

Interações medicamentosas entre fitoterápicos padronizados pelo Sistema Único de Saúde e medicamentos convencionais

Drug interaction between standardized herbal medicines by the Unified Health System and conventional medicines

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2022.1138>

Rubio, Karina Taciana Santos^{1,2}; Nascimento, Maria Alice Pereira do¹; Martucci, Maria Elvira Poleti^{1,2*}.

¹Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, Rua Três, 306-328, CEP 35400-000, Ouro Preto, MG, Brasil.

²Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Programa de Pós-graduação em Engenharia Ambiental – ProAmb, Bauxita, CEP 35400-000, Ouro Preto, MG, Brasil.

*Correspondência: maria.martucci@ufop.edu.br.

Resumo

As plantas medicinais e os fitoterápicos são alternativas para o tratamento de diversas doenças. O Sistema Único de Saúde (SUS) possui 12 fitoterápicos padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME): alcachofra, aroeira, babosa, cáscara-sagrada, espinheira-santa, garra-do-diabo, guaco, hortelã, isoflavona-de-soja, plantago, salgueiro e unha-de-gato. O objetivo deste trabalho foi avaliar os eventos adversos destes fitoterápicos e as possíveis interações medicamentosas resultantes do seu uso concomitante com medicamentos convencionais. O trabalho foi realizado por meio de uma revisão narrativa da literatura no período entre 1995 e 2020. As plantas medicinais e/ou os medicamentos fitoterápicos são constituídos de compostos químicos, que em sua maioria são responsáveis pelas suas variadas ações farmacológicas. A composição química complexa aumenta a possibilidade de interações quando medicamentos convencionais são utilizados concomitantemente. As interações podem ser benéficas ou desfavoráveis, podendo potencializar o efeito de fármacos, reduzir a eficácia, resultar em reações adversas ou não alterar o efeito esperado do fármaco. Ressaltou-se a importância de considerar os fitoterápicos/plantas medicinais com a mesma importância que os medicamentos sintéticos, baseando a conduta clínica em evidências científicas confiáveis, reconhecendo sua eficácia, mas também seus efeitos adversos e a possibilidade de interações medicamentosas tornando, assim, seu uso mais seguro e eficaz.

Palavras-chave: Fitoterápicos. Fitoterapia. Eventos adversos. Interações medicamentosas. Plantas medicinais. Sistema Único de Saúde.

Abstract

Medicinal plants and phytotherapics are considered an alternative for the treatment of several diseases. The SUS has 12 phytotherapics standardized in the RENAME: artichoke, mastic, aloe vera, holy cashew, espinheira-santa, devil's claw, guaco, mint, soy isoflavone, plantago, willow and unha-de-gato. The aim of this work was to evaluate the adverse events of these phytotherapics and the possible drug interactions resulting from the use of conventional medicines concomitant with the use of these phytotherapics. The work was carried out through a review of the databases between 1995 and 2020. Medicinal plants and phytotherapics are constituted of chemical compounds, which are mostly responsible for their pharmacological actions. The complexity of these substances increases the possibility of interactions occurring when conventional drugs are used concomitantly. The interactions can be beneficial or unfavorable, since they can increase drug's effect, reduce its effectiveness, result in adverse reactions or not cause changes in the expected effect of the drug. This work emphasizes the importance of considering herbal medicines and phytotherapics with the same importance as synthetic medicines, basing clinical conduct on reliable scientific evidence, recognizing its effectiveness, but also its adverse effects and the possibility of drug interactions making, thus, its use safer and more efficient.

Keywords: Phytotherapics. Phytotherapy. Adverse events. Drug interactions. Medicinal plants. Sistema Único de Saúde.

Introdução

A utilização de plantas medicinais, muitas vezes, é o único método de tratamento de doenças para diversas comunidades^[1]. Nas décadas de 1940 e 1950, ocorreu um aumento na produção de fármacos sintéticos^[2], mas nos anos 80, foi constatado que estes permaneciam incapazes de tratar diversas doenças e poucos venciam todas as etapas de ensaio clínico, ressurgindo o interesse pelas plantas medicinais^[3]. Tal cenário, associado à etnofarmacologia e a ferramentas analíticas e computacionais, propiciou a descoberta de novos fármacos naturais^[3,4].

Somado a isso, o Ministério da Saúde criou o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais (PPPM) da Central de Medicamentos (CEME), para avaliar a ação terapêutica de 55 plantas medicinais e, em 1988, foi regulamentada a Fitoterapia nos serviços de saúde^[5]. Com o fim da CEME, foi criada a Política Nacional de Medicamentos^[6,7] e, em 2006, foi implantada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC)^[8].

Posteriormente, foi instituída a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF)^[9,10], com o intuito de garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos^[11]. Outro marco importante, foi a publicação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS)^[12] com a finalidade de orientar pesquisas voltadas à produção de fitoterápicos^[13] e, em 2010, foi instituído o Programa Farmácia Viva, com a atribuição de cultivar, colher, processar, bem como manipular e dispensar plantas medicinais e fitoterápicos^[14].

Atualmente, são padronizados 12 fitoterápicos no SUS: alcachofra, aroeira, babosa, cáscara-sagrada, espinheira-santa, garra-do-diabo, guaco, hortelã, isoflavona-de-soja, plantago, salgueiro e unha-de-

gato^[15,16]. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os eventos adversos destes fitoterápicos e as possíveis interações medicamentosas resultantes do uso concomitante com medicamentos convencionais.

A PNPMF e a PNPIC foram importantes para o estabelecimento da fitoterapia no Brasil. Entretanto, ainda existem dificuldades em relação à utilização dessa terapia^[17], como a falta de qualificação e capacitação dos profissionais da saúde^[18].

Estudos realizados no Rio Grande do Sul mostraram que pouquíssimos profissionais de saúde prescrevem fitoterápicos^[19] e a maioria desconhece a existência de interações medicamentosas e eventos adversos^[20]. Gadelha^[21] e Mattos^[22] mostraram que em Sousa (PB) e em Blumenau (SC), respectivamente, a maioria dos profissionais não tem conhecimento suficiente para orientação e/ou prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos e desconhecem a oferta de fitoterápicos na RENAME.

Além disso, a avaliação da fitoterapia na atenção primária mostrou que os profissionais de saúde, que passam por capacitação na área, são capazes de orientar os pacientes, evitando práticas inadequadas^[23]. Assim, é evidente a necessidade de capacitação dos profissionais de saúde sobre o uso de plantas medicinais e fitoterápicos^[18,19] e os possíveis eventos adversos e interações medicamentosas^[20].

Metodologia

O trabalho foi realizado por meio de uma revisão narrativa da literatura, no período de 1995 a 2020. A busca dos dados foi realizada nas bases de dados SciElo, PubMed e sites do Ministério da Saúde, a partir das seguintes palavras-chave: nome científico da planta *versus* toxicidade; interação medicamentosa, além de *herb or medicinal plants and drugs interactions*.

Fitoterápicos padronizados no Sistema Único de Saúde

Alcachofra (*Cynara scolymus* L.)

A alcachofra possui em sua composição, principalmente, flavonoides e ácidos clorogênicos, responsáveis por seus efeitos antioxidantes, inibição da síntese de colesterol e redução da oxidação da lipoproteína de baixa densidade^[24]. A alcachofra está padronizada no SUS nas formas de comprimido, solução oral e tintura, nas concentrações de 24 a 48 mg de derivados de ácido cafeoilquínico^[25].

A cinarina (ácido 1,3-di-O-cafeoilquínico) é o principal componente ativo e possui ação colagoga e colerética, responsáveis pelo efeito hepatoprotetor^[24,26], enquanto que a cinaropicrina (lactona sesquiterpênica) apresenta propriedades anti-hiperlipidêmica, antitumoral, anti-inflamatória, antioxidante e antibacteriana^[27].

Os flavonoides da planta inibem a xantina oxidase, similarmente à colchicina. Assim, o uso concomitante de colchicina e de alcachofra resulta em aumento da toxicidade deste fármaco. Além disso, quando usada com o anlodipino foram relatados diarreia, azia, vômitos e alergias, uma vez que a alcachofra inibe a enzima CYP3A4, responsável pelo metabolismo do anlodipino, aumentando a concentração deste fármaco^[28].

De acordo com Nicoletti^[29], a diurese provocada pela alcachofra pode ser prejudicial quando associada à administração de diuréticos de alça e tiazídicos, pois esses podem resultar em hipocalcemia. Pode ocorrer também redução do volume sanguíneo, resultando em hipotensão.

Para avaliar a teratogenicidade do extrato aquoso de folhas de alcachofra, foram administradas doses de até 4 g/kg em ratas Wistar prenhas. Apesar de diminuir o peso e o tamanho fetal, o extrato não causou malformações fetais^[30]. Para Queiroz *et al.* ^[31], a alcachofra é contraindicada durante a amamentação, devido à excreção da cinaropicrina no leite.

Em relação à atividade mutagênica e genotóxica *in vivo*, Zan *et al.* ^[32] demonstraram que o extrato aquoso de alcachofra possui baixo potencial genotóxico. No entanto, foi observada alteração na medula óssea no grupo tratado com 2000 mg/kg, indicando que o chá de alcachofra deve ser consumido com moderação.

Foram observadas reações alérgicas, rinite e asma brônquica após a administração tópica e nasal da alcachofra em 2 pacientes^[33]. Apesar disso, o estudo de Englisch^[34] indica que o extrato aquoso apresentou boa tolerabilidade, baixa ocorrência de efeitos colaterais, e efeito hipocolesterolemizante.

Aroeira (*Schinus terebinthifolia* Raddi)

A aroeira^[35] possui taninos e saponinas, responsáveis pelas atividades anti-inflamatória, antibacteriana e antifúngica da planta^[36]. A aroeira está padronizada no SUS nas formas de gel e óvulo vaginal, ambas com 1,932 mg de ácido gálico, sendo indicada no tratamento de cervicites, vaginites e cérvico-vaginites^[25].

Na avaliação da mutagenicidade, foram observadas lesões no DNA de bactérias^[36,37], possivelmente associadas à formação de radicais livres. Lima *et al.* ^[38] estudaram a toxicidade oral aguda e subaguda do extrato etanólico em ratos Wistar e não detectaram sinais de toxicidade ou mortes. Carlini *et al.* ^[39] observaram ação protetora gástrica com doses orais de 50 mg/Kg de extrato. Os mesmos autores observaram malformações após administração oral e contraindicam o uso em gestantes.

Em relação ao gel vaginal, o mesmo pode ser usado em mulheres^[40] e a principal reação adversa é desconforto local^[41].

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

A babosa possui mucilagem^[42], a qual é composta por polissacarídeos e compostos fenólicos^[43]. Os polissacarídeos aumentam a síntese de colágeno e aceleram a regeneração tecidual, portanto, a babosa é indicada no tratamento de queimaduras de 1º e 2º graus^[44] e no tratamento de *Psoríase vulgaris*^[25].

As reações adversas decorrentes do uso tópico da babosa são dermatite de contato, hipersensibilidade e queimação local^[45]. Além disso, nas folhas também é encontrado o látex, rico em antraquinonas, que possuem propriedades laxativa^[46], analgésica, antibacteriana e antiviral^[44]. No SUS, a babosa é padronizada nas formas de creme e gel, contendo 10-70% do gel fresco^[25].

Em relação à toxicidade, o teste agudo em galinhas, utilizando extrato hidroalcolólico, matou 20% dos animais na dose de 2.560 mg/Kg, enquanto que no teste de toxicidade subcrônica não foram observadas anormalidades ou mortes com doses diárias de até 640 mg/Kg. Assim, o extrato pode ser considerado

seguro^[47], porém, há relatos de hepatite aguda^[48-50] e diminuição da concentração plasmática de hormônios tireoidianos (T₃ e T₄)^[51].

Em relação às interações medicamentosas, Lee^[52] relatou a interação com o anestésico sevoflurano, com potencialização dos efeitos antiplaquetários resultando em sangramento; e Hervás-García *et al.*^[53] denotaram hepatotoxicidade causada pelo uso concomitante com interferon beta.

A atividade mutagênica do extrato de folhas de babosa foi avaliada por meio do ensaio em *Allium cepa* e na dose de 400 mL/L que resultou em mutagenicidade^[54]. Em estudo crônico, com administração oral em ratos, foram observadas neoplasias intestinais, relacionadas às antraquinonas^[55]. Também podem ocorrer alterações na morfologia do reto e cólon, fissuras anais e prolapsos hemorroidais^[56].

Por fim, as antraquinonas estimulam o intestino grosso, o que pode refletir na musculatura uterina induzindo ao aborto, portanto, a babosa é contraindicada para gestantes^[57].

Cáscara-sagrada (*Rhamnuspurshiana* DC.)

A cáscara-sagrada possui antraquinonas e substâncias fenólicas^[58]. As antraquinonas conferem ação colagoga e hipocolesterolemia e estimulam o peristaltismo^[59]. No SUS, está padronizada nas formas de cápsula e tintura com 20 a 30 mg de derivados hidroxiantracênicos expressos em cascarosídeos^[25].

Os cascarosídeos inibem a reabsorção de eletrólitos e água no cólon por meio de irritação local, induzindo ao peristaltismo. Assim, a cáscara-sagrada pode interferir na biodisponibilidade de fármacos absorvidos no intestino^[60], como anticonvulsivantes^[61], além de causar redução acentuada de potássio sérico, principalmente quando utilizada com diuréticos tiazídicos^[62].

O consumo da cáscara-sagrada nas doses recomendadas e por período curto de tempo é seguro, entretanto, o uso crônico pode causar desconforto gastrointestinal, câimbras e uma patologia chamada Melanose coli, caracterizada por lesões pigmentadas no cólon^[63]. Além disso, o uso contínuo é considerado fator de risco para câncer colorretal, uma vez que as antraquinonas podem interferir na atividade da topoisomerase II, intercalar com as bases do DNA e servir como substrato para a glicoproteína P^[64].

Outros efeitos adversos relatados são icterícia, alterações bioquímicas, danos hepatocelulares, desenvolvimento de hepatite colestática, associados à ingestão da planta, e asma e rinite, associadas à manipulação da mesma^[65-67].

A cáscara-sagrada é contraindicada para portadores de doenças crônicas intestinais, apendicite, sangramento retal e colite ulcerativa devido às propriedades laxantes^[59]. Também não é recomendada para pacientes com doença renal, pois as antraquinonas podem promover um desequilíbrio eletrolítico^[68]. As antraquinonas também podem estimular a musculatura uterina e são excretadas no leite materno, portanto a cáscara-sagrada é contraindicada para grávidas e lactantes^[69].

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

A espinheira-santa é composta por triterpenos, flavonoides, taninos, óleos essenciais e alcaloides^[70] e possui atividade antiulcerogênica^[71], sendo indicada no tratamento de úlcera e gastrite^[72]. No SUS, está padronizada nas formas de cápsula, tintura, emulsão e suspensão oral^[25].

Os taninos formam complexos com proteínas plasmáticas aumentando a biodisponibilidade de fármacos inibidores de proteases, o que pode potencializar os efeitos colaterais^[73]. Ademais, em estudo clínico foram relatados os seguintes efeitos adversos associados ao uso da espinheira-santa: poliúria, cefaleia, sonolência, náusea, tremor nas mãos, cistite, dor nas articulações das mãos e xerostomia^[74].

Na avaliação do efeito na espermatogênese de camundongos, foram observadas células germinativas imaturas, núcleos picnóticos e túbulos seminíferos vacuolizados, porém a espermatogênese não foi prejudicada. Além disso, o extrato etanólico na dose de 800 mg/Kg/dia durante 30 dias, reduziu o peso dos animais^[75].

Em ratas prenhas, a atividade estrogênica do extrato hidroalcoólico dificultou a aderência do embrião na parede uterina, resultando em perda embrionária. Entretanto, o extrato administrado durante ou após o período de implantação não induziu à malformação e morte fetal^[76]. Ainda, estudos recentes demonstraram que administração do extrato não provoca alteração na parede uterina, perda embrionária ou efeitos teratogênicos^[74,77].

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

A garra-do-diabo tem como substância majoritária o harpagosídeo, monoterpene iridoide glicosilado^[78], responsável pela ação anti-inflamatória da planta, uma vez que o mesmo é capaz de inibir a ciclooxigenase (COX) e a lipoxigenase (LOX), liberar citocinas e produzir óxido nítrico^[79]. Portanto, a garra-do-diabo é indicada como coadjuvante no tratamento de osteoartrite e gota^[29], e, no SUS, está padronizada nas formas de comprimido, cápsula e comprimido de liberação prolongada, contendo de 30 - 100 mg de harpagosídeo ou 45 - 150 mg de iridoides totais expressos^[25].

A garra-do-diabo apresenta também atividade anticoagulante e, portanto, potencializa o efeito de anticoagulantes, como a varfarina e o ácido acetilsalicílico, aumentando o risco de hemorragias^[80].

Em relação aos efeitos adversos, podem ocorrer alterações gastrintestinais, cefaleia, vertigem, erupções na pele e urticária^[81]. Além disso, há relato de hipertensão arterial associado ao uso de garra-do-diabo, devido à redução da vasodilatação, da diminuição da excreção de sódio e aumento da produção de prostaglandinas vasoconstritoras^[82].

O estudo *in vitro* sobre o efeito de extratos da planta e de harpagosídeo no transportador ABCB1/ P-glicoproteína, mostrou interação com esse transportador, mas não relacionada ao teor de harpagosídeo^[83]. Já o ensaio de toxicidade do extrato aquoso, realizado em ratos, mostrou aumento dos níveis de potássio, fósforo e sódio^[81].

Adicionalmente, foi avaliada a capacidade de inibição das enzimas CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 de dez preparações comerciais à base de garra-do-diabo, bem como das substâncias harpagosídeo e harpagida. Dentre as preparações avaliadas, 5 inibiram a CYP3A4 e outras 5 ativaram, enquanto que harpagosídeo e harpagida isoladamente não inibiram a CYP3A4. Portanto, as interações entre garra-do-diabo e medicamentos convencionais por meio de alteração do sistema enzimático P450 é irrelevante^[84,85].

A garra-do-diabo não é recomendada para pacientes com úlceras gástricas e duodenais, uma vez que estimula a secreção de ácido gástrico^[86], e também não é recomendada para portadores de cálculos

biliares, pois a ação colerética aumenta o risco de formação desses cálculos^[87]. Além disso, o extrato aquoso é uterotônico, portanto é contra indicado durante a gravidez^[88].

Guaco (*Mikania glomerata* Spreng.)

O guaco é composto por cumarinas, terpenos, taninos, flavonoides e saponinas^[89]. Pelo fato de atuar como broncodilatador, antitussígeno e expectorante, é indicado para auxiliar no tratamento de tosse persistentes e com expectoração^[29]. No SUS, está padronizado nas formas de tintura, xarope e solução oral, contendo de 0,5-5 mg de cumarina^[25].

O guaco, quando utilizado em doses acima da recomendada ou por período prolongado, pode provocar aumento da frequência cardíaca, vômitos e diarreia. Além disso, a cumarina possui ação anticoagulante agindo como antagonista da vitamina K, responsável pela ativação dos fatores de coagulação^[90]. Similarmente, o guaco potencializa a ação de anticoagulantes orais que também agem como antagonistas da vitamina K, aumentando o risco de hemorragias^[91]. Além disso, o guaco interage sinergicamente com alguns antibióticos^[92] e potencializa a pancitopenia causada por antirretrovirais^[73].

Em relação aos efeitos nos órgãos reprodutivos, a administração - por via oral de 3,3 g/Kg do extrato hidroalcolico das folhas - durante 52 dias a ratos Wistar adultos, não alterou espermatogênese e os níveis séricos de testosterona^[93]. Em outro estudo, a mesma dose foi administrada durante 90 dias a ratos Wistar imaturos sexualmente e não foram detectadas alterações em nenhum órgão vital, tampouco nos sistemas reprodutivo e endócrino^[94].

A toxicidade aguda foi avaliada em camundongos tratados por via oral durante 30 dias com doses de 200 - 3000 mg/Kg de extrato etanólico das folhas de guaco, e a dose de 3000 mg/Kg foi letal a 50% dos animais. Em relação aos parâmetros bioquímicos, foram observadas alterações renais sem relevância clínica. No que diz respeito aos parâmetros hematológicos, foram observados aumento do volume corpuscular médio e da hemoglobina corpuscular média, mas tais alterações desapareceram após o término do tratamento. Assim, os resultados demonstraram que o extrato etanólico é seguro^[95].

Fulanetti *et al.*^[96] avaliaram a toxicidade do extrato aquoso em ratas Wistar - grávidas e hipertensas - tratadas por via oral com 0,2 e 0,4 g de extrato. Como a cumarina tem ação vasodilatadora, esperava-se que o extrato reduzisse a hipertensão arterial das ratas, porém isso não ocorreu. Em relação à análise macroscópica dos fetos, não foram observadas anormalidades, sugerindo que o extrato aquoso não é teratogênico. No entanto, o guaco é contraindicado a gestantes pela possibilidade de ocorrer hemorragias^[89].

Hortelã (*Mentha x piperita* L.)

A hortelã é composta por terpenoides e flavonoides^[97]. No SUS, é indicada no tratamento da síndrome do cólon irritável, cólica intestinal, flatulência e espasmos e é padronizada na forma de cápsulas, contendo de 60 - 440 mg de mentol e de 28 - 256 mg de mentona^[25].

A hortelã inibe as isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 do sistema enzimático citocromo P450^[98]. A isoforma CYP1A2 metaboliza fármacos como o paracetamol, varfarina, propranolol e clomipramina; a CYP2C9 metaboliza fármacos como o ibuprofeno, losartana, fluoxetina e fenitoína; a CYP2C19 metaboliza o omeprazol, amitriptilina, fluoxetina, diazepam e fenobarbital; a CYP2D6 metaboliza

a propafenona, timolol, haloperidol e risperidona^[99]; e a CYP3A4 metaboliza a maioria dos fármacos, tais como alprazolam, ciclosporina, diclofenaco, lidocaína, nifedipino, paclitaxel, sinvastatina, dentre outros^[100]. Com isso, as concentrações plasmáticas desses fármacos podem aumentar quando administrados concomitantemente à hortelã, resultando em potencialização dos efeitos terapêuticos e adversos^[99].

Os ensaios *in vitro* realizados com extrato e com óleo essencial de hortelã mostraram sinergismo com antimicrobianos^[92,101]. O óleo essencial também diminuiu o número de leucócitos e o nível de ácido úrico, e aumentou o número de plaquetas, e os níveis de colesterol total e triglicérides, quando administrado a ratos Wistar na dose de 100-2000 mg/Kg/dia^[102]. Outros parâmetros bioquímicos foram avaliados após a administração de chá de hortelã, durante 30 dias, na concentração de 20 g/L a ratos Wistar: ocorreu aumento nos níveis de hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante, redução nos níveis de testosterona^[103]; e redução nos níveis de ferro e ferritina^[104].

Golalipour e colaboradores^[105] observaram que a administração oral do extrato hidroalcoólico de hortelã a camundongos, nas doses de 600 e 1200 mg/Kg/dia, no início da gestação, reduziu o peso dos fetos, mas não resultou em teratogenicidade. Sendo assim, a hortelã é contraindicada em pacientes com anemia ferropriva, gestantes e crianças^[104,105].

Em relação aos efeitos adversos, podem ocorrer alterações gastrintestinais^[106]. O uso tópico pode causar dermatite de contato^[107].

Isoflavona-de-soja (*Glycinemax* (L.) Merr.)

A isoflavona-de-soja é rica em isoflavonoides, responsáveis por sua indicação no alívio dos sintomas do climatério^[108]. No SUS, a isoflavona-de-soja está padronizada nas formas de cápsula e comprimido, contendo de 50-120 mg de isoflavona^[25].

As isoflavonas são fitoestrógenos, pois apresentam estrutura química similar ao estrógeno. Assim, com a diminuição da produção de estrógenos - observada durante o climatério - as isoflavonas são capazes de prevenir e melhorar os sintomas do climatério, osteoporose, doenças metabólicas e cardiovasculares^[109,110].

Por muito tempo, especulou-se sobre o potencial carcinogênico das isoflavonas. Atualmente, há estudos que mostram que as isoflavonas não causam proliferação das células mamárias^[111-113]; não aumentam o risco de câncer no endométrio^[114]; e ainda, diminuem a incidência de câncer de próstata^[115]. Além disso, estudos têm demonstrado o papel preventivo das isoflavonas no câncer, por meio da regulação do apoptose e da proliferação celular, inibição da angiogênese e metástase, além da ação antioxidante^[116].

Por outro lado, a ingestão de fitoestrógenos durante a gestação aumenta o risco de hipospádia^[117]. Em estudo realizado com mulheres japonesas no início da gestação, foi observado que mesmo a baixa ingestão diária (15.3 mg/dia) de fitoestrógenos, é suficiente para aumentar o risco de hipospádia^[118]. Assim, o consumo de isoflavonas deve ser evitado durante a gestação^[119].

Além disso, há estudos que mostram que produtos à base de soja induzem isoformas da CYP1, CYP2 e CYP3A, diminuindo a meia-vida e alterando a eficácia terapêutica de fármacos metabolizados por essas enzimas^[120].

De modo geral, a isoflavona-de-soja é bem tolerada, podendo causar leves alterações gastrintestinais^[121] e aumento do risco de hipotireoidismo, mas diminui a resistência à insulina e a pressão arterial^[122].

Plantago (*Plantago ovata* Forssk.)

A plantago apresenta compostos fenólicos, principalmente flavonoides; alcaloides; terpenoides e polissacarídeos^[123]. Estes últimos possuem efeito laxativo. Portanto, a plantago é indicada em casos de constipação intestinal^[124]. No SUS, está padronizada na forma de pó para dispersão oral, em sachês, contendo de 3 - 30 g^[25].

A ispaghula é uma fibra solúvel em água - obtida a partir da moagem das sementes de plantago - e composta por polissacarídeos^[125], que podem reduzir a biodisponibilidade de fármacos, como a levotiroxina^[126,127]; de fármacos que atuam no sistema nervoso central, como o lítio e a carbamazepina e de fármacos que atuam no coração, como a digoxina^[128].

Por outro lado, há fármacos que têm sua absorção aumentada em associação com plantago, como o etinilestradiol^[129] e, a levodopa^[130]. Há também associações que são benéficas, como o aumento da ação de hipoglicemiantes^[131,132]; o auxílio na redução do colesterol quando administrada com estatinas^[133]; e a redução do trânsito colônico causado pelos senosídeos e pelo orlistate^[134].

A ispaghula é considerada um alérgeno ocupacional potente^[135]. Viñas *et al.*^[136] relataram um caso de rinoconjutivite, decorrente da inalação ocupacional da plantago. Posteriormente, Collado-Chagoya *et al.*^[137] descreveram reação anafilática associada à inalação da ispaghula. Outro ponto relevante é que, se a ispaghula for ingerida sem a quantidade adequada de líquidos pode ocorrer obstrução intestinal^[124].

Salgueiro (*Salix alba* L.)

O salgueiro é composto por salicilatos, como a salicina; fenilpropanoides; flavonoides e taninos^[138]. No SUS, é indicado como analgésico e antipirético e está padronizado nas formas de comprimido, elixir e solução oral, contendo de 60-240 mg de salicina^[25].

A salicina é a substância majoritária, e a mesma é metabolizada pela flora intestinal a saligenina, que em seguida é absorvida e metabolizada a ácido salicílico no fígado^[139]. Portanto, a salicina é quimicamente relacionada ao ácido salicílico, o qual originou o ácido acetilsalicílico (aspirina[®]) por meio de uma reação de acetilação^[140]. Embora a salicina e o ácido salicílico sejam usados como analgésico e antipirético, desde o século XIX, possivelmente outras substâncias presentes no salgueiro também contribuam para os efeitos terapêuticos^[141].

Atualmente, não se sabe a toxicidade de todas as substâncias presentes no salgueiro, mas é consenso que a casca do salgueiro apresenta amplo mecanismo de ação e não causa eventos adversos graves, quando comparada com o ácido acetilsalicílico^[142,143]. No entanto, indivíduos alérgicos ao ácido acetilsalicílico devem evitar o uso de salgueiro^[141].

As reações adversas mais comuns são reações anafiláticas em indivíduos alérgicos a salicilatos^[141,144,145]. Os salicilatos também podem causar a Síndrome de Reye, portanto, não é

recomendado o uso de extrato de salgueiro por menores de 16 anos^[141], nem por lactantes, uma vez que os salicilatos são excretados no leite^[146].

Pacientes com gastrite, úlcera estomacal, asma, diabetes ou hemofilia devem evitar a utilização de extratos de salgueiro. Além disso, há aumento do risco de sangramentos quando administrados concomitantemente a anticoagulantes; diminui a ação de diuréticos e β -bloqueadores e potencializa os efeitos gástricos adversos causados pelos anti-inflamatórios não esteroidais^[141].

Dinakaran *et al.*^[147] relataram insuficiência hepática decorrente do uso associado de chá de casca de salgueiro com paracetamol. Durante a investigação, os autores constataram efeito tóxico sinérgico, pois a concentração sanguínea de paracetamol estava abaixo da dose tóxica, descartando a possibilidade da hepatotoxicidade ter sido ocasionada apenas pelo uso de paracetamol.

No que se refere à segurança de utilização do salgueiro, o extrato etanólico foi genotóxico a células de leucócitos humanos, mas, após o metabolismo hepático, não foi observada genotoxicidade. Assim, os autores sugerem a necessidade de estudos *in vivo* para avaliar a genotoxicidade^[148]. Adicionalmente, devido à escassez de estudos sobre teratogenicidade, sua utilização em gestantes não é recomendada^[146].

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

A unha-de-gato apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, anticancerígena e imunestimulantes^[149], relacionadas à presença de alcaloides, terpenos e flavonoides^[150]. Em especial, a atividade antioxidante é atribuída à elevada concentração de flavonoides que eliminam ou impedem a formação de radicais livres, por exemplo, por meio da inibição de enzimas relacionadas à inflamação^[151], e, portanto, a unha-de-gato é indicada no tratamento da artrite e da osteoartrite^[152]. No SUS, está padronizada nas formas de cápsula, comprimido e gel, contendo 0,9 mg de alcaloides^[25].

Os efeitos adversos resultantes da ingestão da unha-de-gato incluem náusea e diarreia. Além disso, um estudo *in vitro* demonstrou alteração no tamanho e no formato de eritrócitos tratados com extrato etanólico e aquoso, respectivamente^[153]. No entanto, a administração de extrato aquoso a ratos na dose de 10-80 mg/Kg durante 8 semanas ou 160 mg/Kg durante 4 semanas, não mostrou sinais de toxicidade aguda ou crônica, tampouco alterações no peso corporal ou alterações patológicas nos órgãos avaliados^[154].

De modo geral, há poucos ensaios clínicos que relatam efeitos adversos decorrentes do uso de unha-de-gato^[155]. Há relato de um único paciente, portador de lúpus eritematoso sistêmico, que desenvolveu insuficiência renal aguda associada ao uso de 4 cápsulas/dia de unha-de-gato. Como o paciente foi tratado com diversos outros fármacos, não foi possível traçar uma relação de causa-efeito, mas após o uso descontinuado das cápsulas unha-de-gato, a função renal retornou à normalidade^[156].

Em relação às interações medicamentosas, há possibilidade de inibição da enzima CYP3A4, o que pode resultar em aumento dos níveis séricos de fármacos metabolizados por essa enzima^[100,157,158]. Além disso, a administração oral durante 7 dias do extrato aquoso, na dose de 32 mg/mL, em ratos Wistar, diminuiu a captação e a biodistribuição de pertecnetato de sódio^[159].

Conclusão

As plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos são constituídos por diversas substâncias bioativas, portanto, apresentam diversos mecanismos de ação e, quando administrados com fármacos, podem resultar em interações medicamentosas.

Portanto, é imprescindível basear o uso terapêutico dos mesmos em evidências científicas, e reconhecer a eficácia e a importância no tratamento de diversas enfermidades, mas também, ter conhecimento dos eventos adversos e das interações medicamentosas existentes.

Referências

1. Linhares JFP, Hortegal EV, Rodrigues MIA, Silva PSS. Etnobotânica das principais plantas medicinais comercializadas em feiras e mercados de São Luís, Estado do Maranhão, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saúde**. 2014; 5(3): 39-46. ISSN 2176-6223. [<https://doi.org/10.5123/S2176-62232014000300005>].
2. Tomazzoni MI, Negrelle RRB, Centa ML. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. **Texto Cont Enferm**. 2006; 15(1): 115-121. ISSN 1980-265X. [<https://doi.org/10.1590/S0104-07072006000100014>].
3. Silva NCS, Vitor AM, Bessa DHS, Barros RMS. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. **UNICA Cad Acad**. 2017; 3(3): 5. ISSN 2594-9624. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/56/50>].
4. Khan RA. Natural products chemistry: the emerging trends and prospective goals. **Saudi Pharm J**. 2018; 26(5): 739-753. ISSN 1319-0164. [<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.02.015>].
5. Santos RL, Guimaraes GP, Nobre MSC, Portela AS. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Rev Bras PI Med**. 2011; 13(4): 486-491. ISSN 1516-0572. [<https://doi.org/10.1590/S1516-05722011000400014>].
6. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. **Portaria Nº 3.916**, de 30 de outubro de 1998. Política Nacional de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 1998. Acesso em: 02 fev. 2021. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html].
7. Vasconcelos DMM, Chaves GC, Azeredo TB, Silva RM. Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. **Ciênc saúde colet**. 2017; 22(8): 2609-2614. ISSN 1678-4561. [<https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.02432017>].
8. Brasil. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 971**, de 3 de maio de 2006. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no sistema Único de Saúde – SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2006^a. Acesso em: 02 fev. 2021. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html].
9. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto Nº 5.813**, de 22 de junho de 2006. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Presidência da República, 2006^b. Acesso em: 02 fev. 2021. [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2004-2006/2006/decreto/d5813.html].
10. Ibiapina WV, Leitão BP, Batista MM, Pinto DS. Inserção da fitoterapia na atenção primária aos usuários do SUS. **Rev Ciênc Saúde Nova Esperança**. 2014; 12(1): 58-68. ISSN 2317-7160. [<https://doi.org/10.17695/revnevol12n1p60-70>].

11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 190 p. Acesso em: 02 fev. 2021. [http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2018/01/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf].
12. Oshiro MC, Miguel MD, Dias JFG, Gomes EC, Miguel OG. A evolução do registro e prescrição de fitoterápicos no Brasil sob a perspectiva legal e sanitária. **Rev Visa Debate**. INCQS/Fiocruz. 2016; 4(4): 116-122. ISSN 2317-269X. [<https://doi.org/10.22239/2317-269x.00790>].
13. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Rel Nac PI Med Interesse SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>].
14. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria Nº 886**, de 20 de abril de 2010. Farmácia viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Acesso em: 02 fev. 2021. [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt0886_20_04_2010.html].
15. Batista LM, Valença AMG. A fitoterapia no âmbito da atenção básica no SUS: realidades e perspectivas. **Pesq Bras Odonto ped Clin Integr**. 2012; 12(2): 293-296. ISSN 1519-0501. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://revista.uepb.edu.br/index.php/pboci/article/viewFile/1604/848>].
16. Andrade SAL *et al*. Fitoterápicos da relação nacional de medicamentos essenciais no Brasil. **Rev Cubana PI Med**. 2017; 22(1): 1-8. ISSN 1028-4796. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://www.revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view/522/224>].
17. Costa NC *et al*. Fitoterápicos na atenção primária à saúde: desafios e perspectivas na atuação médica no SUS. **Rev Fitos**. 2019; 13(2): 117-121. ISSN 2446-4775. [<https://doi.org/10.17648/2446-4775.2019.770>].
18. Matsuchita HLP, Matsuchita ASPA. Contextualização da Fitoterapia na Saúde Pública. **Uniciências**. 2015; 19(1): 86-92. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://revista.pgskroton.com/index.php/uniciencias/article/view/3160/2915>].
19. Oliveira SGD, Moura FRR, Demarco FF, Nascente OS, Del Pino FAB, Lund RG. Aneth no medicinal survey on Phytotherapy with professionals and patients from basic care units in the Brazilian unified health system. **J Ethnopharmacol**. 2012; 140(2): 428-437. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.054>].
20. Machado DC, Czermainski SBC, Lopes EC. Percepções de coordenadores de unidades de saúde sobre a fitoterapia e outras práticas integrativas e complementares. **Saúde Debate**. 2012; 36(95): 615-623. ISSN 0103-1104. [<https://doi.org/10.1590/S0103-11042012000400013>].
21. Gadelha CS, Junior VMP, Bezerra KKS, Maracajá PB, Martins DSS. Utilização de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais em diferentes segmentos da sociedade. **Rev Verde Agroecol Desenv Sustent**. 2015; 10(3): 15. ISSN 1981-8203. [<https://doi.org/10.18378/rvads.v10i3.3564>].
22. Mattos G, Camargo A, Sousa CA, Zeni ALB. Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária em saúde: percepção dos profissionais. **Ciênc Saúde Colet**. 2018; 23(11): 3735-3744. ISSN 1678-4561. [<https://doi.org/10.1590/1413-812320182311.23572016>].
23. Antonio GD, Tesser CD, Moretti-Pires RO. Fitoterapia na atenção primária à saúde. **Rev Saúde Pùb**. 2014; 48(3): 541-553. ISSN 0034-8910. [<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000600021>].
24. Salem MB *et al*. Pharmacological studies of artichoke leaf extract and their health benefits. **Plant Foods Hum Nutr**. 2015; 70(4): 441-453. ISSN 1573-9104. [<https://doi.org/10.1007/s11130-015-0503-8>].

25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020^o. 217p. Acesso em: 02 fev. 2021. [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf].
26. Noldin VF *et al.* Composição química e atividades biológicas das folhas de *Cynara scolymus* L.(alcachofra) cultivada no Brasil. **Quím Nova**. 2003; 26(3): 331-334. ISSN 1678-7064. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000300008>].
27. Elsebai MF, Mocan A, Atanasov AG. Cynaropicrin: A comprehensive research review and therapeutic potential as an anti-hepatitis C virus agent. **Front Pharmacol**. 2016; 7: 472. ISSN 1663-9812. [<https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00472>].
28. Campos MG, Machado J, Costa ML, Lino S, Correia F, Maltez F. Case Report: severe hematological, muscle and liver toxicity caused by drugs and Artichoke infusion interaction in an elderly polymedicated patient. **Current Drug Safety**. 2018; 13(1): 44-50. ISSN 1574-8863. [<https://doi.org/10.2174/1574886312666170912163746>].
29. Nicoletti MA, Carvalho KC, Oliveira Jr MA, Bertasso CC, Caporossi PY, Tavares APL. Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. **Rev Saúde - UNG-Ser**. 2010; 4(1): 25-39. ISSN 1982-3282. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/371/625>].
30. Gotardo AT, Mattos MIS, Hueza IM, Górnaiak SL. The effect of *Cynara scolymus* (artichoke) on maternal reproductive outcomes and fetal development in rats. **Reg Toxicol Pharmacol**. 2019; 102: 74-78. ISSN 0273-2300. [<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.01.004>].
31. Queiroz TM, Gomes CF, Alves MASG. Alcachofra (*Cynara scolymus* L. Astereaceae): uma fonte promissora de atividades biológicas. **Rev Campo Saber**. 2015; 1(2). ISSN 2447-5017. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://periodicos.iesp.edu.br/index.php/campodosaber/article/view/19>].
32. Zan MA *et al.* In vivo genotoxicity evaluation of an artichoke (*Cynara scolymus* L.) aqueous extract. **J Food Sci**. 2013; 78(2): 367-371. ISSN 1750-3841. [<https://doi.org/10.1111/1750-3841.12034>].
33. Miralles JC, García-Sellés J, Bartolomé B, Negro JM. Occupational rhinitis and bronchial asthma due to artichoke (*Cynara scolymus*). **Annals Allergy Asthma Immunol**. 2003; 91(1): 92-95. ISSN 1534-4436. [[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62066-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62066-2)].
34. Englisch W, Beckers C, Unkauf M, Ruepp, Zinserling V. Efficacy of artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. **Arzneimittelforschung**. 2000; 50(03): 260-265. ISSN 1616-7066. [<https://doi.org/10.1055/s-0031-1300196>].
35. Azevedo CF, Quirino ZGM, Bruno RLA. Estudo farmacobotânico de partes aéreas vegetativas de aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae). **Rev Bras PI Med**. 2015; (17): 26-35. ISSN 1516-0572. [https://doi.org/10.1590/1983-084X/11_090].
36. Carvalho MCRD, Barca FNTV, Agnez-Lima LF, Medeiros SRB. Evaluation of mutagenic activity in an extract of pepper tree stem bark (*Schinus terebinthifolius* Raddi). **Environ Molec Mutagen**. 2003; 42(3): 185-191. ISSN 1098-2280. [<https://doi.org/10.1002/em.10183>].
37. Varella-Barca FNT, Agnez-Lima LF, Medeiros SRB. Base excision repair pathway is involved in the repair of lesions generated by flavonoid-enriched fractions of pepper tree (*Schinus terebinthifolius*, Raddi) stem bark. **Environ Molec Mutagen**. 2007; 48(8): 672-681. ISSN 1098-2280. [<https://doi.org/10.1002/em.20334>].

38. Lima LB *et al.* Acute and subacute toxicity of *Schinus terebinthifolius* bark extract. **J Ethnopharmacol.** 2009; 126(3): 468-473. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.013>].
39. Carlini EA, Duarte-almeida JM, Rodrigues E, Tabach R. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruo nurundeuva* Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). **Rev Bras Farmacogn.** 2010; 20(2): 140-146. ISSN 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000200001>].
40. Amorim MMR, Santos, LC. Tratamento da vaginose bacteriana com gel vaginal de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi): ensaio clínico randomizado. **Rev Bras Ginecol Obst.** 2003; 25(2): 95-102. ISSN 1806-9339. [<https://doi.org/10.1590/S0100-72032003000200004>].
41. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Monografia da espécie *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira da praia)**. Brasília: Ministério da Saúde/ANVISA, 2014. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/18/cp-28-2014-schinus-terebinthifolius.pdf>].
42. Cagni TF, Lubi N. *Aloe vera* no reparo tecidual. **Rev Eletr Biociên Biotec Saúde.** 2018; 20: 33-42. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://revistas.utp.br/index.php/GR1/article/download/2244/1867/>].
43. Rahman S, Carter P, Bhattarai N. *Aloe vera* for tissue engineering applications. **J Funct Biomater.** 2017; 8(1): 6. ISSN 2079-4983. [<https://doi.org/10.3390/jfb8010006>].
44. Surjushe A, Vasani R, Saple DG. *Aloe vera*: a short review. **Indian J Dermatol.** 2008; 53(4): 163-166. ISSN 1998-3611. [<https://doi.org/10.4103/0019-5154.44785>].
45. Freitas VS, Rodrigues RAF, Gaspi FOG. Pharmacological activities of *Aloe vera* (L.) Burm. f. **Rev Bras PI Med.** 2014, 16(2): 299-307. ISSN 1516-0572. [<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722014000200020>].
46. Domínguez-Fernández RN *et al.* El gel de *Aloe vera*: estructura, composición química, procesamiento, actividad biológica e importancia en la industria farmacéutica y alimentaria. **Rev Mex Ing Quím.** 2012; 11(1): 23-43. ISSN 1665-2738. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://www.scielo.org.mx/pdf/rmiq/v11n1/v11n1a3.pdf>].
47. Nghonjuyi NW *et al.* Acute and sub-chronic toxicity studies of three plants used in Cameroonianethno veterinary medicine: *Aloe vera* (L.) Burm. f. (Xanthorrhoeaceae) leaves, *Caricapapaya* L. (Caricaceae) seeds or leaves, and *Mimosa pudica* L. (Fabaceae) leaves in Kabirchicks. **J Ethnopharmacol.** 2016; 178(3): 40-49. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.11.049>].
48. Bottenberg MM, Wall GC, Harvey RL. Oral *Aloe Vera*-induced hepatitis. **Annals Pharmacother.** 2007; 41(10): 1740-1743. ISSN 1542-6270. [<https://doi.org/10.1345/aph.1K132>].
49. Rabe C *et al.* Acute hepatitis induced by an *Aloe vera* preparation: a case report. **World J Gastroenterol.** 2005; 11(2): 303-304. ISSN 2219-2840. [<https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i2.303>].
50. Yang HN *et al.* *Aloe*-induced toxic hepatitis. **J Korean Med Sci.** 2010; 25(3): 492-495. ISSN 1598-6357. [<https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.3.492>].
51. Pigatto PD, Guzzi G. *Aloe* linked to thyroid dysfunction. **Arch Med Res.** 2005; 36(5): 608. ISSN 0188-4409. [<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.03.022>].
52. Lee A, Chui PT, Aun CST, G T, Lau ASC. Possible interaction between sevoflurane and *Aloe vera*. **Annals Pharmacother.** 2004; 38(10): 1651-1654. ISSN 1542-6270. [<https://doi.org/10.1345/aph.1E098>].

53. Hervás-García JV, Montané E, Serrado-Iglesias A, Ramo-Tello C. Toxic hepatitis after concomitant interferon beta and *Aloe vera* treatment in a patient with multiple sclerosis: a case report. **Neurología**. 2017; 32(8): 546-547. ISSN 0213-4853. [<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.002>].
54. Sturbelle RT, Pinho DS, Restani RG, Oliveira GR, Garcias GL, Martino-Roth MG. Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica da *Aloe vera* em teste de *Allium cepa* e teste de micronúcleo em linfócitos humanos binucleados. **Rev Bras Farmacogn**. 2010; 20(3): 409-415. ISSN 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000300019>].
55. Dunnick JK, Nyska A. The toxicity and pathology of selected dietary herbal medicines. **Toxicol Pathol**. 2013; 41(2): 374-386. ISSN 1533-1601. [<https://doi.org/10.1177/0192623312466451>].
56. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 2ª ed. Editora Artmed. 502p. 2016. ISBN: 8582713592.
57. Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais, PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Rev Bras Farmacogn**. 2008; 18(4): 618-626. ISSN 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000400021>].
58. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Monografia da Espécie: *Rhamnus purshiana* (Cascara sagrada)**. Brasília: Ministério da Saúde/ANVISA, 2014. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Rhamnus.pdf>].
59. Lôbo, C. R. Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*): uma revisão de literatura. **Rev Divulg Cient Sena Aires**. 2012; 1(2): 171-178. ISSN 2179-0981. Acesso em: 02 fev. 2021. [<http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/viewFile/28/23>].
60. Ismail MYM. Herb-drug interactions and patient counseling. **Int J Pharm Sci**. 2009; 1(1): 151-161. ISSN 0975-1491. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol1Suppl1/262R.pdf>].
61. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. **Lancet Neurol**. 2003; 2(8): 473-481. ISSN 1474-4422. [[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00483-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00483-6)].
62. Awang DVC, Fugh-Berman A. Herbal interactions with cardiovascular drugs. **J Cardiovasc Nurs**. 2002; 16(4): 64-70. ISSN 1550-5049. [<https://doi.org/10.1097/00005082-200207000-00007>].
63. Kew ST, Chakravarthi S. *Rhamnus purshiana* / rheum. *Melanosis coli*: case report. **React Weekly**. 2013; 368(24): 2303-2003. ISSN 1179-2051. [<https://doi.org/10.1007/s40278-013-4917-5>].
64. Van Gorkom BAP, Timmer-Bosscha H, Jong S, van der Kolk DM, Kleibeuker JH, Vries EGE. Cytotoxicity of rhein, the active metabolite of sennoside laxatives, is reduced by multi drug resistance-associated protein 1. **British J Cancer**. 2002; 86(9): 1494-1500. ISSN 1532-1827. [<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600255>].
65. Giavina-Bianchi PF, Castro FFM, Machado MLS, Duarte AJS. Occupational respiratory allergic disease induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. **Annals Allergy Asthma Immunol**. 1997; 79(5): 449-454. ISSN 1534-4436. [[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63042-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63042-6)].
66. Gargía-Cortés M *et al*. Hepatotxicidad secundaria a "productos naturales": análisis de los casos notificados al Registro Español de Hepatotxicidad. **Rev Esp Enferm Dig**. 2008; 100(11): 688-695. ISSN 1130-0108. [<https://doi.org/10.4321/S1130-01082008001100004>].
67. Nadir A, Reddy D, Van Thiel DH. Cascara sagrada-induced intra hepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. **American J Gastroenterol**. 2000; 95(12): 3634-3637. ISSN 0002-9270. [<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03386.x>].

68. Foote J, Cohen B. Medicinal herb use and the renal patient. **J Renal Nutr.** 1998; 8(1): 40-42. ISSN 1532-8503. [[https://doi.org/10.1016/S1051-2276\(98\)90036-X](https://doi.org/10.1016/S1051-2276(98)90036-X)].
69. Shinde P, Patil P, Bairagi V. Herbs in pregnancy and lactation: a review appraisal. **Inter J Pharmac Sci Res.** 2012; 3(9): 3001-3006. ISSN 0975-8232. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://ijpsr.com/bft-article/herbs-in-pregnancy-and-lactation-a-review-appraisal/>].
70. Santos-Oliveira R, Coulaud-Cunha S, Colaço W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart.ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. **Rev Bras Farmacogn.** 2009; 19(2b): 650-659. ISSN 1981-528X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000400025>].
71. Jesus WMM, Cunha TN. Estudo das propriedades farmacológicas da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. exReissek) e de duas espécies adulterantes. **Rev Saúde Desenv.** 2012; 2(1): 20-46. ISSN 2316-2864. [<https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/sauadeDesenvolvimento/article/view/67>].
72. Almeida C et al. Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ExReiss.): saber de erveiros e feirantes em Pelotas (RS). **Rev Bras PI Med.** 2015; 17(4): 722-729. ISSN 1983-084X. [https://doi.org/10.1590/1983-084X/14_003].
73. Sales PM, Sousa PM, da Silveira CA, Silveira D. The use of herbal medicine by AIDS patients from Hospital Universitário de Brasília, Brazil. **Boletín Latinoamericano Caribe PI Med Arom.** 2007; 7(4): 207-216. ISSN 0717-7917. Acesso em: 02 fev. 2021. [<https://www.redalyc.org/pdf/856/85670405.pdf>].
74. Tabach R, Duarte-Almeida JM, Carlini, E. A. Pharmacological and Toxicological Study of *Maytenus ilicifolia* Leaf Extract Part II-Clinical Study (Phase I). **Phytoter Res.** 2017; 31(6): 921-926. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.5816>].
75. Montanari T, Carvalho JE, Dolder H. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reisson spermatogenesis. **Contraception.** 1998; 57(5): 335-339. ISSN 0010-7824. [[https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(98\)00038-9](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(98)00038-9)].
76. Montanari T, Bevilacqua E. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice. **Contraception.** 2002; 65(2): 171-175. ISSN 0010-7824. [[https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(01\)00301-8](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(01)00301-8)].
77. Cunha-Laura AL et al. Effects of *Maytenus ilicifolia* on reproduction and embryo-fetal development in Wistar rats. **Gen Molec Res.** 2014; 13(2): 3711-3720. ISSN 1676-5680. [<https://doi.org/10.4238/2014.May.9.16>].
78. Mncwangi N, Chen W, Vermaak I, Viljoen AM, Gericke N. Devil'sClaw - A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. **J Ethnopharmacol.** 2012; 143(3): 755-771. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.013>].
79. Anauate MC, Torres LM, Mello SBV. Effect of isolated fractions of *Harpagophytum procumbens* DC (devil'sclaw) on COX-1, COX-2 activity and nitric oxide production on whole-blood assay. **Phytoter Res.** 2010; 24(9): 1365-1369. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.3124>].
80. Cordier W, Cromarty AD, Botha E, Steenkamp V. Effects of selected South African plant extracts on hemolysis and coagulation. **Human Experim Toxicol.** 2012; 31(3): 250-257. ISSN 1477-0903. [<https://doi.org/10.1177/0960327111398675>].
81. Joshi K, Parrish A, Grunz-Borgmann EA, Gerkovich M, Folk W. Toxicology studies of aqueous-alcohol extracts of *Harpagophytum procumbens* subsp. *procumbens* (Burch.) DC. Ex Meisn. (Pedaliaceae) in female and male rats. **BMC Compl Med Ther.** 2020; 20(1): 1-11. ISSN 2662-7671. [<https://doi.org/10.1186/s12906-019-2789-9>].

82. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. Systemic hypertension induced by *Harpagophytum procumbens* (devil's claw): a case report. **J Clin Hypert**. 2015; 17(11): 908-910. ISSN 1751-7176. [<https://doi.org/10.1111/jch.12593>].
83. Romiti N, Tramaonti G, Corti A, Chieli E. Effects of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) on the multi drug transporter ABCB1/P-glycoprotein. **Phytomedicine**. 2009; 16(12): 1095-1100. ISSN 0944-7113. [<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.05.001>].
84. Modarai M, Suter A, Kortenkamp A, Heinrich M. The interaction potential of herbal medicinal products: a luminescence-based screening platform assessing effects on cytochrome P450 and its use with devil's claw (*Harpagophyti radix*) preparations. **J Pharm Pharmacol**. 2011; 63(3): 429-438. ISSN 2042-7158. [<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01235.x>].
85. Moore T, Kliwer SA. Use of the nuclear receptor PXR to predict drug interactions. **Toxicology**. 2000; 153(3): 1-10. ISSN 0300-483X. [[https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00300-0](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00300-0)].
86. Brien S, Lewith GT, McGregor G. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety. **J Alter Compl Med**. 2006; 12(10): 981-993. ISSN 1075-5535. [<https://doi.org/10.1089/acm.2006.12.981>].
87. Douros A *et al*. Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. **Alim Pharmacol Therap**. 2013; 38(7): 825-834. ISSN 1365-2036. [<https://doi.org/10.1111/apt.12461>].
88. Mahomed IM, Ojewole JAO. Uterotonic effect of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract on rat isolated uterine horns. **J Smooth Muscle Res**. 2009; 45(5): 231-239. ISSN 1884-8796. [<https://doi.org/10.1540/jsmr.45.231>].
89. Czelusniak KE, Brocco A, Pereira DF, Freitas GBL. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. **Rev Bras PI Med**. 2012; 14(2): 400-409. ISSN 1516-0572. [<https://doi.org/10.1590/S1516-05722012000200022>].
90. Chaves DAS, Costa SS, de Almeida AP, Frattani F, Assafim M, Zingali RB. Metabólitos secundários de origem vegetal: uma fonte potencial de fármacos antitrombóticos. **Quím Nova**. 2010; 33(1): 172-180. ISSN 0100-4042. [<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000100030>].
91. Leite PM, Martins MAP, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. **Biomed Pharmacother**. 2016; 83: 14-21. ISSN 0753-3322. [<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.012>].
92. Betoni JEC, Mantovani RP, Barbosa LN, Di Stasi LC, Fernandes Junior A. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2006; 101(4): 387-390. ISSN 0074-0276. [<http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762006000400007>].
93. Silveira SRC, Leite MN, Reporedo MM, de Almeida RN. Evaluation of long-term exposure to *Mikania glomerata* (Sprengel) extract on male Wistar rats' reproductive organs, sperm production and testosterone level. **Contraception**. 2003; 67(4): 327-331. ISSN 0010-7824. [[https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(02\)00523-1](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(02)00523-1)].
94. Silveira SRC, Leite MN, de Almeida RN. Toxicological screening of *Mikania glomerata* Spreng. Asteraceae, extract in male Wistar rats reproductive system, sperm production and testosterone level after chronic treatment. **Braz J Pharmacogn**. 2010; 20(5): 718-723. ISSN 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000007>].

95. Santana LCLR, Brito MRM, Sousa GF, Freitas RM. Estudo das propriedades físico-químicas e avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico das folhas de *Mikania glomerata* Sprengel. **Rev Bras PI Med.** 2014; 16(3): 670-678. ISSN 1516-0572. [https://doi.org/10.1590/1983-084x/12_130].
96. Fulanetti FB, Camargo GGR, Ferro MC, Randazzo-Moura P. Toxic effects of the administration of *Mikania glomerata* Sprengel during the gestational period of hypertensive rats. **Open Veter J.** 2016; 6(1): 23-29. ISSN 2226-4485. [<http://dx.doi.org/10.4314/ovj.v6i1.4>].
97. Mckay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). **Phytother Res.** 2006; 20: 619-633. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.1936>].
98. Unger M, Frank A. Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass spectrometry and automated online extraction. **Rapid Commun Mass Spectrom.** 2004; 18(19): 2273-2281. ISSN 1097-0231. [<https://doi.org/10.1002/rcm.1621>].
99. Mazzari A, Prieto JM. Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. **Frontiers Pharmacol.** 2014; 5: 162-174. ISSN 1663-9812. [<https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00162>].
100. Zhou Shu-Feng. Drugs Behave as Substrates, Inhibitors and Inducers of Human Cytochrome P450 3A4. **Current Drug Metabolism.** 2008; 9(4): 310-322. ISSN 1389-2002. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18473749/>].
101. Rosato A *et al.* Elucidation of the synergistic action of *Mentha piperita* essential oil with common antimicrobials. **Plos One.** 2018; 13(8). ISSN 1932-6203. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200902>].
102. Sharafi SM, Rasooli, I, Owlia P, Taghizadeh M, Astaneh SDA. Protective effects of bioactive phytochemicals from *Mentha piperita* with multiple health potentials. **Pharmacogn Mag.** 2010; 6(23): 147-153. ISSN 0976-4062. [<https://www.phcog.com/article.asp?issn=0973-1296;year=2010;volume=6;issue=23;spage=147;epage=153;aulast=Sharafi>].
103. Akdogan M, Ozguner M, Kocak A, Oncu M, Cicek E. Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. **Urology.** 2004; 64(2): 394-398. ISSN 0090-4295. [<https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.03.046>].
104. Akdogan M, Gultekin F, Yontem M. Effect of *Mentha piperita* (Labiatae) and *Mentha spicata* (Labiatae) on iron absorption in rats. **Toxicol Ind Health.** 2004b; 20(6-10): 119-122. ISSN 07482337. [<https://doi.org/10.1191/0748233704th206oa>].
105. Golalipour MJ, Ghafari S, Maleki A, Kiani M, Asadi E, Farsi M. Study of embryotoxicity of *Mentha piperita* L. during organogenesis in Balb/c mice. **Inter J Morphol.** 2011; 29(3): 862-867. ISSN 0717-9502. [<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022011000300033>].
106. Keifer D *et al.* Peppermint (*Mentha X piperita*): an evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration. **J Herbal Pharmacother.** 2008; 7(2): 91-143. ISSN1522-9106. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18285310/>].
107. Calapai G, Minciullo PL, Miroddi M, Chinou I, Gangemi S, Schmidt RJ. Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products—Part 3: *Mentha x piperita*—*Solanum dulcamara*. **Contact Dermatitis.** 2016; 74(3): 131-144. ISSN 1600-0536. [<https://doi.org/10.1111/cod.12483>].
108. Sowa I *et al.* Biofortification of soy (*Glycine max* (L.) Merr.) with strontium ions. **J Agric Food Chem.** 2014; 62(23): 5248-5252. ISSN 1520-5118. [<https://doi.org/10.1021/jf501257r>].

109. Carvalho HVM. As evidências dos benefícios do consumo das isoflavonas da soja na saúde da mulher: revisão de literatura. **J Health Sci.** 2014; 16(4): 353-359. ISSN 2447-8938. [<https://doi.org/10.17921/2447-8938.2014v16n4p%25p>].
110. Consoni RC, Bongioiolo AM. Effects of isoflavone of soy in the period of climacteric. **Geriat Gerontol.** 2008; 3 (2): 115-121. ISSN 1981-2256. [<https://cdn.publisher.gn1.link/ggaging.com/pdf/v2n3a05.pdf>].
111. Khan SA *et al.* Soy isoflavone supplementation for breast cancer risk reduction: a randomized phase II trial. **Cancer Prev Res.** 2012; 5: 309–319. ISSN 1940-6215. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3333836/>].
112. Palomares MR, Hopper L, Goldstein L, Lehman CD, Storer BE, Gralow JR. Effect of soy isoflavones on breast proliferation in postmenopausal breast cancer survivors. **Breast Cancer Res Treat.** 2004; 88: 4002. ISSN 0167-6806. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2443803/>].
113. Sartippour MR *et al.* A pilot clinical study of short-term isoflavone supplements in breast cancer patients. **Nutr Cancer.** 2004; 49: 59-65. ISSN 1532-7914. [https://doi.org/10.1207/s15327914nc4901_8].
114. Quaas AM *et al.* The Effect of isoflavone soy protein supplementations on endometrial thickness, hyperplasia and endometrial cancer risk in postmenopausal women: a randomized controlled trial. **Menopause.** 2013; 20(8): 840–844. ISSN 1530-0374. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3934100/>].
115. Russo GI *et al.* Association between dietary phytoestrogens intakes and prostate cancer risk in Sicily. **The Aging Male.** 2017; 21(1): 48-54. ISSN 1473-0790. [<https://doi.org/10.1080/13685538.2017.1365834>].
116. Uifalean A, Schneider S, Ionescu C, Lalk M, Iuga CA. Soy Isoflavones and Breast Cancer Cell Lines: molecular mechanisms and future perspectives. **Molecules.** 2016; 21(13): 1-17. ISSN 1420-3049. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273223/>].
117. Carmichael SL *et al.* Hypospadias and maternal intake of phytoestrogens. **American J Epidemiol.** 2013; 178(3): 434-440. ISSN 1476-6256. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727340/>].
118. Michikawa T *et al.* Isoflavone Intake in Early Pregnancy and Hypospadias in the Japan Environment and Children's Study. **Urology.** 2019; 124: 229-236. ISSN 0090-4295. [<https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.11.008>].
119. Padilla-Banks E, Jefferson WN, Myers PH, Goulding DR, Williams CJ. Neonatal phytoestrogen exposure causes hypospadias in female mice. **Molec Reprod Develop.** 2012; 79(1): 3. ISSN 1098-2795. [<https://doi.org/10.1002/mrd.21395>].
120. Ronis MJJ. Effects of Soy Containing Diet and Isoflavones on Cytochrome P450 Enzyme Expression and Activity. **Drug Metab Rev.** 2016; 48(3): 331–341. ISSN 1097-9883. [<https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1206562>].
121. Tsourounis C. Clinical effects of phytoestrogens. **Clin Obstetr Gynecol.** 2001; 44(4): 836-842. ISSN 1532-5520. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11600864/>].
122. Sathyapalan T *et al.* The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. **J Clin Endocrinol Metab.** 2011; 96(5): 1442–1449. ISSN 1945-7197. [<https://doi.org/10.1210/jc.2010-2255>].
123. Adom MB *et al.* Chemical constituents and medical benefits of *Plantago major*. **Biomed Pharmacother.** 2017; 96: 348-360. ISSN 0753-3322. [<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.152>].

124. Hefny AF, Ayad AZ, Matev N, Bashir MO. Intestinal obstruction caused by a laxative drug (Psyllium): A case report and review of the literature. **Inter J Surgery Case Rep.** 2018; 52: 59-62. ISSN 2210-2612. [<https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.10.001>].
125. Gonçalves S, Romano A. Ispaghula (*Plantago ovata* Forssk.). In: Nabavi SM, Silva AS, editors. **Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements**. 1ª ed. Academic Press. 2019. p. 301-306.
126. Liel Y, Harmam-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. **J Clin Endocrinol Metab.** 1996; 81(2): 857-859. ISSN 1945-7197. [<https://doi.org/10.1210/jcem.81.2.8636317>].
127. Marlière LDP, Ribeira AQ, Brandão MGL, Klein CH, Acurcio FA. Utilização de fitoterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte (MG), Brasil. **Rev Bras Farm.** 2008; 18: 754-760. ISSN 1981-528X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000500021>].
128. Fernandez N *et al.* Drug interactions with the dietary fiber *Plantago ovata* husk. **Expert Opinion Drug Metabol Toxicol.** 2012; 8(11): 1377-1386. ISSN 1744-7607. [<https://doi.org/10.1517/17425255.2012.716038>].
129. García JJ *et al.* Influence of two dietary fibers in the oral bioavailability and other pharmacokinetic parameters of ethinyloestradiol. **Contraception.** 2000; 62(5): 253-257. ISSN 0010-7824. [[https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(00\)00175-X](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(00)00175-X)].
130. Diez MJ, Garcia JJ, Prieto C, Fernandez N, Sahagun A, Sierra M. The hydrosoluble fiber *Plantago ovata* husk improves levodopa (with carbidopa) bioavailability after repeated administration. **J Neurol Sci.** 2008; 271(1-2): 15-20. ISSN 0022-510X. [<https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.03.007>].
131. Diez R, Garcia JJ, Diez MJ, Sierra M, Sahagun A, Fernandez N. Influence of *Plantago ovata* husk (dietary fiber) on the bioavailability and other pharmacokinetic parameters of metformin in diabetic rabbits. **BMC Compl Med Ther.** 2017; 298: 1-9. ISSN 2662-7671. [<https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-1809-x>].
132. Ziai SA *et al.* *Psyllium* decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. **J Ethnopharmacol.** 2005; 102(2): 202-207. ISSN 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.06.042>].
133. Jones PH *et al.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses. **Am J Cardiol.** 2003; 92: 152-160. ISSN 0002-9149. [[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00530-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00530-7)].
134. Cavaliere H, Floriano I, Medeiros-Neto G. Gastrointestinal side effects of orlistat may be prevented by concomitant prescription of natural fibers (*psyllium mucilloid*). **Int J Obes.** 2001; 25(7): 1095-1099. ISSN 1476-5497. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443512/>].
135. Hinojosa M, Dávila I, Zapata C, Subiza J, Cuesta J, Quirce S. Asma ocupacional y anafilaxia por semillas de *Plantago ovata*. **Rev Esp Alergol Inmunol Clin.** 2000; 15: 96-99. ISSN 1575-734X. [<http://revista.seaic.org/abril00/96-99.pdf>].
136. Viñas M *et al.* Occupational allergy to Spagulax® (*Plantago ovata* seed). **European Annals Allergy Clin Immunol.** 2017; 49(6): 281-283. ISSN 1764-1489. [<https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.21>].
137. Collado-Chagoya R *et al.* *Plantago psyllium*-secondary anaphylaxis. Case report. **Rev Alerg Mexico.** 2018; 65(1): 103-107. ISSN 2448-9190. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723946/>].

138. Oketch-Rabah HA, Marles RJ, Jordan SA, Dog TL. United States Pharmacopeia Safety Review of *willow bark*. **PI Med**. 2019; 85(16): 1192-1202. ISSN 0032-0943. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604354/>].
139. Meier B, Sticher O, Julkunen-Tiitto R. Pharmaceutical aspects of the use of willows in herbal remedies. **PI Med**. 1988; 54(6): 559-560. ISSN: 0032-0943. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17265340/>].
140. Menegatti R, Fraga CAM, Barreiro EJ. A importância da síntese de fármacos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**. 2001; 3: 1-7. ISSN 2175-2699. [<http://qnesc.sbg.org.br/online/cadernos/03/sintese.pdf>].
141. Shara M, Stohs SJ. Efficacy and safety of white willow bark (*Salix alba*) extracts. **Phytother Res**. 2015; 29(8): 1112-1116. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.5377>].
142. German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Unit of Food Toxicology, Germany, Matyjaszczyk E, Schumann R. **Risk assessment of white willow (*Salix alba*) in food**. Acesso em: 12 dez. 2020. [<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.e16081>].
143. Vlachojannis C, Magora F, Chrubasik-Hausmann S. Pro and contra duration restriction of treatment with willow bark extract. **Phytother Res**. 2014; 28(1): 148-149. ISSN 1099-1573. [<https://doi.org/10.1002/ptr.5008>].
144. Churubasik S, Eisenberg E, Balan E, Weinberger T, Luzzati R, Conradt C. Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. **American J Med**. 2000; 109(1): 9-14. ISSN 0002-9343. [[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00442-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00442-3)].
145. Boulatta JI, McDonnell PJ, Oliva CD. Anaphylactic reaction to a dietary supplement containing willow bark. **Annals Pharmacother**. 2003; 37(6): 832-835. ISSN 1542-6270. [<https://doi.org/10.1345/aph.1D027>].
146. European Medicines Agency (EMA). **Assessment report on salicis cortex (willow bark) and herbal preparations thereof with well-established use and traditional use**. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/superseded-assessment-report-salix-various-species-including-s-purpurea-l-s-daphnoides-vill-s_en.pdf]. Acesso em: 14 dez. 2020.
147. Dinakaran D *et al*. Co-ingestion of willow bark tea and acetaminophen associated with fatal infantile fulminant liver failure. **Pediatr Inter**. 2017; 59(6): 743-745. ISSN 1442-200X. [<https://doi.org/10.1111/ped.13262>].
148. Maistro EL, Terrazzas PN, Perazzo FF, Gaivão IOM, Sawaya ACHF, Rosa PCP. *Salix alba* (white willow) medicinal plant presents genotoxic effects in human cultured leukocytes. **J Toxicol Environ Health, Part A**. 2020; 82(23-24): 1223-1234. ISSN 1578-2394. [<https://doi.org/10.1080/15287394.2019.1711476>].
149. Weiss J. Herb-Drug Interaction Potential of Anti-Borreliae Effective Extracts from *Uncaria tomentosa* (Samento) and *Otoba parvifolia* (Banderol) Assessed *In Vitro*. **Molecules**. 2019; 24(1): 137. ISSN 1420-3049. [<https://doi.org/10.3390/molecules24010137>].
150. Hoyos M *et al*. Proanthocyanidin characterization and bioactivity of extracts from different parts of *Uncaria tomentosa* L. (cat's claw). **Antioxidants**. 2017; 6(1): 12. ISSN 2076-3291. [<https://doi.org/10.3390/antiox6010012>].
151. Williams JE. Review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the Peruvian rainforest with a particular emphasis on Unha de Gato and Sangre de Grado. **Alter Med Rev**. 2001; 6(6): 567-580. ISSN 1095-0656. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11804547/>].
152. Felten RD, Magnus K, Santos L, de Souza AH. Interações medicamentosas associadas a fitoterápicos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde. **Inova Saúde**. 2015; 4(1): 47-64. ISSN 2317-2460. [<http://periodicos.unesc.net/Inovasauade/article/view/1909>].

153. Bors M, Sicinska P, Michalowicks J, Wieteska P, Gulewicz K, Bukowska B. Evaluation of the effect of *Uncaria tomentosa* extracts on the size and shape of human erythrocytes (*in vitro*). **Environ Toxicol Pharmacol**. 2012; 33(2): 127-134. ISSN 1382-6689. [<https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.11.003>].
154. Sheng Y, Bryngelsson C, Pero RW. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100™, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. **J Ethnopharmacol**. 2000; 69(2): 115-126. ISSN: 0378-8741. [[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00070-7](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00070-7)].
155. Valerio Jr LG, Gonzales GF. Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*): a critical synopsis. **Toxicol Rev**. 2005; 24(1): 11-35. ISSN 1176-2551. [<https://link.springer.com/article/10.2165%2F00139709-200524010-00002>].
156. Hilepo JN, Bellucci AG, Mossey RT. Acute renal failure caused by 'cat's claw' herbal remedy in a patient with systemic lupus erythematosus. **Nephron**. 1997; 77(3): 361-365. ISSN 2235-3186. [<https://doi.org/10.1159/000190304>].
157. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. **Phytomedicine**. 2000; 7(4): 273-282. ISSN 0944-7113. [[https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80044-6](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80044-6)].
158. Müller AC, Kanfer I. Potential pharmacokinetic interactions between antiretrovirals and medicinal plants used as complementary and African traditional medicines. **Biopharmac Drug Dispos**. 2011; 32(8): 458-470. ISSN 1099-081X. [<https://doi.org/10.1002/bdd.775>].
159. Moreno SRF *et al*. Effect of oral ingestion of an extract of the herb *Uncaria tomentosa* on the biodistribution of sodium pertechnetate in rats. **Braz J Med Biol Res**. 2007; 40(1): 77-80. ISSN 1414-431X. [<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2007000100010>].

Histórico do artigo | Submissão: 13/01/2021 | Aceite: 12/03/2022 | Publicação: 30/06/2022

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

Como citar este artigo: Rubio KTS, Nascimento MAP, Martucci MEP. Interações medicamentosas entre fitoterápicos padronizados pelo Sistema Único de Saúde e medicamentos convencionais. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. 2022; 16(2): 248-269. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1138>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

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

