logo a inibição destas enzimas resulta em redução dos seus efeitos (SAMOJLIK, 2012).

A *Rosmarinus officinalis* apresenta possíveis efeitos aditivos quando utilizada em conjunto com a codeína devido à ação analgésica desta espécie. A *R. officinalis* também causa indução do citocromo P450, o que pode resultar em aumento do metabolismo e redução de seus níveis plasmáticos (RASKOVIC, 2015).

O uso concomitante de *Matricaria chamomilla* e dihidrocodeína pode causar efeitos aditivos, que podem gerar aumento do risco de depressão do sistema nervoso central e comprometimento psicomotor (MCLAY, 2017).

5.18. Benzodiazepínicos

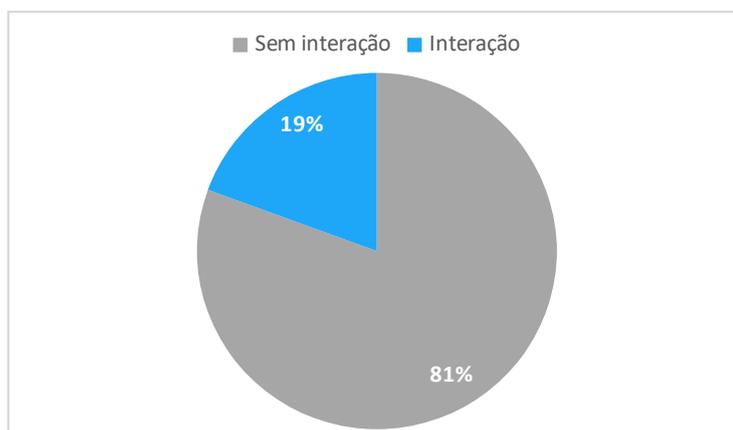
Das 67 plantas medicinais investigadas, 13 destas apresentaram evidência de interação medicamentosa, predominantemente farmacocinéticas, com fármacos da classe dos benzodiazepínicos (Gráfico 7).

A *Curcuma longa* possui ação inibidora do citocromo P450. Por esta razão, seu uso com benzodiazepínicos, como o midazolam, pode causar a redução do metabolismo deste fármaco, resultando em aumento de sua biodisponibilidade oral e tempo de meia vida (WILSON e MAULIK, 2018).

O uso concomitante de *Echinacea purpurea* com midazolam causa o aumento da biodisponibilidade oral do fármaco. Esta interação ocorre devido à ação inibitória

da *E. purpurea* sobre o citocromo P450, resultando em redução do metabolismo do midazolam (WILLIAMSON, 2010).

Gráfico 7. Percentual de espécies vegetais presentes nos documentos oficiais da ANVISA que apresentam evidência de interação medicamentosa com benzodiazepínicos.



Fonte: Autora, 2020.

A *Hydrastis canadensis* é capaz de causar inibição do citocromo P450. Este mecanismo de ação faz com que seu uso com fármacos benzodiazepínicos cause a redução do metabolismo destes fármacos, resultando em aumento dos níveis sanguíneos destes (WILLIAMSON, 2010).

Passiflora incarnata, conhecida popularmente como maracujá, apresenta efeito aditivo quando utilizada em conjunto com lorazepam. O lorazepam liga-se à subunidade alfa do receptor de GABA, aumentando a atividade inibitória do receptor. A *P. incarnata* provavelmente também atua por esta via, resultando na possibilidade de interação (CARRASCO, 2009).

O uso concomitante de *Hypericum perforatum* e benzodiazepínicos, como alprazolam, midazolam e quazepam, causa redução significativa da biodisponibilidade oral destes fármacos. Esta interação ocorre devido à ação fortemente indutora do citocromo P450 da *H. perforatum*, que causa aumento do metabolismo dos benzodiazepínicos metabolizados por esta via, reduzindo seus níveis plasmáticos (WILLIAMSON, 2010).

A *Valeriana officinalis* apresenta efeitos aditivos quando utilizada em conjunto com fármacos da classe dos benzodiazepínicos. A *V. officinalis* é conhecida por

seus efeitos sedativos, logo o seu uso com benzodiazepínicos resulta em maior inibição do sistema nervoso central (WILLIAMSON, 2010).

Estudos com animais mostraram que a *Calendula officinalis* possui efeitos sedativos. Por esta razão, seu uso em conjunto com fármacos benzodiazepínicos pode resultar em efeitos sedativos aditivos (BASCH, 2006).

O uso da *Ginkgo biloba* com benzodiazepínicos pode causar aumento, diminuição ou não ter nenhum efeito sobre os níveis plasmáticos dos fármacos. A interação possivelmente ocorre devido aos efeitos da *G. biloba* sobre o receptor de GABA (WILLIAMSON, 2010).

A *Mentha x piperita* (hortelã-pimenta) apresenta ação inibitória sobre o citocromo P450. Por esta razão, seu uso em conjunto com midazolam pode ser capaz de causar diminuição do metabolismo do fármaco, resultando em aumento de seus níveis plasmáticos e de seus efeitos depressores do sistema nervoso central (SAMOJLIK, 2012).

O eucalipto comum, nome popular do *Eucalyptus globulus*, pode causar inibição dos efeitos depressores e sedativos do diazepam. Essa interação possivelmente ocorre devido à capacidade do *E. globulus* de estimular os microsomas hepáticos, que pode acelerar o catabolismo de fármacos (QUÍLEZ, 2012).

Segundo Posadzki et al (2013), as kavalactonas ou kavapironas presentes na *Piper methysticum* podem alterar a transmissão central de GABA devido ao bloqueio de canais iônicos. Por esta razão, seu uso em conjunto com benzodiazepínicos ou outros depressores do sistema nervoso central pode resultar em sinergismo.

A *Punica granatum* possui ação inibitória do citocromo P450. Devido a isto, seu uso em conjunto com o midazolam causa a redução da metabolização do fármaco, o que resulta em aumento dos seus níveis plasmáticos e efeitos no organismo (ABDLEKAWY, 2017).

O uso da *Uncaria tomentosa* com diazepam possivelmente causa aumento significativo dos efeitos depressores do fármacos, o que ocorre devido à capacidade

da *U. tomentosa* de causar inibição do citocromo P450, o que reduz o metabolismo do diazepam e aumenta seus efeitos no organismo (QUÍLEZ, 2012).

5.19. Outros hipnóticos

A *Hypericum perforatum* causa redução significativa dos níveis plasmáticos do zolpidem quando utilizados juntos. Esta interação ocorre devido à indução do citocromo P450 pela *H. perforatum*, o que causa aumento do metabolismo e eliminação do zolpidem (HOJO, 2011).

5.20. Anticonvulsivantes

Nove espécies de plantas medicinais apresentaram evidência de interação medicamentosa com fármacos utilizados para tratamento de convulsões.

Em estudos realizados em ratos, observou-se que a *Sambucus nigra* é capaz de causar aumento da sedação quando utilizada em conjunto com o fenobarbital, porém o mecanismo de ação desta interação ainda é desconhecido (WILLIAMSON, 2010).

O uso concomitante de *Ginkgo biloba* com anticonvulsivantes como o valproato ou fenitoína pode causar convulsões. Esta interação pode ocorrer por dois possíveis mecanismos: a presença de ginkgotoxina na *G. biloba* inibe a atividade da glutamato descarboxilase, diminuindo os níveis de GABA e causando convulsões; a *G. biloba* tem ação indutora do citocromo P450, o que pode causar o aumento o metabolismo dos fármacos e redução seus níveis plasmáticos. A indução do citocromo P450 também é o mecanismo de ação responsável pela interação com o fenobarbital, em que ocorre redução dos níveis plasmáticos do fármaco. (WILLIAMSON, 2010)

Devido à sua ação indutora do citocromo P450, a *Hypericum perforatum* apresenta interação com fármacos anticonvulsivantes, como a fenitoína, causando o aumento do metabolismo dos fármacos, o que resulta em redução de seus níveis sanguíneos e de seus efeitos no organismo (WILLIAMSON, 2010).

Em estudos realizados em camundongos, verificou-se que a *Valeriana officinalis* pode causar efeitos sedativos aditivos quando utilizada em conjunto com

barbitúricos, devido à sua ação depressora do sistema nervoso central, que causa aumento dos efeitos dos fármacos (WILLIAMSON, 2010).

A *Centella asiatica*, conhecida popularmente como centelha, pode causar efeitos aditivos quando utilizada em conjunto com fármacos anticonvulsivantes, sendo capaz de reduzir a dose efetiva destes fármacos, que possuem um baixo índice terapêutico (VATTANAJUN, 2005)

As kavalactonas presentes na *Piper methysticum* apresentam atividade anticonvulsivante, o que gera a possibilidade de interação quando esta espécie é utilizada com fármacos anticonvulsivantes, resultando em efeitos aditivos e potenciação de seus efeitos adversos (ANKE E RAMZAN, 2004).

A *Rheum palmatum* tem atividade indutora da proteína de transporte P-glicoproteína. Devido a este mecanismo, seu uso em conjunto com a fenitoína causa uma possível redução da absorção deste fármaco, o que resulta em diminuição significativa de seus níveis plasmáticos (CHI, 2013).

O uso concomitante de *Paullinia cupana* (guaraná) com lamotrigina pode causar redução significativa dos níveis plasmáticos do fármaco. Esta interação ocorre devido à capacidade da *P. cupana* de causar redução da absorção intestinal da lamotrigina (VENTURA, 2018).

Em estudos realizados em ratos, observou-se que a *Passiflora incarnata* causa efeitos aditivos quando utilizada em conjunto com o fenobarbital. A interação ocorre devido aos efeitos sedativos da *P. incarnata*, resultando no aumento da sedação causada pelo fenobarbital (WILLIAMSON, 2010).

5.21. Antipsicóticos

Apenas três espécies apresentaram evidência de interação medicamentosa com fármacos antipsicóticos.

Estudos em animais mostram que o uso de *Ginkgo biloba* com haloperidol causa aumento dos efeitos extrapiramidais. Esta interação possivelmente ocorre porque o haloperidol é um antagonista dos receptores de dopamina D₂ e a *G. biloba* pode interferir com a neurotransmissão de dopamina através da eliminação de óxido

nítrico. A *G. biloba* também apresenta interação com a risperidona, podendo causar priapismo, porém o mecanismo de ação desta interação ainda não foi esclarecido (WILLIAMSON, 2010).

A *Hypericum perforatum* apresenta uma possível interação medicamentosa com a clozapina devido à sua ação indutora sobre o citocromo P450 e a P-glicoproteína, causando aumento do metabolismo e redução da absorção do fármaco, o que resulta em diminuição dos seus níveis plasmáticos e efeitos farmacológicos (VAN STRATER e BOGERS, 2012).

A *Matricaria chamomilla* pode causar aumento dos níveis plasmáticos da clorpromazina devido à sua capacidade de causar inibição do citocromo P450, reduzindo o metabolismo do fármaco e, conseqüentemente, aumentando seus efeitos no organismo (MCLAY, 2017).

5.22. Antidepressivos

Das 67 espécies verificadas, seis destas apresentam interação medicamentosa com fármacos antidepressivos, especialmente interações farmacocinéticas.

A *Glycine max*, conhecida como soja, pode conter tiramina após passar pelo processo de fermentação. Por essa razão, o uso de produtos fermentados de soja com inibidores da monoamina oxidase (MAO) pode resultar em uma reação hipertensiva potencialmente fatal, pois estes fármacos impedem a metabolização da tiramina pela MAO, tornando possível que a tiramina chegue à circulação e provoque a liberação de noradrenalina (WILLIAMSON, 2010).

A *Hypericum perforatum* é utilizada na medicina popular para tratamento de depressão e tem a capacidade de inibir a recaptção de serotonina. Devido a isto, seu uso em conjunto com a bupropiona, Inibidores da Recaptção de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) e Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS) pode resultar em síndrome serotoninérgica devido à ocorrência de efeitos aditivos. Também ocorre interação da *H. perforatum* com a buspirona, podendo causar efeitos aditivos que resultam em excitação do sistema nervoso central. A interação da *H. perforatum* com antidepressivos tricíclicos ocorre possivelmente devido à

indução do citocromo P450 e P-glicoproteína pela *H. perforatum*, causando redução dos níveis plasmáticos destes fármacos (WILLIAMSON, 2010).

A *Centella asiatica* tem o potencial de causar aumento dos níveis plasmáticos da amitriptilina quando utilizados concomitantemente, devido à ação inibitória da *C. asiatica* sobre o citocromo P450, causando redução do metabolismo do fármaco. O aumento da biodisponibilidade e redução da excreção da amitriptilina aumenta o risco de ocorrência de efeitos tóxicos (KHURSHID, 2018).

A glicirrizina, substância presente na *Glycyrrhiza glabra*, apresenta ação inibitória sobre a monoamina oxidase. Por isso, sua administração em conjunto com fármacos inibidores da MAO é contraindicada, pois pode causar efeitos aditivos devido a mecanismos de ação similares (COXETER, 2004).

A *Ginkgo biloba* pode apresentar interação medicamentosa com a trazodona, um antidepressivo atípico, devido à sua ação indutora sobre o citocromo P450, que estimula o metabolismo do fármaco e aumenta a formação do seu metabólito ativo 1-(m-clorofenil)piperazina, que, por sua vez, aumenta a liberação de GABA, podendo levar ao coma (WILLIAMSON, 2010). A *G. biloba* também pode apresentar interação com a fluoxetina e a venlafaxina devido à inibição de proteína de transporte P-glicoproteína, que resulta no aumento da absorção dos fármacos, causando aumento de seus níveis plasmáticos (HUSSAIN, 2015).

A *Piper methysticum* é capaz de causar inibição reversível da monoamina oxidase. Por esta razão, é possível que seu uso com fármacos inibidores as MAO resulte em efeitos aditivos (ANKE E RAMZAN, 2004).

5.23. Lítio

Um total de quatro plantas medicinais apresentaram evidência interação medicamentosa com o lítio.

A administração concomitante de *Hypericum perforatum* com o lítio pode causar a indução da mania. O mecanismo desta interação é desconhecido, mas pode estar relacionado aos efeitos da *H. perforatum* e do lítio sobre a serotonina (WILLIAMSON, 2010).

Relatou-se que o uso de um diurético herbal contendo *Arctostaphylos uva-ursi* e *Equisetum arvense* com lítio resultou em aumento significativo dos níveis séricos do fármaco, causando efeitos tóxicos (WILLIAMSON, 2010).

A *Plantago ovata* tem características hidrofílicas que impedem a ionização do lítio, o que resulta em diminuição da concentração sanguínea do fármaco, causando redução de seus efeitos (FUGH-BERMAN, 2000).

5.24. Antagonista do receptor de serotonina

A *Tanacetum parthenium* pode antagonizar a liberação de serotonina e, devido a isto, pode causar efeitos aditivos quando utilizada em conjunto com fármacos antagonistas do receptor de serotonina, como a metisergida e o pizotifeno (VALLI e GIARDINA, 2002).

5.25. Triptanos

A *Hypericum perforatum* apresenta interação com os triptanos, que são fármacos utilizados no tratamento da enxaqueca, podendo causar síndrome serotoninérgica, devido ao mecanismo de ação semelhante dos triptanos e da *H. perforatum*, que atuam como agonistas da serotonina (WILLIAMSON, 2010).

5.26. Estimulantes

Em ratos, o uso concomitante de *Passiflora incarnata* com anfetaminas resulta em efeito antagonista. Esta interação acontece pois a *P. incarnata* apresenta em efeitos sedativos, opostos aos efeitos estimulantes das anfetaminas. (WILLIAMSON, 2010)

A administração de *Hypericum perforatum* com o metilfenidato pode causar a redução dos efeitos do fármaco no tratamento do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, porém o mecanismo de ação desta interação ainda é desconhecido. (WILLIAMSON, 2010)

5.27. Metilxantinas

Um total de cinco espécies apresentaram interações medicamentosas, predominantemente farmacocinéticas, com metilxantinas.

O mentol presente na *Mentha x piperita* é capaz de causar atraso na absorção da cafeína. A *Mentha x piperita* também apresenta ação inibitória sobre o citocromo P450, porém isto não afeta os níveis séricos da cafeína (WILLIAMSON, 2010).

A *Glycine max* possui atividade indutora do citocromo P450. Por esta razão, seu uso com a cafeína aumenta o metabolismo desta substância, reduzindo seus níveis plasmáticos (WILLIAMSON, 2010).

A *Hypericum perforatum* é capaz de reduzir os níveis plasmáticos da cafeína e da teofilina devido à sua ação indutora do citocromo P450, que causa aumento do metabolismo destes fármacos e consequente redução de seus efeitos no organismo (WILLIAMSON, 2010).

A *Valeriana officinalis* possui efeitos depressores do sistema nervoso central. Sua administração com cafeína, um estimulante do sistema nervoso central, resulta em efeitos antagonistas devido aos seus mecanismos opostos (WILLIAMSON, 2010).

Em estudos realizados em ratos, observou-se que a ação indutora sobre o citocromo P450 da *Ginkgo biloba* é capaz de causar aumento do metabolismo da teofilina quando utilizadas em conjunto, resultando em redução dos níveis plasmáticos do fármaco e de seus efeitos no organismo (WILLIAMSON, 2010).

5.28. Agonistas e antagonistas da dopamina

A *Vitex agnus-castus* possui atividade agonista da dopamina e seu uso conjunto com fármacos dopaminérgicos pode causar efeitos aditivos, resultando em possível toxicidade. Da mesma forma, o uso da *V. agnus-castus* com antagonistas da dopamina resulta em efeito antagonista da ação destes fármacos (WILLIAMSON, 2010).

As kavalactonas presentes da *Piper methysticum* possuem atividade antagonista da dopamina. Por esta razão, o uso da *P. methysticum* com a levodopa, um fármaco dopaminérgico, pode resultar em antagonismo da ação do fármaco, reduzindo a sua efetividade (ANKE e RAMZAN, 2004).

A *Plantago ovata* contém fibras solúveis capaz de modificar o esvaziamento gástrico. Devido a este mecanismo, o uso da *P. ovata* com a levodopa pode causar a redução da concentração plasmática deste fármaco, pois o estômago tem a capacidade de descarboxilar a levodopa. Além disso, as fibras da *P. ovata* formam uma solução viscosa que se liga à levodopa e impede sua absorção no intestino (GARCIA, 2005).

5.29. Inibidores da acetilcolinesterase

A *Ginkgo biloba* apresenta atividade inibidora da acetilcolinesterase. Por causa deste mecanismo, seu uso com o donepezil pode resultar em interação, causando efeitos aditivos, pois ambos possuem mecanismos de ação semelhantes (WILSON e MAULIK, 2018).

5.30. Fármacos tireoidianos

A *Glycine max* (soja) tem a capacidade de causar inibição da tireoide peroxidase, a enzima necessária para síntese de hormônios tireoidianos. Devido a isto, o uso da *G. max* com a levotiroxina reduz a efetividade do fármaco, sendo necessário o aumento de sua dose para obter o mesmo efeito. Além disso, a *G. max* pode causar redução da absorção da levotiroxina (WILLIAMSON, 2010).

5.31. Estrogênios e antagonistas de estrogênios

Das 67 espécies investigadas, seis destas apresentam evidências de interação medicamentosa, sendo todas estas farmacodinâmicas, com estrogênios ou antagonistas de estrogênios.

A *Vitex agnus-castus* possui compostos com atividade estrogênica, como os flavonoides penduletina, apigenina e vitexina. Seu uso com estrogênios pode resultar em efeitos aditivos, enquanto seu uso com antagonistas dos estrogênios causa antagonismo destes fármacos (WILLIAMSON, 2010).

Compostos ativos da *Pimpinella anisum* (erva-doce) possuem atividade estrogênica. Em estudos *in vitro*, verificou-se que seu uso com estrogênios resulta em competição pelo mesmo receptor de estrogênio, podendo interferir no tratamento (WILLIAMSON, 2010).

O uso concomitante de *Actaea racemosa* com estrogênios pode resultar em efeitos aditivos, pois a *A. racemosa* contém compostos ativos que possuem atividade estrogênica, podendo também causar antagonismo quando utilizada com antagonistas de estrogênios (WILLIAMSON, 2010). Além disso, a *A. racemosa* é capaz de causar inibição do citocromo P450 e pode causar redução do metabolismo do tamoxifeno, um antagonista de estrogênios, resultando em aumento de seus níveis plasmáticos (LI, 2011).

A *Hypericum perforatum* pode causar redução dos níveis séricos dos contraceptivos hormonais quando utilizados concomitantemente, podendo causar até falhas no método contraceptivo. A interação ocorre devido à atividade indutora do citocromo P450 da *H. perforatum*, que causa aumento do metabolismo dos contraceptivos hormonais e consequente redução de seus efeitos. A *H. perforatum* também pode causar dano hepático quando utilizada em conjunto com a tibolona, porém o mecanismo desta interação é desconhecido (WILLIAMSON, 2010).

A *Serenoa repens* apresenta uma possível interação com agentes hormonais, podendo causar sinergismo ou antagonismo. A interação ocorre devido à capacidade da *S. repens* de atuar sobre os receptores de estrogênios, interferindo com a ação dos agentes hormonais (POSADZKI, 2013).

A glicirrizina presente na *Glycyrrhiza glabra* possui ação anti-estrogênica através de sua ação antagonista sobre os receptores de estrogênio. Por esta razão, o uso da *G. glabra* com contraceptivos orais pode resultar em efeitos antagonistas e reduzir a efetividade do fármaco (COXETER, 2004).

5.31. Inibidores da alfa redutase

A *Hypericum perforatum* apresenta interação com a finasterida, que ocorre devido à ação indutora do citocromo P450 da *H. perforatum*, que causa aumento do metabolismo do fármaco, resultando em redução dos níveis plasmáticos da finasterida e aumento dos níveis da carboxifinasterida, seu principal metabólito (LUNDAHL, 2009).

5.32. Inibidores da histamina

A *Ginkgo biloba* tem a capacidade de causar inibição da atividade da proteína de transporte P-glicoproteína. Devido a isto, seu uso com a fexofenadina pode causar aumento da absorção deste fármaco, resultando em aumento de sua concentração plasmática (MENG e LIU, 2014).

O uso concomitante da *Hypericum perforatum* com a fexofenadina causa redução significativa dos níveis plasmáticos do fármaco. Esta interação ocorre devido à capacidade da *H. perforatum* de causar indução da atividade da P-glicoproteína, o que resulta em redução da absorção da fexofenadina (WILLIAMSON, 2010).

5.33. Fármacos que atuam no trato gastrointestinal

Um total de cinco plantas medicinais apresentam evidências de interação medicamentosa com fármacos que atuam no trato gastrointestinal, principalmente farmacocinéticas.

A *Ginkgo biloba* apresenta atividade indutora do citocromo P450. Seu uso em conjunto com fármacos inibidores da bomba de prótons causa aumento do metabolismo destes fármacos, resultando em redução de seus níveis plasmáticos e efeitos terapêuticos (WILLIAMSON, 2010).

A administração concomitante de *Glycyrrhiza glabra* com fármacos laxativos pode causar hipocalcemia aditiva, pois tanto a *G. glabra* quanto os laxativos são capazes de causar perda de potássio (WILLIAMSON, 2010).

O uso de cápsulas de *Mentha x piperita* com fármacos antiácidos pode causar comprometimento do revestimento entérico das cápsulas devido ao aumento do pH estomacal causado pelos antiácidos, podendo resultar em azia (WILLIAMSON, 2010).

A administração de *Hypericum perforatum* com loperamida pode causar delírios. O mecanismo desta interação ainda não foi esclarecido, porém pode estar relacionado a uma reação induzida pela inibição da MAO. A *H. perforatum* também apresenta interação com inibidores da bomba de prótons devido à sua ação indutora

sobre o citocromo P450, o que causa aumento do metabolismo dos fármacos, resultando em redução de sua eficácia (WILLIAMSON, 2010).

A *Valeriana officinalis* pode causar delírios e confusão mental quando utilizada em conjunto com a loperamida, porém o mecanismo de ação desta interação ainda é desconhecido (ALEXANDRE, 2008).

5.34. Compostos de ferro

Quatro espécies apresentaram interações medicamentosas quando utilizadas em conjunto com compostos de ferro, sendo todas estas interações farmacocinéticas.

A *Mentha x piperita* reduz a absorção do ferro quando utilizada em conjunto com compostos de ferro. Esta interação ocorre pois os polifenóis presentes na *Mentha x piperita* tem a capacidade de formar complexos com o ferro no trato gastrointestinal, reduzindo sua absorção (WILLIAMSON, 2010).

Em estudos realizados em ratos, observou-se que a *Glycyrrhiza glabra* é capaz de causar aumento da absorção do ferro quando utilizada com compostos de ferro. O mecanismo da interação é desconhecido, porém pode estar relacionado ao conteúdo de ferro e vitamina C na *G. glabra* (WILLIAMSON, 2010).

Os polifenóis presentes na *Theobroma cacao* tem a capacidade de formar complexos com o ferro no trato gastrointestinal, o que resulta na redução da absorção do ferro quando a *T. cacao* é utilizada com compostos de ferro (WILLIAMSON, 2010).

A *Strychnos nux-vomica*, conhecida popularmente como noz-vômica, é capaz de causar redução da absorção do ferro quando utilizada com compostos de ferro devido à sua capacidade de formar complexos com o ferro (TRIPATHI e CHAURASIA, 1996).

5.35. Vitaminas

Os flavonoides antioxidantes e polissacarídeos presentes na *Aloe vera* são capazes de proteger as vitaminas C e E no intestino, resultando em atraso e aumento na sua absorção (WILLIAMSON, 2010).

5.36. Relaxantes musculares

Quatro espécies apresentaram evidências de interação medicamentosa com fármacos relaxantes musculares.

A *Allium sativum* tem atividade inibidora do citocromo P450. Por esta razão, seu uso em conjunto com a clorzoxazona causa redução do metabolismo deste fármaco, resultando em aumento de seus níveis plasmáticos e de seus efeitos no organismo. (WILLIAMSON, 2010)

O uso concomitante de *Hypericum perforatum* com a clorzoxazona causa redução dos níveis plasmáticos do fármaco, devido à indução do citocromo P450 causada pela *H. perforatum*, o que causa o aumento do metabolismo da clorzoxazona. (WILLIAMSON, 2010)

A *Valeriana officinalis* apresenta interação com a clorzoxazona, resultando em efeitos sedativos aditivos. A interação ocorre em virtude dos efeitos sedativos causados tanto pela clorzoxazona quanto a *V. officinalis* (WILLIAMSON, 2010).

A administração da *Piper methysticum* com a clorzoxazona causa aumento dos níveis séricos do fármaco e redução dos níveis do seu principal metabólito, a 6-hidroxiclorzoxazona. Essa possível interação ocorre devido à capacidade da *P. methysticum* de inibir o citocromo P450, o que causa redução do metabolismo da clorzoxazona (MENG e LIU, 2014).

5.37. Antitussígenos

Um total de quatro espécies apresentaram interações medicamentosas, todas interações farmacocinéticas, com fármacos antitussígenos.

A *Citrus aurantium* possui ação inibidora da proteína de transporte P-glicoproteína. Devido a isto, sua administração com o dextrometorfano causa o aumento da absorção do fármaco, resultando em aumento dos seus níveis plasmáticos (WILLIAMSON, 2010).

A *Echinacea purpurea* é capaz de causar aumento dos níveis plasmáticos do dextrometorfano devido à sua ação inibitória sobre o citocromo P450, o que causa a redução do metabolismo do fármaco (WILLIAMSON, 2010).

A administração concomitante da *Valeriana officinalis* com o dextrometorfano pode causar a redução dos níveis plasmáticos do fármaco. Esta interação ocorre devido à ação indutora do citocromo P450 da *V. officinalis*, que causa o aumento da metabolização do dextrometorfano (WILLIAMSON, 2010).

A *Curcuma longa* tem a capacidade causar inibição do citocromo P450. Seu uso com o dextrometorfano causa a redução do metabolismo do fármaco, resultando em aumento de seus níveis séricos e redução dos níveis do seu principal metabólito, o dextroorfano (AL-JENOOBI, 2015).

6. CONCLUSÃO

Observou-se que um número expressivo de espécies vegetais presentes nos documentos da ANVISA não apresentam evidências de interações medicamentosas. A classe de fármacos que apresentou o maior número de possibilidade de interações medicamentosas com plantas medicinais foram os anticoagulantes e antiplaquetários, seguido por antimicrobianos, anti-hipertensivos e benzodiazepínicos. O principal mecanismo de ação observado foi interação farmacocinética, principalmente interações que afetam o metabolismo dos fármacos, como inibição ou indução das enzimas do citocromo P450. A espécie que interage com maior número de fármacos é a *Hypericum perforatum*, com 43 evidências de interações, seguida pela *Ginkgo biloba*, com 25 interações.

Com este trabalho, conclui-se que há evidências de ocorrência de interações medicamentosas de fármacos com espécies vegetais comumente consumidas no Brasil, podendo afetar significativamente a terapia medicamentosa e causar riscos à saúde do paciente. Por isso, é necessário ter cautela ao utilizar ou prescrever plantas medicinais para evitar a ocorrência de interações medicamentosas. Também é necessário que sejam realizados mais estudos científicos com o intuito de comprovar essas possibilidades de interação, bem como ampliar esses estudos para um número maior de vegetais.

REFERÊNCIAS

ABDEL-RAHMAN, R. F. et al. Molecular and biochemical monitoring of the possible herb-drug interaction between *Momordica charantia* extract and glibenclamide in diabetic rats. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 2019.

ABDLEKAWY, K. S.; DONIA, A. M.; ELBARBRY, F. Effects of grapefruit and pomegranate juices on the pharmacokinetic properties of dapoxetine and midazolam in healthy subjects. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 42, n. 3, p. 397-405, 2017.

AELENEI, P. et al. Coriander essential oil and linalool–interactions with antibiotics against Gram-positive and Gram-negative bacteria. **Letters in Applied Microbiology**, v. 68, n. 2, p. 156-164, 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Conceitos e Definições**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia/conceitos-e-definicoes>>. Acesso em: 14 jan. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira, 6ª edição**. Volume II – Monografias. Brasília: ANVISA, 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Formulário de Fitoterápicos**. 1ª edição. Brasília: ANVISA, 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Formulário de Fitoterápicos**. 1ª edição. Primeiro Suplemento. Brasília: ANVISA, 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medicamentos Fitoterápicos e Plantas Medicinais**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/fitoterapicos>>. Acesso em: 30 jan. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Memento Fitoterápico**. 1ª edição. Brasília: ANVISA, 2016.

AL-JENOABI, F. I. et al. Effect of *Curcuma longa* on CYP2D6-and CYP3A4-mediated metabolism of dextromethorphan in human liver microsomes and healthy human

subjects. **European Journal of Drug metabolism and Pharmacokinetics**, v. 40, n. 1, p. 61-66, 2015.

ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C. M. O. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 455-63, 2008.

ALI, A. S. et al. Interaction of Cyclosporine A with Pomegranate Juice and Its Potential Nephroprotective Effect in Rats. **Journal of Pharmaceutical Research International**, v. 25, n. 3, p. 1-10, 2018.

ANKE, J.; RAMZAN, I.. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with Kava (*Piper methysticum* Forst. f.). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 93, n. 2-3, p. 153-160, 2004.

AWAD, R. et al. Pomegranate and licorice juices modulate metformin pharmacokinetics in rats. **Neuroendocrinology Letters**, v. 37, n. 3, 2016.

AWORTWE, C. et al. Critical evaluation of causality assessment of herb–drug interactions in patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 4, p. 679-693, 2018.

AYAZ, M. et al. Synergistic interactions of phytochemicals with antimicrobial agents: Potential strategy to counteract drug resistance. **Chemico-Biological Interactions**, v. 308, p. 294-303, 2019.

BASCH, E. et al. Marigold (*Calendula officinalis* L.) An Evidence-Based Systematic Review by the Natural Standard Research Collaboration. **Journal of Herbal Pharmacotherapy**, v. 6, n. 3-4, p. 135-159, 2006.

BELTRÁN-VILLALOBOS, K. L. et al. Synergistic antinociceptive interaction of *Syzygium aromaticum* or *Rosmarinus officinalis* coadministered with ketorolac in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 94, p. 858-864, 2017.

BENAMEUR, Q. et al. Antibacterial activity of *Thymus vulgaris* essential oil alone and in combination with cefotaxime against blaESBL producing multidrug resistant *Enterobacteriaceae* isolates. **Natural Product Research**, v. 33, n. 18, p. 2647-2654, 2019.

BO, L. et al. Herb-drug enzyme-mediated interactions and the associated experimental methods: a review. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 36, n. 3, p. 392-408, 2016.

BOHMOVA, E. et al. Interactions between Clotrimazole and selected essential oils against *Malassezia pachydermatis* clinical isolates. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 22, n. 1, p. 173-175, 2019.

CABALLERO BARBERO, F.; GARCÍA GIMÉNEZ, M. D.; QUÍLEZ GUERRERO, A. M. Interacciones potenciales entre productos fitoterápicos con laxantes antracénicos y otros fármacos. Detección en farmacias comunitarias de Sevilla. **Farmacéuticos Comunitarios**, v. 10, n. 4, p. 5-13., 2018.

CARBAJAL, R. et al. Case report: Boldo (*Peumus boldus*) and tacrolimus interaction in a renal transplant patient. **Transplantation proceedings**, v. 46, n. 7, p. 2400-2402.

CARRASCO, M. C. et al. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 12, p. 1795-1796, 2009.

CASCORBI, I. Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 109, n. 33-34, p. 546, 2012.

CHENG, C. et al. Interaction between Psychotropic Medications and Alcohol: Perceptions among Patients Attending an Adult Mental Health Day Hospital Program. **The Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 71, n. 1, p. 7, 2018.

CHENG, Y.; HSIEH, C.; TSAI, T. Concurrent administration of anticancer chemotherapy drug and herbal medicine on the perspective of pharmacokinetics. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 26, n. 2, p. S88-S95, 2018.

CHI, Y. et al. Acute and chronic administrations of *Rheum palmatum* reduced the bioavailability of phenytoin in rats: A new herb-drug interaction. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 2012.

COLE, S.; KERWASH, E.; ANDERSON, A. A summary of the current Drug Interaction guidance from the European Medicines Agency and considerations of future updates. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, 2020.

COLLADO-BORRELL, R. et al. Oral antineoplastic agent interactions with medicinal plants and food: an issue to take into account. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 142, n. 11, p. 2319-2330, 2016.

COLOMBO, D.; LUNARDON, L.; BELLIA, G.o. Cyclosporine and herbal supplement interactions. **Journal of Toxicology**, v. 2014, 2014.

CORDOVA, E.; MORGANTI, L.; RODRIGUEZ, C.. Possible Drug–Herb Interaction between Herbal Supplement Containing Horsetail (*Equisetum arvense*) and Antiretroviral Drugs: Report of 2 Cases. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)**, v. 16, n. 1, p. 11-13, 2017.

CORRIE, K.; HARDMAN, J. G. Mechanisms of Drug Interactions: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 12, n. 4, p. 156-159, 2011.

COSTA, M. L. et al. Hepatotoxicity induced by paclitaxel interaction with turmeric in association with a microcystin from a contaminated dietary supplement. **Toxicon**, v. 150, p. 207-211, 2018.

COXETER, P. D. et al. Herb-drug interactions: an evidence based approach. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 11, p. 1513-1525, 2004.

CREVAR-SAKAČ, M. et al. Effects of atorvastatin and artichoke leaf tincture on oxidative stress in hypercholesterolemic rats. **Vojnosanitetski Pregled**, v. 73, n. 2, p. 178-187, 2016.

D'ARRIGO, M. et al. Synergism and postantibiotic effect of tobramycin and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. **Phytomedicine**, v. 17, n. 5, p. 317-322, 2010.

DA SILVA, P. M. et al. *Punica granatum* sarcotesta lectin (PgTeL) has antibacterial activity and synergistic effects with antibiotics against β -lactamase-producing *Escherichia coli*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 135, p. 931-939, 2019.

DAY, R. O.; SNOWDEN, L.; MCLACHLAN, A. J. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. **Internal Medicine Journal**, v. 47, n. 5, p. 501-512, 2017.

DE RAPPER, S.; VILJOEN, A.; VAN VUUREN, S. The in vitro antimicrobial effects of *Lavandula angustifolia* essential oil in combination with conventional antimicrobial agents. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, 2016.

DONG, B. et al. Effects of Ginkgo leaf tablets on the pharmacokinetics of losartan and its metabolite EXP3174 in rats and its mechanism. **Pharmaceutical Biology**, v. 56, n. 1, p. 333-336, 2018.

EGASHIRA, K. et al. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 27, n. 2, p. 242-247, 2012.

EL ATKI, Y. et al. Antibacterial activity of cinnamon essential oils and their synergistic potential with antibiotics. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 10, n. 2, p. 63, 2019.

FASINU, P. S.; GURLEY, B. J.; WALKER, L. A.. Clinically relevant pharmacokinetic herb-drug interactions in antiretroviral therapy. **Current Drug Metabolism**, v. 17, n. 1, p. 52-64, 2016.

FASINU, P. S.; RAPP, G. K. Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs—A Focus on Clinically Significant Findings. **Frontiers in Oncology**, v. 9, 2019.

FELTRIN, C.; SIMÕES, C. M. O. Reviewing the mechanisms of natural product-drug interactions involving efflux transporters and metabolic enzymes. **Chemico-Biological Interactions**, v. 314, p. 108825, 2019.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Drug Interactions: What You Should Know**, 2004. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/76562/download>>. Acesso em: 31 jan. 2020.

FUGH-BERMAN, A. Herb-drug interactions. **The Lancet**, v. 355, n. 9198, p. 134-138, 2000.

GAO, J. et al. Influences of processed rhubarbs on the activities of four CYP isozymes and the metabolism of saxagliptin in rats based on probe cocktail and pharmacokinetics approaches. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 145, n. 2, p. 566-572, 2013.

GARCIA, J. J. et al. Hydrosoluble fiber (*Plantago ovata* husk) and levodopa I: experimental study of the pharmacokinetic interaction. **European Neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 5, p. 497-503, 2005.

GENSER, D.. Food and Drug interaction: Consequences for the Nutrition/Health Status. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 52, n. Suppl. 1, p. 29-32, 2008.

GERBER, W.; HAMMAN, J. H.; STEYN, J. D. Excipient-drug pharmacokinetic interactions: Effect of disintegrants on efflux across excised pig intestinal tissues. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 26, n. 2, p. S115-S124, 2018.

HAO, H. et al. Translational research insights into pharmacokinetic herb-drug interactions. **Current Drug Metabolism**, v. 12, n. 9, p. 850-870, 2011.

HECK, A. M.; DEWITT, B. A.; LUKES, A. L. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 57, n. 13, p. 1221-1227, 2000.

HERTZ, E. et al. Effect of *Paullinia cupana* on MCF-7 breast cancer cell response to chemotherapeutic drugs. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 3, n. 1, p. 37-43, 2015.

HOJO, Y. et al. Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 36, n. 6, p. 711-715, 2011.

HOU, W.; CEESAY, B. Extraction of Drug-drug Interaction Using Neural Embedding. **Journal of Bioinformatics and Computational Biology**, v. 16, n. 6, p. 1840027-1840027, 2018.

HUSSAIN, S. A.; ALZUBAIDI, F. A.; HASHEM, H. O.. Effects of *Gingko biloba* extract on tissue distribution of fluoxetine and venlafaxine in rats. **Journal of Intercultural Ethnopharmacology**, v. 4, n. 3, p. 234, 2015.

ISHIGURO, A.; SATO, R.; NAGAI, N. Development of a new Japanese guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, 2019.

JAFRI, H.; AHMAD, I. *Thymus vulgaris* essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. **Journal de Mycologie Médicale**, p. 100911, 2019.

JARRAR, N.; ABU-HIJLEH, A.; ADWAN, K. Antibacterial activity of *Rosmarinus officinalis* L. alone and in combination with cefuroxime against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 3, n. 2, p. 121-123, 2010.

KHURSHID, F. et al. Effect of *Centella asiatica* Formulation on the Pharmacokinetics of Amitriptyline in Rats: A Herb-Drug Interaction Study. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 37, n. 4, p. 663-70, 2018.

KWATRA, D. et al. Bitter melon extracts enhance the activity of chemotherapeutic agents through the modulation of multiple drug resistance. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 12, p. 4444-4454, 2013.

LEITE, P. M.; MARTINS, M. A. P.; CASTILHO, R. O.. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 83, p. 14-21, 2016.

LI, J. et al. In vitro metabolic interactions between black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) and tamoxifen via inhibition of cytochromes P450 2D6 and 3A4. **Xenobiotica**, v. 41, n. 12, p. 1021-1030, 2011.

LI, Y. et al. The role and mechanism of Asian medicinal plants in treating skin pigmentary disorders. **Journal of Ethnopharmacology**, p. 112173, 2019.

LUNDAHL, A. et al. The effect of St. John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 4-5, p. 433-443, 2009.

LYNCH, S. S. Drug Interactions. **Merck Manuals**, 2009. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/factors-affecting-response-to-drugs/drug-interactions>>. Acesso em: 30 jan. 2020.

MALLAH, E. M. et al. Dose-Dependent Synergistic effect of Pomegranate Juice on the Bioavailability of Sildenafil in Rats by Using HPLC Method. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 35, n. 6, p. 1277-84, 2016.

MALLET, L.; SPINERWINE, A.; HUANG, A.. The challenge of managing drug interactions in elderly people. **The Lancet**, v. 370, n. 9582, p. 185-191, 2007.

MAMINDLA, S. et al. Effect of *Cinnamomum cassia* on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pioglitazone. **Current Clinical Pharmacology**, v. 12, n. 1, p. 41-49, 2017.

MARTINS, J.; BRIJESH, S. Phytochemistry and pharmacology of anti-depressant medicinal plants: A review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 104, p. 343-365, 2018.

MATIAS, E. F. F. et al. Potentiation of antibiotic activity of aminoglycosides by natural products from *Cordia verbenacea* DC. **Microbial Pathogenesis**, v. 95, p. 111-116, 2016.

MCLAY, James S. et al. Pregnancy, prescription medicines and the potential risk of herb-drug interactions: a cross-sectional survey. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, p. 543, 2017.

MEDINA-BARAJAS, F. et al. Pilot study: Evaluation of potential drug-drug interactions in hospitalized pediatric patients. **Pediatrics & Neonatology**, 2019.

MENG, Q.; LIU, Kexin. Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and prescribed drugs: focus on drug metabolic enzymes and transporters. **Current Drug Metabolism**, v. 15, n. 8, p. 791-807, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006**. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html>. Acesso em: 30 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 298, de 12 de agosto de 2019**. Dispõe sobre a aprovação da Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. Brasília: Diário Oficial da União, nº156, 14 de agosto de 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259143/RDC+298+2019+FB6/22467631-933d-45af-aaa1-be370bb7b7d2>>. Acesso em: 14 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 60, de 10 novembro de 2011**. Aprova o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, primeira edição e dá outras providências. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259456/RDC+60-2011+-+Aprova+o+Formul%C3%A1rio+de+Fitoter%C3%A1picos.pdf/80380732-e984-41f6-b8e7-c84fdd76f786>>. Acesso em: 30 jan. 2020.

MONTEITH, S.; GLENN, T. A comparison of potential psychiatric drug interactions from six drug interaction database programs. **Psychiatry Research**, v. 275, p. 366-372, 2019.

MORAES, R. C. et al. In vitro synergism of a water insoluble fraction of *Uncaria tomentosa* combined with fluconazole and terbinafine against resistant non-*Candida albicans* isolates. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 406-415, 2017.

MOULY, S. et al. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort?. **Pharmacological Research**, v. 118, p. 82-92, 2017.

NIVITABISHEKAM, S. N.; ASAD, M.; PRASAD, V. S.. Pharmacodynamic interaction of *Momordica charantia* with rosiglitazone in rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 177, n. 3, p. 247-253, 2009.

NUSAIR, M. B. et al. The prevalence and severity of potential drug-drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Guidelines for the appropriate use of Herbal Medicines**. 1998. Disponível em: <<https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2945e/4.html>>. Acesso em: 14 jan. 2020.

ORTIZ, M. I. et al. Synergistic Interaction of *Matricaria Chamomilla* Extract with Diclofenac and Indomethacin on Carrageenan-Induced Paw Inflammation in Rats. **Drug Development Research**, v. 78, n. 7, p. 360-367, 2017.

PALLERIA, C. et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. **Journal of Research in Medical Sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 18, n. 7, p. 601, 2013.

PARVEZ, M. K.; RISHI, Vikas. Herb-Drug Interactions and Hepatotoxicity. **Current Drug Metabolism**, v. 20, n. 4, p. 275-282, 2019.

PIZZANI, L. et al. A arte da pesquisa bibliográfica na busca do conhecimento. RDBCI: **Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, v. 10, n. 2, p. 53-66, 2012.

POSADZKI, P.; WATSON, L.; ERNST, E.. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 3, p. 603-618, 2013.

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília, 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm>. Acesso em: 14 jan. 2020.

QUÍLEZ, A. M.; SAENZ, M. T.; GARCÍA, M. D. *Uncaria tomentosa* (Willd. ex. Roem. & Schult.) DC. and *Eucalyptus globulus* Labill. interactions when administered with diazepam. **Phytotherapy research**, v. 26, n. 3, p. 458-461, 2012.

RASKOVIC, A. et al. Analgesic effects of rosemary essential oil and its interactions with codeine and paracetamol in mice. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 19, n. 1, p. 165-172, 2015.

RODRIGUES, M. et al. Herb-Drug interaction of *Paullinia cupana* (Guarana) seed extract on the pharmacokinetics of Amiodarone in rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 2012.

RODRIGUES, M.; ALVES, G.; FALCÃO, A. Investigating herb–drug interactions: the effect of *Citrus aurantium* fruit extract on the pharmacokinetics of amiodarone in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 60, p. 153-159, 2013.

SAMOJLIK, I. et al. Acute and chronic pretreatment with essential oil of peppermint (*Mentha × piperita* L., Lamiaceae) influences drug effects. **Phytotherapy Research**, v. 26, n. 6, p. 820-825, 2012.

SAMOJLIK, I. et al. Pharmacokinetic herb–drug interaction between essential oil of aniseed (*Pimpinella anisum* L., Apiaceae) and acetaminophen and caffeine: a potential risk for clinical practice. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 2, p. 253-259, 2016.

SCALAS, D. et al. Use of *Pinus sylvestris* L.(Pinaceae), *Origanum vulgare* L. (Lamiaceae), and *Thymus vulgaris* L.(Lamiaceae) essential oils and their main components to enhance itraconazole activity against azole susceptible/not-susceptible *Cryptococcus neoformans* strains. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, p. 143, 2018.

SCRIPTURE, C. D.; FIGG, W. D. Drug Interactions in Cancer Therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, n. 7, p. 546-558, 2006.

SECOLI, S. R.. Interações Medicamentosas: Fundamentos para a Prática Clínica da Enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.

SHIA, C. et al. Interaction of rhubarb and methotrexate in rats: in vivo and ex vivo approaches. **The American journal of Chinese medicine**, v. 41, n. 06, p. 1427-1438, 2013.

SILVA, D. M. et al. Plant Extracts Display Synergism with Different Classes of Antibiotics. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, n. 2, 2019.

SPAGNUOLO, P.. Interactions Between Nutraceutical Supplements and Standard Acute Myeloid Leukemia Chemotherapeutics. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n. 4, p. 339-343, 2015.

STEFANOVIĆ, O. D.; STANOJEVIĆ, D. D.; COMIĆ, L. R. Synergistic antibacterial activity of *Salvia officinalis* and *Cichorium intybus* extracts and antibiotics. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 69, n. 3, p. 457-463, 2012.

TRIPATHI, Y. B.; CHAURASIA, S. Studies on the inhibitory effect of *Strychnos nux vomica*-alcohol extract on iron induced lipid peroxidation. **Phytomedicine**, v. 3, n. 2, p. 175-180, 1996.

TULLIO, V. et al. Evaluation of the antifungal activity of *Mentha x piperita* (Lamiaceae) of Pancalieri (Turin, Italy) essential oil and its synergistic interaction with azoles. **Molecules**, v. 24, n. 17, p. 3148, 2019.

USHIMARU, P. I. et al. In vitro antibacterial activity of medicinal plant extracts against *Escherichia coli* strains from human clinical specimens and interactions with antimicrobial drugs. **Natural Product Research**, v. 26, n. 16, p. 1553-1557, 2012.

VALLI, G.; GIARDINA, E. V. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 7, p. 1083-1095, 2002.

VAN STRATER, A. C. P.; BOGERS, J. P. A. M. Interaction of St John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 27, n. 2, p. 121-124, 2012.

VAN VUUREN, S. F.; SULIMAN, S.; VILJOEN, A. M. The antimicrobial activity of four commercial essential oils in combination with conventional antimicrobials. **Letters in Applied Microbiology**, v. 48, n. 4, p. 440-446, 2009.

VASISHT, K.; SHARMA, N.; KARAN, M.. Current perspective in the international trade of medicinal plants material: an update. **Current Pharmaceutical Design**, v. 22, n. 27, p. 4288-4336, 2016.

VATTANAJUN, A. et al. Isobolographically additive anticonvulsant activity between *Centella asiatica*'s ethyl acetate fraction and some antiepileptic drugs. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 88, p. S131-40, 2005.

VENTURA, S. et al. Effects of *Paullinia cupana* extract on lamotrigine pharmacokinetics in rats: A herb-drug interaction on the gastrointestinal tract with potential clinical impact. **Food and Chemical Toxicology**, v. 115, p. 170-177, 2018.

WILLIAMSON, E.; DRIVER, S.; BAXTER, K.. **Stockley's Herbal Medicines Interactions**. Londres: Pharmaceutical Press, 2010.

WILSON, V.; MAULIK, S. K. Herb-drug interactions in neurological disorders: a critical appraisal. **Current Drug Metabolism**, v. 19, n. 5, p. 443-453, 2018.

YANG, M. et al. Aloe activated P-glycoprotein and CYP 3A: a study on the serum kinetics of aloe and its interaction with cyclosporine in rats. **Food & Function**, v. 8, n. 1, p. 315-322, 2017.

YEUNG, K. Simon et al. Herb-drug interactions in cancer care. **Oncology Journal**, v. 32, n. 10, 2018.

YU, C. et al. Rhubarb decreased the systemic exposure of cyclosporine, a probe substrate of P-glycoprotein and CYP 3A. **Xenobiotica**, v. 46, n. 8, p. 677-682, 2016.

ZAGO, J. A. A. et al. Sinergismo entre óleos essenciais e drogas antimicrobianas sobre linhagens de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, p. 828-833, 2009.

ZHOU, S.; LAI, X. An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort. **Current Drug Metabolism**, v. 9, n. 5, p. 394-409, 2008.

ZHU, M.; WONG, P. Y. K.; LI, R. C. Effect of oral administration of fennel (*Foeniculum vulgare*) on ciprofloxacin absorption and disposition in the rat. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 51, n. 12, p. 1391-1396, 1999.

APÊNDICE

Quadro 1. Espécies vegetais presentes nos documentos oficiais da ANVISA e suas evidências de interações.

Família botânica	Interação	Mecanismo	Documentos oficiais ANVISA	Fonte
Adoxaceae				
<i>Sambucus nigra</i> (sabugueiro)	Antidiabéticos	Aumenta secreção de insulina	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Morfina	Desconhecido		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Fenobarbital	Desconhecido		Stockley's Herbal Medicines Interactions
Amaryllidaceae				
<i>Allium sativum</i> (alho)	Inibidores da ECA	Desconhecido	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antiplaquetários	Ação sinérgica		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Clorzoxazona	Inibição do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Isoniazida	Desconhecido		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Paracetamol	Aumento da glicuronidação e		Stockley's Herbal Medicines Interactions

	Inibidores da protease	conjugação com sulfato Aumento do metabolismo intestinal		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Rifampicina	Desconhecido		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Varfarina	Efeito aditivo		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Gentamicina	Sinergismo		Ushimaru et al (2012)
	Anagrelida	Aumento do risco de sangramento		Collado-Borrell et al (2016)
	Ciclofosfamida	Inibição do citocromo P450		Collado-Borrell et al (2016)
	Etoposídeo	Inibição do citocromo P450		Collado-Borrell et al (2016)
	Everolimus	Indução da P-glicoproteína		Collado-Borrell et al (2016)
	Idelalisib	Indução da BCRP		Collado-Borrell et al (2016)
	Metotrexato	Indução da MRP2		Collado-Borrell et al (2016)
Apiaceae				
	<i>Centella asiatica</i> (centelha)	Anticonvulsivantes	Efeito aditivo	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição Vattanajun et al (2005)
		Amitriptilina	Inibição do citocromo P450	Khurshid et al (2018)
	<i>Pimpinella anisum</i> (erva doce)	Estrogênios	Competição pelo receptor de estrogênio	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição Stockley's Herbal Medicines Interactions

<i>Coriandrum sativum</i> (coentro)	Paracetamol Antimicrobianos	Redução da absorção Sinergismo	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Samojlik et al (2016) Aelenei et al (2019)
<i>Foeniculum vulgare</i> (funcho)	Ciprofloxacino	Redução da absorção		Zhu et al (1999)
Arecaceae				
<i>Serenoa repens</i> (palmeira serra)	Anticoagulantes	Inibição do citocromo P450	Memento Fitoterápico	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Varfarina	Inibe COX e citocromo P450		Leite et al (2016)
	Imunomoduladores	Sinergismo		Posadzki et al (2013)
	Agentes hormonais	Interação com os receptores de estrogênio		Posadzki et al (2013)
	AINEs	Inibição da COX		Posadzki et al (2013)
	Metronidazol Ciclosporina	Sinergismo Inibição do citocromo P450		Posadzki et al (2013) Colombo et al (2014)
Asteraceae				
<i>Arctium lappa</i> (bardana)	Varfarina	Contém lignanas e sesquiterpenos que inibem a ligação PAF/plaquetas	Formulário de Fitoterápicos	Leite et al (2016)

<i>Arnica montana</i> (arnica)	Varfarina	Reduz agregação plaquetária induzida por ATP		Leite et al (2016)
<i>Calendula officinalis</i> (calêndula)	Sedativos	Efeitos aditivos	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Basch et al (2006)
	Antihipertensivos	Efeitos aditivos		Basch et al (2006)
	Hipoglicemiantes	Aumento da atividade do fármaco		Basch et al (2006)
<i>Cynara scolymus</i> (alcachofra)	Hipocolesterolemiantes	Efeito aditivo		Basch et al (2006)
	Atorvastatina	Efeito aditivo	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Crevar-Sakac et al (2016)
<i>Echinacea purpurea</i> (equinácea)	Cafeína	Inibição do citocromo P450	Memento Fitoterápico	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Dextrometorfano	Inibição do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Imunossupressores	Ação imunoestimulante		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Midazolam	Inibição do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Etoposídeo	Inibição do citocromo P450		Awortwe et al (2018)
	Citarabina	Indução do citocromo P450		Spagnuolo (2015)

	Daunorrubicina	Indução do citocromo P450		Spagnuolo (2015)
<i>Matricaria chamomilla</i> (camomila)	Ciclosporina	Inibição do citocromo P450		Colombo et al (2014)
	Varfarina	Inibição do citocromo P450	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Leite et al (2016)
	AINEs	Sinergismo		Ortiz et al (2017)
	Diazepam	Efeito aditivo		McLay et al (2017)
	Diclofenaco	Inibição do citocromo P450		McLay et al (2017)
	Clorpromazina	Inibição do citocromo P450		McLay et al (2017)
	Dihidrocodeína	Efeito aditivo		McLay et al (2017)
	Propranolol	Inibição do citocromo P450		McLay et al (2017)
<i>Tanacetum parthenium</i> (tanaceto)	Anticoagulantes	Ação antiplaquetária	Formulário de Fitoterápicos – Primeiro suplemento	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antiplaquetários	Ação antiplaquetária		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antagonistas do receptor de serotonina	Efeito aditivo		Valli e Giardina (2002)
<i>Taraxacum officinale</i> (dente de leão)	Ciprofloxacino	Formação de complexos	Formulário de Fitoterápicos	Stockley's Herbal Medicines Interactions
<i>Mikania glomerata</i> (guaco)	Cefalotina	Antagonismo	Formulário de Fitoterápicos	Ushimaru et al (2012)

	Cefoxitina	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Ciprofloxacino	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Gentamicina	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Sulfametoxazol e trimetoprim	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Tetraciclina	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
Boraginaceae				
<i>Cordia verbenaceae</i> (erva baleeira)	Aminoglicosídeos	Sinergismo	Formulário de Fitoterápicos	Matias et al (2016)
Caprifoliaceae				
<i>Valeriana officinalis</i> (valeriana)	Barbitúricos	Efeito aditivo	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Benzodiazepínicos	Efeito aditivo		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Cafeína	Efeitos antagonistas		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Clorzoxazona	Efeito aditivo		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Dextrometorfano	Indução do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Opioides	Potencialização da depressão do SNC		Alexandre et al (2008)

	Loperamida	Desconhecido		Alexandre et al (2008)
Cucurbitaceae				
<i>Momordica charantia</i> (melão de São Caetano)	Varfarina	Inibe PAF e ação do fator X na cascata de coagulação	Formulário de Fitoterápicos	Leite et al (2016)
	Hipoglicemiantes	Aumento do efeito hipoglicemiante		Abdel-Rahman et al (2019) Nivitabishekam et al (2009)
	Doxorrubicina	Sinergismo		Kwatra et al (2013)
Ericaceae				
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (uva de urso)	Lítio	Aumento de toxicidade ao usar diurético herbal	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Cefmetazol e Oxacilina	Sinergismo		Ayaz et al (2019)
<i>Vaccinium macrocarpon</i> (cranberry)	Nifedipino	Inibição do citocromo P450	Formulário de Fitoterápicos – Primeiro suplemento	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Varfarina	Desconhecido		Stockley's Herbal Medicines Interactions
Equisetaceae				
<i>Equisetum arvense</i> (cavalinha)	Lítio	Aumento de toxicidade ao usar diurético herbal	Memento Fitoterápico	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antirretrovirais	Indução do citocromo		Cordova et al (2017)

		P450 ou aumento da excreção renal		
Fabaceae				
<i>Glycine max</i> (soja)	Cafeína	Indução do citocromo P450	Memento Fitoterápico	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Levotiroxina	Inibição da tireoide peroxidase		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	IMAOs	Potenciação do efeito pressor da tiramina		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Varfarina	Contém vitamina K		Stockley's Herbal Medicines Interactions
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (alcaçuz)	Antihipertensivos	Antagonismo	Farmacopeia brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Corticosteroides	Efeito aditivo		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Glicosídeos digitálicos	Desconhecido		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Compostos de ferro	Desconhecido		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Laxativos	Hipocalemia aditiva		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Varfarina	Ativação do receptor PXR		Stockley's Herbal Medicines Interactions

	Diuréticos depletors de potássio	Hipocalemia aditiva		Coxeter et al (2004)
	Contraceptivos orais	Antagonismo dos receptores de estrogênio		Coxeter et al (2004)
	Hipoglicemiantes	Hipocalemia aumenta intolerância a glicose		Coxeter et al (2004)
	IMAO	Possui atividade inibidora da MAO		Coxeter et al (2004)
<i>Senna alexandrina</i> (sene)	Corticosteroides	Perda de potássio aditiva	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Glicosídeos digitálicos	Interferência com a ação da P-glicoproteína		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Diuréticos depletors de potássio	Interferência com proteínas de transporte		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Cetoprofeno	Aumento da permeabilidade		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Quinidina	Redução dos níveis plasmáticos		Stockley's Herbal Medicines Interactions
<i>Trifolium pratense</i> (trevo vermelho)	Anticoagulantes	Efeito aditivo Inibição de CYP450	Memento Fitoterápico	Stockley's Herbal Medicines Interactions Leite et al (2016)
Flacourtiaceae				
<i>Salix alba</i>	AINEs	Efeitos antiplaquetários	Farmacopeia	Stockley's Herbal

(salgueiro)	aditivos	Brasileira – 6ª edição	Medicines Interactions	
Ginkgoaceae				
<i>Ginkgo biloba</i> (ginkgo)	Aminoglicosídeos	Desconhecido	Memento Fitoterápico	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antiepiléticos	Indução enzimática		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antiplaquetários	Efeitos aditivos		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Benzodiazepínicos	Interação com o receptor de GABA		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Bloqueadores dos canais de cálcio	Inibição do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Ciclosporina	Efeitos sobre citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Digoxina	Inibição da P-glicoproteína		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Haloperidol	Interferência na neurotransmissão de dopamina		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	AINES	Efeito antiplaquetário aditivo		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Fenobarbital	Indução do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions

Propranolol	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Inibidores de protease	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Inibidores da bomba de prótons	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Risperidona	Desconhecido	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Teofilina	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Tolbutamida	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Trazodona	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Varfarina	Efeito aditivo	Stockley's Herbal Medicines Interactions Leite et al (2016) Oga et al (2016)
Talinolol	Inibição da P-glicoproteína	Hussain et al (2015)
Fluoxetina	Inibição da P-glicoproteína	Hussain et al (2015)
Venlafaxina	Inibição da P-glicoproteína	Hussain et al (2015)
Donepezil	Efeito aditivo	WILSON e MAULIK

				(2018)
	Losartana	Inibição do citocromo P450		Dong et al (2018)
	Efavirenz	Indução do citocromo P450		Awortwe et al (2018)
	Fexofenadina	Inibição de P-glicoproteína		Meng e Liu (2014)
Hippocastanaceae				
<i>Aesculus hippocastanum</i> (castanha da Índia)	Digoxina	Ação sobre P-glicoproteína	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Varfarina	Inibição do citocromo P450		Mouly et al (2017)
Hypericaceae				
<i>Hypericum perforatum</i> (erva de São João)	Ácido 5-aminolevulínico	Reação de fotossensibilidade severa	Memento Fitoterápico	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Anestésicos gerais	Indução enzimática ou dessensibilização adrenérgica		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antidiabéticos	Indução do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antiepiléticos	Indução do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions

Benzodiazepínicos	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Bupropiona	Efeitos serotoninérgicos aditivos	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Buspirona	Efeitos aditivos	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Cafeína	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Bloqueadores dos canais de cálcio	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Clorzoxazona	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Ciclosporina	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Digoxina	Aumenta a atividade da P-glicoproteína	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Eplerenona	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Etoposídeo	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Fexofenadina	Efeitos na P-glicoproteína	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Contraceptivos hormonais	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions

Imatinibe	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Irinotecano	Indução do citocromo P450 e P-glicoproteína	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Ivabradina	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Lítio	Desconhecido	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Loperamida	Desconhecido	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Metilfenidato	Desconhecido	Stockley's Herbal Medicines Interactions
INNTR	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Opioides	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Procainamida	Desconhecido	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Inibidores da protease	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Inibidores da bomba de prótons	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
IRSN	Efeitos serotoninérgicos aditivos	Stockley's Herbal Medicines Interactions

ISRS	Efeitos serotoninérgicos aditivos	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Estatinas	Indução do citocromo P450/ efeito sobre a P-glicoproteína	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Tacrolimus	Indução do citocromo P450/ efeito sobre a P-glicoproteína	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Talinolol	Indução da P-glicoproteína	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Teofilina	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Tibolona	Desconhecido	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Antidepressivos tricíclicos	Indução do citocromo P450/ efeito sobre a P-glicoproteína	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Triptanos	Efeitos serotoninérgico aditivo	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Voriconazol	Indução do citocromo P450 e P-glicoproteína	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Varfarina	Indução do citocromo P450	Stockley's Herbal Medicines Interactions
Metadona	Indução do citocromo	WILSON e MAULIK

		P450		(2018)
	Clozapina	Indução do citocromo P450 e P-glicoproteína		Van Strater e Bogers (2012)
	Zolpidem	Indução do citocromo P450		Hojo et al (2011)
	Finasterida	Indução do citocromo P450		Lundahl et al (2009)
	Eritromicina	Indução do citocromo P450		ZHOU e LAI (2008)
Lamiaceae				
<i>Leonurus cardiaca</i> (agripalma)	Varfarina	Inibe agregação plaquetária	Formulário de Fitoterápicos – Primeiro suplemento	Leite et al (2016)
<i>Mentha x piperita</i> (hortelã pimenta)	Antiácidos	Comprometimento do revestimento gástrico	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Cafeína	Atraso na absorção		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Bloqueadores dos canais de cálcio	Inibição do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Ciclosporina	Inibição da P-glicoproteína ou do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Glicosídeos digitálicos	Efeito aditivo		Stockley's Herbal

Medicines Interactions
Stockley's Herbal
Medicines Interactions
Van Vuuren et al (2009)

Samojlik et al (2012)

Samojlik et al (2012)

Tullio et al (2019)
Beltrán-Villalobos et al
(2017)

Van Vuuren et al (2009)

Raskovic et al (2015)

Raskovic et al (2015)

Jarrar et al (2010)

Stefanovic et al (2012)

Stefanovic et al (2012)

Silva et al (2019)

Compostos de ferro Formação de complexos

Ciprofloxacino e Anfotericina B Sinergismo

Codeína Inibição do citocromo P450

Midazolam Inibição do citocromo P450

Antifúngicos Sinergismo

Cetorolaco Sinergismo

Farmacopeia Brasileira - 6ª edição

Ciprofloxacino e Anfotericina B Antagonismo

Codeína Efeito aditivo ou indução do citocromo P450

Paracetamol Efeito aditivo ou indução do citocromo P450

Cefuroxima Sinergismo

Amoxicilina Efeito sinérgico

Formulário de Fitoterápicos

Cloranfenicol Efeito sinérgico

Ampicilina Efeito sinérgico

Rosmarinus officinalis
(alecrim)

Salvia officinalis
(sálvia)

<i>Thymus vulgaris</i> (tomilho)	Aminoglicosídeos	Efeito sinérgico	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Silva et al (2019)
	Tetraciclina	Efeito sinérgico		Silva et al (2019)
	Ciprofloxacino	Sinergismo		Van Vuuren et al (2009)
	Anfotericina B	Antagonismo		Van Vuuren et al (2009)
<i>Vitex agnus-castus</i> (agnocasto)	Antifúngicos	Sinergismo	Formulário de Fitoterápicos – Primeiro suplemento	Jafri e Ahmad (2019); Scalas et al (2018)
	Cefotaxima	Sinergismo		Benameur et al (2019)
	Agonistas e antagonistas da dopamina	Efeitos aditivos		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Estrogênios ou antagonistas de estrogênios	Competição pelo receptor de estrogênio		Stockley's Herbal Medicines Interactions
<i>Lavandula angustifolia</i> (lavanda)	Opioides	Efeito aditivo	Formulário de Fitoterápicos - Primeiro suplemento	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antimicrobianos	Sinergismo		De Rapper et al (2016)
	Lauraceae			
<i>Cinnamomum</i> sp. (canela)	Antidiabéticos	Desconhecido	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Varfarina	Inibição de PAF		Leite et al (2016)

	Antimicrobianos Pioglitazona	Sinergismo Inibição do citocromo P450		El Atki et al (2019) Mamindla et al (2017)
Loganiaceae				
<i>Strychnos nux-vomica</i> (noz vômica)	Compostos de ferro	Quelação do ferro	Farmacopeia Brasileira - 6ª edição	Tripathi e Chaurasia (1996)
Malvaceae				
<i>Cola nitida</i> (noz de cola)	Antihipertensivos	Possível antagonismo	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Halofantrina	Formação de complexos		Stockley's Herbal Medicines Interactions
<i>Theobroma cacao</i> (cacau)	Anticoagulantes e antiplaquetários	Efeitos aditivos	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antihipertensivos	Possível efeito aditivo		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Compostos de ferro	Formação de complexo		Stockley's Herbal Medicines Interactions
Monimiaceae				
<i>Peumus boldus</i> (boldo)	Varfarina	Contém cumarinas	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Leite et al (2016)
	Tacrolimus	Redução dos níveis séricos		Carbajal et al (2014)
Myrtaceae				

<i>Syzygium aromaticum</i> (cravo da Índia)	Cetorolaco	Sinergismo	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Beltrán-Villalobos et al (2017)
	Cefoxitina	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Ciprofloxacino	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Gentamicina	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
<i>Eucalyptus globulus</i> (eucalipto comum)	Diazepam	Inibição do efeito depressor	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Quilez et al (2012)
<i>Melaleuca alternifolia</i> (melaleuca)	Tobramicina	Sinergismo	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	D'Arrigo et al (2010)
	Clotrimazol	Sinergismo		Bohmova et al (2019)
<i>Psidium guajava</i> (goiaba)	Ciprofloxacino	Antagonismo	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Ushimaru et al (2012)
	Gentamicina	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Sulfametoxazol e trimetoprim	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
Passifloraceae				
<i>Passiflora incarnata</i> (maracujá)	Anfetaminas	Efeito antagonista	Memento Fitoterápico	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Fenobarbital	Efeito aditivo		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Lorazepam	Efeito aditivo		Carrasco et al (2019)
Pedaliaceae				

<i>Harpagophytum procumbens</i> (garra do diabo)	Antihipertensivos	Desconhecido	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antiplaquetários e AINES	Efeito antiplaquetário aditivo		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Varfarina	Inibição do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
Piperaceae				
<i>Piper methysticum</i> (kava kava)	Varfarina	Inibe agregação plaquetária	Memento Fitoterápico	Leite et al (2016)
	Levodopa	Efeito antagonista		Anke e Ramzan (2004)
	Anticonvulsivantes	Efeito aditivo		Anke e Ramzan (2004)
	IMAOs	Efeito aditivo		Anke e Ramzan (2004)
	Nevirapina	Inibição do citocromo P450		Fasinu et al (2016)
	Clorzoxazona	Inibição do citocromo P450		Meng e Liu (2014)
	Depressores do SNC	Sinergismo		Posadzki et al (2013)
Agonistas e antagonistas da dopamina	Antagonismo		Posadzki et al (2013)	
Plantaginaceae				
<i>Plantago ovata</i>	Varfarina	Redução da absorção	Farmacopeia	Leite et al (2016)

(plantago)	Lítio Levodopa	Redução da ionização Modificação no esvaziamento gástrico	Brasileira – 6ª edição	Fugh-Berman (2000) Garcia et al (2005)
Poaceae				
<i>Cymbopogon citratus</i> (capim santo)	Polimixina	Sinergismo	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Ushimaru et al (2012)
	Amoxicilina e ácido clavulânico	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Cefalotina	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Ciprofloxacino	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Gentamicina	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Sulfametoxazol e trimetoprim	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
Polygonaceae				
<i>Rheum palmatum</i> (ruibarbo)	Ciclosporina	Indução do citocromo P450 e P-glicoproteína	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Yu et al (2016)
	Fenitoína	Indução da P- glicoproteína		Chi et al (2013)
	Metotrexato	Inibição da excreção mediada por MRP 2		Shia et al (2013)
	Saxagliptina	Indução do citocromo		Gao et al (2013)

P450				
Punicaceae				
<i>Punica granatum</i> (romã)	Varfarina	Inibe citocromo P450	Formulário de Fitoterápicos	Leite et al (2016)
	Ciclosporina	Inibição do citocromo P450		Ali et al (2018)
	Sildenafil	Inibição do citocromo P450		Mallah et al (2016)
	Antimicrobianos	Sinergismo		Da Silva et al (2019)
	Midazolam	Inibição do citocromo P450		Abdlekawy et al (2017)
	Metformina	Redução da absorção		Awad et al (2016)
Ranunculaceae				
<i>Hydrastis canadensis</i> (hidraste)	Benzodiazepínicos	Inibição do citocromo P450	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Diclofenaco	Inibição do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Digoxina	Ação sobre P-glicoproteína		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Paclitaxel	Inibição do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Tolbutamida	Desconhecido		Stockley's Herbal Medicines Interactions

<i>Actaea racemosa</i> (erva de são Cristovão)	Debrisoquina	Inibição do citocromo P450		Hao et al (2011)
	Antineoplásicos	Desconhecido	Memento Fitoterápico	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Estrogênios e antagonistas de estrogênios	Efeitos aditivos		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Tamoxifeno	Inibição do citocromo P450		Li et al (2011)
Rhamnaceae				
<i>Rhamnus purshiana</i> (cáscara sagrada)	Digoxina	Aumento de toxicidade devido a hipocalcemia		Barbero et al (2018)
	Diuréticos e Corticosteroides	Hipocalcemia aditiva		Barbero et al (2018)
	Antiarrítmicos	Aumento do risco de arritmias		Barbero et al (2018)
Rosaceae				
<i>Crataegus sp.</i> (cratego)	Antihipertensivos	Efeito aditivo	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Digoxina	Efeito sobre P-glicoproteína ou efeitos aditivos		Stockley's Herbal Medicines Interactions
Rubiaceae				

<i>Uncaria tomentosa</i> (unha de gato)	Antihipertensivos	Efeito aditivo	Memento Fitoterápico	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Antiplaquetários	Efeito aditivo		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Inibidores da protease	Inibição do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Diazepam	Inibição do citocromo P450		Quilez et al (2012)
	Fluconazol Terbinafina	Sinergismo Sinergismo		Moraes et al (2017) Moraes et al (2017)
Rutaceae				
<i>Citrus aurantium</i> (laranja azeda)	Ciclosporina	Ação sobre a P-glicoproteína	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Dextrometorfano	Inibição da P-glicoproteína		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Felodipino	Inibição do citocromo P450		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Amiodarona	Aumento da motilidade gastrintestinal		Rodrigues et al (2013)
Sapindaceae				
<i>Paullinia cupana</i> (guaraná)	Lamotrigina	Redução da absorção	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Ventura et al (2018)
	Amiodarona	Redução da		Rodrigues et al (2012)

	Antineoplásicos	biodisponibilidade Sinergismo		Hertz et al (2015)
Xanthorrhoeaceae				
<i>Aloe</i> spp.	Corticosteroides	Perda de potássio aditiva	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Glicosídeos digitálicos	Interação farmacodinâmica		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Diuréticos depletos de potássio	Perda de potássio aditiva		Stockley's Herbal Medicines Interactions
<i>Aloe vera</i> (babosa)	Antidiabéticos	Desconhecido	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Sevoflurano	Efeitos aditivos		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Vitaminas	Atraso e aumento da absorção		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Varfarina	Contém antraquinonas que reduzem o efeito da varfarina		Leite et al (2016)
	Ciclosporina	Indução de P-glicoproteína e citocromo P450		Yang et al (2017)
Zingiberaceae				
<i>Curcuma longa</i>	Varfarina	Inibidor de PAF	Farmacopeia	Leite et al (2016)

(açafão da terra)

Brasileira – 6ª edição

	Benzodiazepínicos	Inibição do citocromo P450		WILSON e MAULIK (2018)
	Paclitaxel	Inibição do citocromo P450		Costa et al (2018)
	Everolimus	Indução do citocromo P450		Cheng et al (2018)
	Dextrometorfano	Inibição do citocromo P450		Al-Jenoobi et al (2015)
<i>Zingiber officinale</i> (gingibre)	Anticoagulantes	Redução da agregação plaquetária	Farmacopeia Brasileira – 6ª edição	Stockley's Herbal Medicines Interactions Heck et al (2000)
	Nifedipino	Efeito sinérgico		Stockley's Herbal Medicines Interactions
	Gentamicina	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Polimixina	Antagonismo		Ushimaru et al (2012)
	Cloranfenicol	Sinergismo		Zago et al (2019)
	Cefalotina	Sinergismo		Zago et al (2019)
	Tetraciclina	Sinergismo		Zago et al (2019)
	Ciprofloxacino	Sinergismo		Zago et al (2019)
	Metformina e Insulina	Efeito aditivo		McLay et al (2017)
	Ácido acetilsalicílico	Inibe tromboxano		McLay et al (2017)

Tacrolimus	sintetase Alteração no citocromo P450 e P-glicoproteína	Egashira et al (2012)
------------	---	-----------------------