



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



MARIA ALICE PEREIRA DO NASCIMENTO

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE FITOTERÁPICOS OFERECIDOS PELO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E MEDICAMENTOS CONVENCIONAIS**

OURO PRETO

2020

MARIA ALICE PEREIRA DO NASCIMENTO

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE FITOTERÁPICOS OFERECIDOS PELO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E MEDICAMENTOS CONVENCIONAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola de Farmácia da Universidade Federal de
Ouro Preto, como requisito parcial para obtenção
do título de Farmacêutica.

Orientadora: Prof. Dra. Maria Elvira
Poletti Martucci

Coorientadora: Profa. Dra. Karina
Taciana Santos Rúbio

OURO PRETO

2020

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

N244i Nascimento, Maria Alice Pereira do .
Interação medicamentosa entre fitoterápicos oferecidos pelo Sistema
Único de Saúde e medicamentos convencionais. [manuscrito] / Maria
Alice Pereira do Nascimento. - 2020.
88 f.: il.: color..

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elvira Poleti Martucci.
Coorientadora: Profa. Dra. Karina Taciana Santos Rúbio.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Plantas medicinais. 2. Matéria médica vegetal. 3. Medicamentos-
Interações. I. Martucci, Maria Elvira Poleti. II. Rúbio, Karina Taciana
Santos. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 615,322

Bibliotecário(a) Responsável: SORAYA FERNANDA FERREIRA E SOUZA - SIAPE:1.763.787



CERTIFICADO DE CORREÇÃO

Certifico que **Maria Alice Pereira do Nascimento**, matrícula **14.1.2148**, defendeu a monografia intitulada **"Interação medicamentosa entre fitoterápicos oferecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e medicamentos convencionais"**, em 05 de outubro de 2020 e realizou todas as correções requeridas pela comissão avaliadora.

Ouro Preto, 13 de outubro de 2020.



(orientador)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me guardado, dado forças e ânimo para que eu pudesse chegar até aqui e por ter me iluminado ao longo do processo de escrita deste trabalho.

A Nossa Senhora, por toda sua intercessão e proteção.

Aos meus pais, pelo amor e carinho, e por estarem sempre ao meu lado. Obrigada pelas orações e por acreditarem em mim.

Ao meu irmão, pelo apoio e amizade.

Aos amigos que estiveram ao meu lado ao longo desses anos: Aline, Ana Carolina, Bruna e especialmente Daiane e Valeska, que se tornaram irmãs do coração.

Aos amigos dos projetos de extensão, obrigada pela convivência e aprendizado!

À minha orientadora, Profa. Maria Elvira e minha coorientadora Profa. Karina, gratidão pela ajuda, ensinamentos e paciência.

À banca examinadora, pela disponibilidade e contribuição com meu trabalho.

RESUMO

As plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos são considerados uma alternativa para o tratamento de diversas doenças. O Sistema Único de Saúde (SUS) possui 12 medicamentos fitoterápicos, padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo eles: 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 as possíveis interações medicamentosas e eventos adversos resultantes do uso de medicamentos convencionais concomitante ao uso de medicamentos fitoterápicos padronizados no Sistema Único de Saúde. 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 complexidade dos constituintes aumenta a possibilidade de ocorrer interações quando medicamentos convencionais são utilizados concomitantemente. As interações podem ser úteis, podendo ser utilizadas de forma benéfica, ou ainda desfavoráveis, podendo gerar potencialização do efeito do medicamento, redução de sua eficácia, reações adversas ou não causar modificações no efeito esperado do medicamento. Este trabalho ressalta a importância de considerar os medicamentos 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 potencialmente mais seguro.

ABSTRACT

Medicinal plants and herbal medicines are considered an alternative for the treatment of several diseases. The Unified Health System (SUS) has 12 herbal medicines standardized in the National List of Essential Medicines (RENAME), which are: artichoke, mastic, aloe vera, holy cashew, espinheira-santa, devil's claw, guaco, mint, soy isoflavone, plantago, willow and unha-de-gato, which are part of the National List of Essential Medicines (RENAME). The of this work was to evaluate the possible drug interactions and adverse reactions resulting from the use of conventional medicines concomitant with the use of herbal medicines standardized in the Unified Health System. The work was carried out through a review of the databases between 1995 and 2020. Medicinal plants and / or herbal medicines are made up of chemical compounds, which are mostly responsible for their varied pharmacological actions. The complexity of the constituents increases the possibility of interactions occurring when conventional drugs are used concomitantly. The interactions can be useful, can be used in a beneficial way or even unfavorable, can generate potentiation of the drug's effect, reduce its effectiveness, adverse reactions or not cause changes in the expected effect of the drug. This work emphasizes the importance of considering herbal medicines / medicinal plants 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 potentially safer use.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i> L.).....	23
Figura 2: Aroeira (<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi).....	24
Figura 3: Babosa [<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.].....	25
Figura 4: Cáscara-sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i> DC.).....	26
Figura 5: Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek).....	27
Figura 6: Garra-do-diabo (<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meissn.).....	28
Figura 7: Guaco (<i>Mikania glomerata</i> Spreng.).....	29
Figura 8: Hortelã (<i>Mentha x piperita</i> L.).....	30
Figura 9: Isoflavona-de-soja [<i>Glycine max</i> (L.) Merr.].....	31
Figura 10: Plantago (<i>Plantago ovata</i> Forssk.).....	32
Figura 11: Salgueiro (<i>Salix alba</i> L.).....	33
Figura 12: Unha-de-gato [<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.)].....	34
Figura 13: Estrutura química da cinaropictina.....	44
Figura 14: Dermatite de fitocontato.....	45
Figura 15: Estrutura química da cinarina.....	45
Figura 16: Estrutura química do harpagosídeo.....	52
Figura 17: Estrutura química da harpagida.....	53
Figura 18: Estrutura química da varfarina.....	54
Figura 19: Estrutura química da cumarina.....	55
Figura 20: Estrutura química da vitamina K.....	55
Figura 21: Estrutura química da genisteína.....	59
Figura 22: Estrutura química da daidzeína.....	60
Figura 23: Estrutura química da genistina.....	60
Figura 24: Estrutura química da daidzina.....	61

Figura 25: Estrutura química do estradiol.....	61
Figura 26: Estrutura química da salicilina.....	65
Figura 27: Estrutura química da salicortina.....	65
Figura 28: Estrutura química da saligenina.....	66
Figura 29: Estrutura química do ácido salicílico.....	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Medicamentos fitoterápicos padronizados no SUS.....	35
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT – Alanina aminotransferase

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AST – Aspartato aminotransferase

CEME – Central de Medicamentos

CIPLAN – Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação

DL₅₀ – Dose Letal 50%

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

GTI – Grupo de Trabalho Interministerial

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

HDL –Lipoproteína de alta densidade

HIV –Vírus da Imunodeficiência Humana

INF β – Interféron Beta

LDL –Lipoproteína de baixa densidade

LH – Hormônio Luteinizante

OMS – Organização Mundial da Saúde

PEC – Prontuário Eletrônico do Cidadão

PNM – Política Nacional de Medicamentos

PNPIC – Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

PNPMF – Programa Nacional de Plantas Medicinal e Fitoterápicos

PPPM – Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais

PXR – Receptor Pregnano X

QPN – Química de Produtos Naturais

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS

RXR – Receptor Retinóide X

SUS – Sistema Único de Saúde

UBS – Unidade Básica de Saúde

VCM – Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
2.1. Objetivo geral.....	16
2.2. Objetivos específicos.....	16
3. JUSTIFICATIVA	17
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	18
4.1. Plantas medicinais e a fitoterapia no Brasil	18
4.2. Implantação da Fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS).....	20
4.3. Fitoterápicos padronizados no Sistema Único de Saúde.....	23
4.3.1. Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i> L.).....	23
4.3.2. Aroeira (<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi).....	24
4.3.3. Babosa [<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.].....	25
4.3.4. Cáscara-sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i> DC.)	26
4.3.5. Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek)	27
4.3.6. Garra-do-diabo (<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meissn.)	28
4.3.7. Guaco (<i>Mikania glomerata</i> Spreng.)	29
4.3.8. Hortelã (<i>Mentha x piperita</i> L.)	30
4.3.9. Isoflavona-de-soja [<i>Glycine max</i> (L.) Merr.]	31
4.3.10. Plantago (<i>Plantago ovata</i> Forssk.)	32
4.3.11. Salgueiro (<i>Salix alba</i> L.).....	33
4.3.12. Unha-de-gato [<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.)]	34
4.4. Panorama atual dos fitoterápicos no SUS	36
4.4.1. Desafios e estratégias.....	37
4.4.2. Prescrição e dispensação de plantas medicinais e fitoterápicos no SUS	39

5. METODOLOGIA	41
5.1. Levantamento de dados:	41
5.2. Seleção de artigos.....	41
5.3. Análise das informações	41
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
6.1. Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i> L.)	43
6.2. Aroeira (<i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi)	46
6.3. Babosa [<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.]	47
6.4. Cáscara-sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i> DC.)	48
6.5. Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek)	50
6.6. Garra-do-diabo (<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meissn.)	51
6.7. Guaco (<i>Mikania glomerata</i> Spreng.)	54
6.8. Hortelã (<i>Mentha x piperita</i> L.)	57
6.9. Isoflavona-de-soja [<i>Glycine max</i> (L.) Merr.]	59
6.10. Plantago (<i>Plantago ovata</i> Forssk.)	63
6.11. Salgueiro (<i>Salix alba</i> L.)	64
6.12. Unha-de-gato [<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.)]	67
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
8. REFERÊNCIAS.....	71

1. INTRODUÇÃO

O Brasil possui um terço da flora mundial, sendo a Amazônia a maior reserva de produtos naturais com ação medicinal do planeta (SANTOS *et al.*, 2011). Esta biodiversidade faz com que as plantas medicinais sejam utilizadas como um recurso medicinal alternativo para o tratamento de diversas doenças, uma vez que representam um recurso mais acessível em relação aos medicamentos convencionais (CARNEIRO *et al.*, 2014). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), planta medicinal é toda planta ou partes dela que contenham substâncias ou classes de substâncias responsáveis pela ação terapêutica (BRASIL, 2010).

As plantas medicinais são apontadas como um grande potencial para a produção de novos medicamentos, como os fitoterápicos. A Anvisa considera como medicamento fitoterápico aquele obtido exclusivamente de matérias-primas de origem vegetal, com qualidade constante e reprodutível e que tanto os riscos quanto à eficácia sejam caracterizados por levantamentos farmacológicos, documentações técnico científicas em publicações ou ensaios clínicos (BRASIL, 2014).

O Sistema Único de Saúde apresenta 12 medicamentos fitoterápicos padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e são indicados, por exemplo, no tratamento de queimaduras, alívio dos sintomas do climatério, além de medicamentos para artrite e osteoartrite e, podem ser oferecidos em variadas formas farmacêuticas, como xaropes, comprimidos, pomadas, géis e cremes. (BRASIL, 2012).

Os usuários de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos são, geralmente, pessoas adultas e idosas, que utilizam diferentes medicamentos convencionais para o tratamento de variadas patologias e buscam uma alternativa para complementar o tratamento de uma doença. Entretanto, quando mais de um medicamento é administrado, é necessário o conhecimento das possíveis interações que poderão ocorrer, considerando que os fármacos podem interagir entre si, promovendo interação medicamentosa e trazendo riscos para a saúde do indivíduo (NICOLETTI *et al.*, 2010). Além disso, vale ressaltar que a planta apresenta valor medicinal, somente quando utilizada corretamente, devido ao risco de intoxicação e surgimento de efeitos adversos graves (CARNEIRO *et al.*, 2014).

Assim, para que ocorra uma utilização adequada e segura de medicamentos fitoterápicos e/ou plantas medicinais, é necessário o acompanhamento de um profissional de saúde capacitado em orientar a terapia, a fim de garantir uma assistência segura aos pacientes, prevenindo riscos e danos (DIAS *et al.*, 2018).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi avaliar as possíveis interações medicamentosas e eventos adversos resultantes do uso de medicamentos convencionais concomitante ao uso de medicamentos fitoterápicos padronizados no Sistema Único de Saúde.

2.2. Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

- Realizar um levantamento dos fitoterápicos padronizados pelo SUS e traçar um paralelo com os medicamentos convencionais utilizados simultaneamente.
- Analisar a ocorrência de eventos adversos devido ao uso simultâneo destes medicamentos, descrevendo as possíveis interações medicamentosas.
- Contribuir com o conhecimento dos profissionais da área de saúde sobre o uso indiscriminado e sem orientação de fitoterápicos.

3. JUSTIFICATIVA

As plantas medicinais e os fitoterápicos são muito utilizados como terapia para auxiliar no tratamento de diversas doenças ou até mesmo como forma de tratamento de algumas patologias. Ao longo dos anos, a eficácia de diversas plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos têm sido comprovados cientificamente.

Segundo dados do Ministério da Saúde (2016), entre os anos de 2013 e 2015, houve um aumento de 161% na busca de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos no Sistema Único de Saúde. O crescente interesse na utilização de plantas medicinais e fitoterápicos está relacionado a diversas causas, dentre elas os avanços realizados na área científica, possibilitando o desenvolvimento de fitoterápicos seguros e eficazes; o alto custo dos medicamentos convencionais; e uma tendência da população em utilizar terapias menos agressivas, destinadas ao atendimento primário à saúde (MAIA *et al.*, 2016).

No entanto, é importante elucidar que, o uso de fitoterápicos e plantas medicinais podem desencadear eventos adversos intrínsecos ou extrínsecos. Os intrínsecos estão associados à composição química, pois as plantas medicinais possuem diversas substâncias farmacologicamente ativas que, além de apresentarem ação farmacológica, podem também ocasionar toxicidade e interação medicamentosa com outros fármacos. Enquanto que aos extrínsecos estão relacionadas a problemas na produção, que podem decorrer, principalmente por identificação incorreta da planta, resultando em erro de administração e contaminação. Portanto, fitoterápicos e plantas medicinais exigem cuidados durante a produção e a utilização semelhantes aos medicamentos sintéticos, devendo o usuário buscar orientações dos profissionais da saúde e informar o aparecimento de reações adversas (SILVA *et al.*, 2017).

Assim, é fundamental o conhecimento dos profissionais de saúde sobre as possíveis interações indesejáveis entre medicamentos fitoterápicos e medicamentos convencionais, viabilizando a dispensação correta e segura dos fitoterápicos.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Plantas medicinais e a fitoterapia no Brasil

A utilização de plantas medicinais é uma prática antiga da humanidade e, atualmente, é o único método de tratamento e de cura de doenças para diversos grupos étnicos e comunidades. O uso de plantas medicinais é disseminado principalmente de maneira informal por meio de ensinamentos transmitidos de geração em geração, resultando em conhecimento tradicional (LINHARES *et al.*, 2014).

No Brasil, a utilização de plantas para o uso medicinal foi influenciada principalmente pelas culturas africana e indígena. Os escravos vindos da África trouxeram consigo plantas com propriedades farmacológicas variadas, e também aquelas utilizadas em rituais religiosos. De forma semelhante, os índios que habitavam o Brasil utilizavam uma ampla variedade de plantas com propriedades medicinais. Com isso, os índios e os africanos transmitiram o hábito do consumo e os seus conhecimentos às gerações posteriores. Além disso, quando os primeiros europeus chegaram ao Brasil, passaram a ter contato com esses povos e consequentemente adquiriram conhecimento sobre a flora medicinal, passando a aplicá-lo em suas necessidades alimentares e medicamentosas (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006).

Em 1808, a vinda da Corte Real para o Brasil e o decreto de D. João VI, que promoveu a abertura dos portos brasileiros para outros países, foi um dos primeiros marcos históricos na ciência brasileira, pois a partir deste decreto começaram a chegar ao país as primeiras expedições científicas, com o objetivo de transmitir conhecimento aos europeus sobre a importância da fauna e da flora do Brasil, visto que os naturalistas destas expedições vieram com o propósito de coletar espécies de animais e de plantas para os museus da Europa (PINTO *et al.*, 2002).

Na expedição científica que acompanhou a Princesa Leopoldina da Áustria, noiva de D. Pedro, veio para o Brasil o médico português Bernardino Antônio Gomes, que durante vários anos prestou serviços na Armada Portuguesa, realizando observações botânico-médicas sobre plantas locais. Na mesma comitiva vieram o médico e botânico Carl Friederich Von Martius e o zoólogo Johann Baptist Spix, iniciadores do estudo sistemático da flora e da fauna do país. Martius teve envolvimento direto com o início da fitoquímica brasileira e por meio de sua

sugestão, o farmacêutico alemão, Theodoro Peckolt, veio para o Brasil em 1847, para estudar a flora e descobrir novos vegetais. Este farmacêutico foi considerado o pai da fitoquímica brasileira pelos seus trabalhos científicos excepcionais, além de ser o patriarca de uma família de importantes cientistas que se dedicaram ao estudo químico de plantas brasileiras. Posteriormente, em 1874, Peckolt foi contratado para atuar na reorganização do laboratório químico do Museu Nacional (RJ). Esse ano foi considerado o início dos estudos da Química de Produtos Naturais (QPN) em uma instituição pública do Brasil. Nessa época, a atividade voltada para a QPN se desenvolvia em laboratórios das antigas boticas e estava direcionada para a prática comercial (ALMEIDA; PINTO, 2011).

No entanto, com a industrialização, ocorrida no país nas décadas de 1940 e 1950, e com o avanço da tecnologia, no que se refere à produção de fármacos sintéticos, houve um aumento na utilização destes medicamentos pela população, substituindo assim o conhecimento tradicional das plantas medicinais (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006).

Na década de 80, após constatação de que os fármacos sintéticos não eram capazes de tratar diversas doenças e que poucas moléculas sintetizadas venciam todas as etapas de ensaio clínico e, portanto, poucas se tornavam fármacos, o interesse pelas plantas medicinais ressurgiu. Dessa forma, as plantas medicinais passaram a ser pesquisadas novamente e consequentemente passaram a ser utilizadas para produção do medicamento fitoterápico (SILVA *et al.*, 2017).

Inúmeros estudos científicos vêm sendo realizados com o objetivo de descobrir novos princípios ativos e também aprimorar as descobertas de novas atividades farmacológicas de substâncias já conhecidas e oriundas de plantas, com desenvolvimento de técnicas seguras de isolamento e identificação, além da quantificação de diferentes classes de compostos presentes nas mesmas (GURIB-FAKIM, 2006). Além disso, as exigências de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos fitoterápicos estão cada vez mais rígidas, sendo que a entrada ou a permanência desses medicamentos no mercado dependem de pesquisas científicas, desenvolvimento de tecnologias adequadas para a produção dos fitoterápicos e ensaios clínicos (SIMÕES; SCHENKEL, 2002). Portanto, o conhecimento sobre as propriedades terapêuticas das plantas não pode mais ser visto apenas como conhecimento tradicional e popular, mas como “ciência que vem sendo estudada, aperfeiçoada e aplicada por diversas culturas, ao longo dos tempos” (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006).

Segundo Abranches (2015), a fitoterapia é uma ciência consolidada, visto que é fundamentada em conhecimentos de fisiologia, farmacologia, toxicologia, química orgânica,

bioquímica e outras áreas da saúde. Esses conhecimentos permitem compreender os mecanismos de ação e os efeitos atribuídos aos princípios ativos das plantas e de seus derivados, bem como seus efeitos colaterais.

Para Silva *et al.* (2017), a fitoterapia é considerada uma ciência preventiva, curativa e paliativa. É caracterizada pela utilização de plantas medicinais e suas diferentes preparações farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal (BRASIL, 2006). O reconhecimento da sua importância como recurso farmacológico e econômico levou vários países, inclusive o Brasil, a inserir essa modalidade de terapia como política pública de saúde (MATSUCHITA. H, MATSUCHITA. A, 2015).

4.2. Implantação da Fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS)

Na década de 70, foi criado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o “Programa de Medicina Tradicional”, incentivando a implantação de políticas públicas que favorecessem as áreas da Medicina Tradicional, Complementar e Alternativa, na qual se inclui a fitoterapia. Em 1978, na Conferência Internacional sobre Atenção Primária em Saúde, foi recomendada pela OMS o uso de fitoterápicos com funções preventivas, terapêuticas e paliativas ou para fins de diagnóstico (BATISTA; VALENÇA, 2012).

Posteriormente, em 1982, o Ministério da Saúde criou o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais (PPPM) da Central de Medicamentos (CEME), com a finalidade de avaliar a ação terapêutica de 55 plantas medicinais a partir de estudos científicos e, assim, estabelecer uma terapia alternativa e complementar, garantindo eficácia e segurança. Em seguida, em 08 de março de 1988, foi criada a Resolução da Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação (CIPLAN), que estabeleceu procedimentos e rotinas associadas à prática da Fitoterapia nas Unidades Assistenciais Médicas e, portanto, regulamentou a Fitoterapia nos serviços de saúde (SANTOS *et al.*, 2011).

Com o fim da Central de Medicamentos (CEME), após 15 anos de vigência, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 3.916 de 1998, criou a Política Nacional de Medicamentos (PNM), com o objetivo de “garantir segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, promover o uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais” (BRASIL, 1998; VASCONCELOS *et al.*, 2017). No ano de 2005, ocorreu a 1ª Conferência Nacional de

Medicamentos e Assistência Farmacêutica, onde foi determinada, além de outras 48 recomendações, a inserção de programas nos serviços de saúde para utilização de medicamentos fitoterápicos. Diante disto, em 2006, foi publicada a portaria MS nº 971, que implantou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS (SANTOS *et al.*, 2011), que “contempla as diretrizes e ações para inserção de serviços e produtos relacionados à medicina tradicional chinesa/acupuntura, homeopatia e plantas medicinais e fitoterapia, promovendo a institucionalização dessas práticas no SUS” (BRASIL, 2012).

Após a aprovação da PNPIC, foi instituído pelo Governo Federal por meio do Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2006; IBIAPINA *et al.*, 2014), com o objetivo de “garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional” (BRASIL, 2016). Posteriormente à aprovação desta política, foi criado um Grupo de Trabalho Interministerial (GTI) para elaborar o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) que, em acordo com as diretrizes da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e Práticas Integrativas e Complementares no SUS, estabeleceu “ações, gestores, órgãos envolvidos, prazos e origem dos recursos, com abrangência de toda a cadeia produtiva” (BRASIL, 2012), sendo aprovado em 09/12/2008, por meio da Portaria Interministerial nº 2.960. Por meio dessa portaria foi instituído o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos com a função de monitorar e avaliar a implantação da PNPMF por representantes do governo e da sociedade civil escolhido pelos Ministérios de acordo com a área de atuação (BRASIL, 2009).

Outro marco importante, ocorrido em 2009, foi à criação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) que apresenta uma listagem com plantas medicinais já utilizadas nos serviços de saúde municipais e estaduais que possuem comprovação de eficácia por meio de estudos etnofarmacológicos e científicos, podendo gerar produtos de interesse ao SUS (OSHIRO *et al.*, 2016). A lista possui a finalidade de orientar estudos e pesquisas que possam contribuir na elaboração de fitoterápicos para utilização da população no tratamento de determinadas doenças (BRASIL, 2009).

Em 2010, o Programa Farmácia Viva foi instituído no SUS por meio da Portaria nº 886/GM/MS de 20/04/2010, como um modelo de farmácia no contexto da Assistência

Farmacêutica Nacional, que tem como atribuição realizar etapas como cultivo, colheita e processamento de plantas medicinais, bem como, manipulação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e produtos fitoterápicos. Posteriormente foi elaborada a RDC nº 18, de 3 de abril de 2013 que “dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do SUS” (BRASIL, 2010).

O projeto Farmácia Viva foi criado pelo professor Francisco José de Abreu Matos da Universidade Federal do Ceará, com o intuito de oferecer assistência farmacêutica fitoterápica a entidades públicas e comunidades regionais com interesse em utilizar plantas medicinais como recurso terapêutico sem fins lucrativos; estudar as espécies vegetais, começando pelo cultivo das plantas até à produção dos fitoterápicos, e, distribuir os produtos adquiridos a partir das espécies selecionadas (RANDAL; BEHRENS; PEREIRA, 2012).

Em 2006, eram fornecidos pelo SUS dois fitoterápicos: guaco e espinheira-santa (BATISTA; VALENÇA, 2012). Posteriormente, em 2009, por meio da Portaria nº 2.982 de 26 de novembro de 2009, foi aprovada as “normas de execução e de financiamento da Assistência farmacêutica na Atenção Básica.” Assim, de acordo com o artigo 3º dessa portaria, o Elenco de Referência Nacional composto por medicamentos que fazem parte da RENAME e por medicamentos fitoterápicos e homeopáticos é destinado a atender aos agravos prioritários e prevalentes da Atenção Básica (BRASIL, 2009).

No ano seguinte, em 2010, foram inseridos mais 6 fitoterápicos no SUS: alcachofra, aroeira, cáscara-sagrada, garra do diabo, isoflavona-de-soja e unha-de-gato. Em 28 de março de 2012, foi divulgada pelo Ministério da Saúde, a Portaria MS/GM nº 533, em que é determinada a lista de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Nesse mesmo ano, mais 4 medicamentos fitoterápicos foram disponibilizados na rede pública de saúde: babosa, hortelã, plantago e salgueiro (BATISTA; VALENÇA, 2012). Desse modo, atualmente, são oferecidos no SUS 12 fitoterápicos.

4.3. Fitoterápicos padronizados no Sistema Único de Saúde

4.3.1. Alcachofra (*Cynara scolymus* L.)

A *Cynara scolymus* L. (Figura 1) é uma planta da família Asteraceae, nativa do Mediterrâneo, trazida para o Brasil pelos imigrantes europeus (COSTA *et al.*, 2009). Em sua composição são encontrados polifenóis, principalmente flavonoides e ácidos clorogênicos, que são responsáveis pelos efeitos antioxidantes da alcachofra e podem atuar na inibição da síntese de colesterol e na redução da oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Dessa forma, os polifenólicos impedem o desenvolvimento de placas arterioscleróticas, e, portanto, a alcachofra pode ser indicada para o tratamento da arteriosclerose (SALEM *et al.*, 2015).

A cinarina (ácido 1,3-di-O-cafeoilquínico) é descrita como o princípio ativo da planta e possui ação colagoga e colerética, aumentando a secreção e a produção de bile, respectivamente (NOLDIN *et al.*, 2003). Tais ações são responsáveis pelo efeito hepatoprotetor, possibilitando a utilização para tratamento de distúrbios do sistema hepatobiliar (SALEM *et al.*, 2015). Além disso, a alcachofra apresenta um sabor amargo, devido ao seu alto conteúdo de lactonas sesquiterpênicas, principalmente a cinaropicrina. Essa substância possui diversas propriedades farmacológicas, como ação anti-hiperlipidêmica, antitumoral, anti-inflamatória, antioxidante e antibacteriana (ELSEBAI; MOCAN; ATANASOV, 2016). De acordo com a RENAME (2020), a alcachofra é oferecida no SUS nas formas de comprimido, solução oral e tintura. Essas formas farmacêuticas apresentam-se nas concentrações de 24 mg a 48 mg de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico.

Figura 1: Alcachofra (*Cynara Scolymus* L.)



Fonte:<https://pixabay.com/pt/photos/alcachofras-flor-produtos-hort%C3%ADcolas-5401151/>

4.3.2. Aroeira (*Schinus terebinthifolia* Raddi)

A *Schinus terebinthifolia* Raddi (Figura 2) é uma Anacardiaceae, comumente conhecida no Brasil como “aroeira vermelha” ou “aroeira-pimenteira”, devido à coloração avermelhada de seus frutos e o aroma semelhante ao da pimenta (AZEVEDO; QUIRINO; BRUNO, 2015). Em sua composição, estão presentes variadas substâncias como flavonoides, antraquinonas, saponinas, triterpenoides e óleos essenciais (GILBERT; FAVORETO, 2011). Além disso, os taninos estão entre as principais substâncias de *S. terebinthifolia*, sendo responsáveis pelas atividades anti-inflamatória, antibacteriana e antifúngica da planta. Por outro lado, as saponinas, que apresentam propriedades anti-inflamatórias, podem potencializar o efeito curativo gerado pelos taninos (CARVALHO *et al.*, 2013).

Segundo a RENAME (2020), a aroeira está disponível no SUS nas formas farmacêuticas de gel vaginal e óvulo vaginal, ambas com 1,932 mg de ácido gálico, sendo indicada no tratamento de cervicites, vaginites e cérvico-vaginites, devido à atividade antimicrobiana, cicatrizante e anti-inflamatória da planta (BRASIL, 2015).

Figura 2: Aroeira (*Schinus terebinthifolia* Raddi)



Fonte: <http://www.aplantadavez.com.br/2016/06/pimenta-rosa-schinus-terebinthifolius.html>

4.3.3. Babosa [*Aloe vera* (L.) Burm. f.]

A *Aloe vera* (Figura 3), planta oriunda da África e pertencente à família Liliaceae, é conhecida no Brasil como babosa, devido à mucilagem de consistência viscosa presente nas suas folhas (RAMOS; PIMENTEL, 2013). Essa mucilagem é composta majoritariamente por polissacarídeos, como glucomano e acemannano, além de lipídeos, açúcares, sais minerais e compostos fenólicos (RAHMAN; CARTER; BHATTARAI, 2017). Os polissacarídeos aumentam a síntese de colágeno e aceleram a regeneração dos tecidos após o uso tópico de *Aloe vera*, e, portanto, é indicada no tratamento de queimaduras de 1º e 2º graus (SURJUSHE; VASANI; SAPLE, 2008) e como adjuvante no tratamento de Psoríase vulgaris (RENAME, 2020).

Além disso, nas folhas da babosa é encontrado o látex, de cor amarelada e odor forte, apresentando em sua maior parte as cromonas, como a aloensina e as antraquinonas, dentre elas a aloína, que possui propriedades laxantes (DOMÍNGUES-FERNÁNDEZ *et al.*, 2012) e pode atuar como analgésico, antibacteriano e antiviral (SURJUSHE; VASANI; SAPLE, 2008). No SUS, a babosa é oferecida sob as formas farmacêuticas de creme e gel de uso tópico, sendo 10-70% gel fresco (RENAME, 2020).

Figura 3: Babosa [*Aloe vera* (L.) Burm. f.]



Fonte: <https://www.ecycle.com.br/5537-aloe-vera-babosa>

4.3.4. Cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.)

A cáscara-sagrada (Figura 4), planta pertencente à família Rhamnaceae, possui majoritariamente em sua composição química antraquinonas livres e glicosiladas, além de ácidos graxos de cadeia longa e substâncias fenólicas (BRASIL, 2014).

As antraquinonas presentes na cáscara-sagrada são capazes de estimular os movimentos peristálticos e, portanto, conferem a esta planta ação laxativa, resultando na indicação da mesma para tratamento da constipação. Além disso, a *Rhamnus purshiana* age como colagoga e hipocolesterolemia, também devido à presença de compostos antracênicos (LÔBO, 2013). No SUS, a cáscara-sagrada está disponível nas formas farmacêuticas de cápsula e tintura com 20 mg a 30 mg de derivados hidroxiantracênicos expressos em cascarosídeo (RENAME, 2020).

Figura 4: Cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.)



Fonte: <https://www.naturesfarma.com.br/cascara-sagrada-20g>

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

Maytenus ilicifolia (Figura 5), conhecida popularmente como espinheira-santa, é uma planta originária da região do sul do Brasil e pertencente à família Celastraceae. O nome espinheira-santa é devido às suas folhas possuírem bordas com espinhos e propriedades terapêuticas (NEGRI; POSSAMAI; NAKASHIMA, 2009). A planta é composta por substâncias de vários grupos fitoquímicos, destacando-se os triterpenos, flavonoides, taninos, principalmente os gálicos, óleos essenciais e alcaloides (SANTOS-OLIVEIRA; COULAUD-CUNHA; COLAÇO, 2009).

A espinheira-santa possui atividade antiulcerogênica, sendo indicada no tratamento de úlcera e gastrite (ALMEIDA *et al.*, 2015). Essa atividade está associada aos flavonoides, taninos e os triterpenos (JESUS; CUNHA, 2012). No SUS, a espinheira-santa está disponível nas formas de cápsula, tintura, emulsão oral e suspensão oral. Tais formas farmacêuticas apresentam de 20 mg a 30 mg de derivados hidroxiantracênicos expressos em cascarosídeo (RENAME, 2020).

Figura 5: Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek)



Fonte: <https://www.safarigarden.com.br/muda-de-espinheira-santa-maytenus-ilicifolia>

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

Harpagophytum procumbens (Figura 6) é uma planta herbácea nativa da África, pertencente à família Pedaliaceae e conhecida popularmente como garra-do-diabo, pois seus frutos lenhosos apresentam farpas com espinhos e curvadas. A principal substância encontrada na *H. procumbens* é o harpagosídeo, um iridoide glicosilado pertencente à classe dos monoterpenos. Além desse monoterpeno, também estão presentes açúcares, triterpenoides, fitosteróis, ácidos aromáticos e flavonoides (MNCWANGI *et al.*, 2012).

A garra-do-diabo apresenta ação anti-inflamatória devido à capacidade do harpagosídeo de inibir tanto a ciclooxigenase (COX) quanto a lipooxigenase (LOX), além de liberar citocinas e produzir óxido nítrico (ANAUATE; TORRES; MELLO, 2010). Esta ação anti-inflamatória possibilita a indicação da garra-do-diabo como coadjuvante no tratamento de osteoartrite e gota (NICOLETTI *et al.*, 2010). De acordo com a RENAME (2020), a garra do diabo é oferecida no SUS nas formas farmacêuticas de comprimido, cápsula e comprimido de liberação retardada, sendo 30 mg a 100 mg de harpagosídeo ou 45 mg a 150 mg de iridoides totais expressos em harpagosídeos.

Figura 6: Garra-do-diabo (*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn.)



Fonte: <http://flipper.diff.org/app/items/info/6532>

4.3.7. Guaco (*Mikania glomerata* Spreng.)

A *Mikania glomerata* (Figura 7), conhecida como guaco, é uma planta cultivada em quase todo o Brasil, geralmente encontrada em regiões de Mata Atlântica e, pertencente à família Asteraceae. Na composição química da planta são encontrados cumarinas, um dos principais responsáveis pelas propriedades farmacológicas da planta; sesquiterpenos; diterpenos do tipo caurano; triterpenos, principalmente lupeol; taninos; flavonoides e saponinas (CZELUSNIAK *et al.*, 2012).

O guaco atua como broncodilatador, antitussígeno e expectorante e, portanto, é indicado para auxiliar no tratamento de afecções do trato respiratório, como tosse persistentes e tosse com expectoração (NICOLETTI *et al.*, 2010). No SUS, é oferecido nas formas de tintura, xarope e solução oral com composição de 0,5 mg a 5 mg de cumarina (RENAME, 2020).

Figura 7: Guaco (*Mikania glomerata* Spreng.)



Fonte: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-024-1552-0_30

4.3.8. Hortelã (*Mentha x piperita* L.)

A hortelã (Figura 8), planta medicinal da família Lamiaceae, é nativa da Ásia, mas atualmente é cultivada em todo o mundo por ser muito utilizado como tempero, chá medicinal e também por fornecer óleo essencial (JÚNIOR; LEMOS, 2012).

A *Mentha x piperita* apresenta em sua composição química, ácidos graxos como o ácido linoleico, linolênico e palmítico; terpenoides voláteis, dentre eles mentol, mentona e isomentona; além de flavonoides, tais como a eriocitrina, hesperidina e luteolina (MCKAY; BLUMBERG, 2006). Dentre esses constituintes, o mentol tem sido o mais utilizado pelas indústrias farmacêutica, cosmética e alimentar, pois, possui propriedades anti-inflamatória e antioxidante, além de apresentar um odor agradável. (BARBALHO *et al.*, 2011).

No âmbito do SUS, a hortelã é oferecida na forma de cápsulas, sendo 60 mg a 440 mg de mentol e 28 mg a 256 mg de mentona (RENAME, 2020), e é indicada no tratamento da síndrome do cólon irritável, cólica intestinal, flatulência e espasmos (NICOLETTI *et al.*, 2010).

Figura 8: Hortelã (*Mentha x piperita* L.)



Fonte: <https://plumerya.com/produto/hortela-pimenta/>

4.3.9. Isoflavona-de-soja [*Glycine max* (L.) Merr.]

A *Glycine max* (Figura 9), conhecida como isoflavona-de-soja, pertence à família Fabaceae e é cultivada em todo o mundo, principalmente nos Estados Unidos, Brasil e Argentina. A soja é rica em isoflavonoides responsáveis por sua indicação no alívio dos sintomas da menopausa e como coadjuvante no tratamento da osteoporose. A soja possui também proteínas, saponinas, fosfolipídeos, fibras, ácido fítico, antocianinas, e ácidos orgânicos (SOWA *et al.*, 2014).

As isoflavonas-de-soja são conhecidas como fitoestrógenos, pois apresentam estrutura química similar ao estrógeno. Com a baixa concentração endógena de estrógenos observada durante o climatério, as isoflavonas ligam-se a aos receptores de estrógeno - que podem ser do tipo alfa e beta - resultando em atividade estrogênica e, consequentemente, suprimindo a deficiência desse hormônio (CARVALHO, 2014). No SUS, a isoflavona está disponível nas formas farmacêuticas de cápsula e comprimido, sendo 50 mg a 120 mg de isoflavonas (RENAME, 2020).

Figura 9: Isoflavona-de-soja [*Glycine max* (L.) Merr.]



Fonte: <http://luirig.altervista.org/schedenam/fnam.php?taxon=Glycine+max>

4.3.10. Plantago (*Plantago ovata* Forssk.)

A *Plantago ovata* (Figura 10), conhecida também como plantago, é uma espécie nativa do oeste Asiático, pertencente à família Plantaginaceae. Esta planta apresenta uma variedade de substâncias bioativas: compostos fenólicos, principalmente flavonoides; alcaloides; terpenoides, dentre eles os glicosídeos iridoides; e polissacarídeos (ADOM *et al.*, 2017). Os polissacarídeos possuem efeito laxativo, portanto a plantago é indicada principalmente em casos de constipação intestinal (HEFNY *et al.*, 2018).

No âmbito do SUS, a plantago é oferecida na forma de pó para dispersão oral na concentração 3 g a 30 g (RENAME, 2020).

Figura 10: Plantago (*Plantago ovata* Forssk.)



Fonte: <https://www.tuasaude.com/plantago-ovata/>

4.3.11. Salgueiro (*Salix alba* L.)

A *Salix alba* (Figura 11), conhecida popularmente como salgueiro ou salgueiro branco, é uma espécie originária das regiões do centro e do sul Europeu, Ásia Central e nordeste da África e pertence à família Saliaceae. No salgueiro, estão presentes glicosídeos fenólicos como a salicilina, salicortina, fragilina, populina, triandrina, vimalina, além de flavonoides e taninos (BRASIL, 2015). É importante destacar que a salicilina, substância ativa majoritária presente na planta, está associada às propriedades analgésica, antipirética e anti-inflamatória do salgueiro (SHARA; STOHS, 2015).

Segundo a RE NAME (2020), o salgueiro está disponível no SUS, nas formas farmacêuticas de comprimido, elixir e solução oral com 60 mg a 240 mg de salicina. É indicado como antitérmico anti-inflamatório e analgésico (FELTEN *et al.*, 2015).

Figura 11: Salgueiro (*Salix alba* L.)



Fonte: <https://pixabay.com/pt/photos/salix-alba-salgueiro-branco-amentos-846487/>

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

A unha-de-gato (Figura 12) é uma planta da família Rubiaceae encontrada principalmente na América Central e na América do Sul. A sua atividade biológica é extensa, apresentando propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, anticancerígena e imunoestimulantes (WEISS, 2019). A bioatividade da planta está relacionada principalmente aos compostos químicos nela presentes, dentre eles os alcaloides, triterpenos, e flavonoides, como por exemplo, as protocianidinas (HOYOS *et al.*, 2017).

A atividade antioxidante da planta é atribuída à elevada concentração de flavonoides que agem desativando ou impedindo a formação de espécies reativas de oxigênio (radicais livres), reduzindo o estresse oxidativo, por exemplo, no processo inflamatório (WILLIAMS, 2001), e, portanto, é indicada, principalmente no tratamento da artrite e da osteoartrite (FELTEN *et al.*, 2015). A unha-de-gato está disponível no SUS nas formas farmacêuticas de cápsula, comprimido e gel sendo 0,9 mg de alcaloides oxindólicos pentacíclicos presentes nessas apresentações (RENAME, 2020).

Figure 12: Unha-de-gato [*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.)]



Quadro 1- Medicamentos fitoterápicos padronizados no SUS

Nome popular	Nome científico	Indicação	Forma farmacêutica
Alcachofra	<i>Cynara Scolymus</i>	Arteriosclerose; Distúrbios do sistema hepatobiliar	Comprimido, solução oral, tintura
Aroeira	<i>Schinus terebinthifolia</i>	Cervicites; Vaginites; Cérvico-vaginites	Gel vaginal, óvulo vaginal
Babosa	<i>Aloe vera</i>	Queimaduras de 1º e 2º graus; Psoríase	Creme e gel
Cáscara-sagrada	<i>Rhamnus purshiana</i>	Constipação, Colagoga, Hipocolesterolemizante	Cápsula e tintura
Espinheira-santa	<i>Maytenus ilicifolia</i>	Úlcera; Gastrite	Cápsula, tintura, emulsão oral, suspensão oral
Garra-do-diabo	<i>Harpagophytum procumbens</i>	Osteoartrite; Gota	Comprimido, cápsula e comprimido de liberação retardada
Guaco	<i>Mikania glomerata</i>	Tosses persistentes; Tosses com expectoração	Tintura, xarope, suspensão oral
Hortelã	<i>Mentha x piperita</i>	Síndrome do cólon irritável; Cólica intestinal; Flatulência; Espasmos	Cápsulas
Isoflavona-de-soja	<i>Glycine max</i>	Alívio dos sintomas do climatério; Osteoporose	Cápsulas e comprimido
Plantago	<i>Plantago ovata</i>	Constipação	Pó para dispersão oral
Salgueiro	<i>Salix alba</i>	Antitérmico; Anti-inflamatório; Analgésico	Comprimido, elixir e solução oral
Unha-de-gato	<i>Uncaria tomentosa</i>	Artrite; Osteoartrite	Cápsula, comprimido e gel

Fonte: Elaborado pela autora

4.4. Panorama atual dos fitoterápicos no SUS

Um levantamento realizado pelo Ministério da Saúde, em 2004, em todos os municípios brasileiros, verificou que a fitoterapia estava presente em 116 municípios, contemplando 22 estados brasileiros (BRASIL, 2015). Muitos estados e municípios já apresentavam programas de fitoterapia com a utilização de recursos próprios, anteriormente à inclusão dessa terapêutica no âmbito nacional (MACHADO; CZERMAINSKI; LOPES, 2012).

A última atualização do Ministério da Saúde revelou que a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, está presente em 3.250 Unidades Básicas de Saúde (UBS) de 930 municípios brasileiros, beneficiando aproximadamente 12 mil pessoas por ano (BRASIL, 2016), as quais utilizam as plantas medicinais nas formas apresentadas abaixo:

- Planta medicinal fresca (*in natura*): É a planta coletada no momento do uso, procedente de hortos, resultantes de parcerias entre a Secretaria Municipal de Saúde e órgãos responsáveis pelo cultivo de plantas medicinais, tais como universidades e Secretarias Municipais de Agricultura, e assim, profissionais da área agronômica podem acompanhar a elaboração e implantação dessa etapa do projeto (BRASIL, 2012).
- Planta medicinal seca (droga vegetal): É a planta medicinal após processos de coleta e submetida às etapas de estabilização e secagem. A planta seca pode ser apresentada na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada e deve conter as substâncias responsáveis pela atividade terapêutica (BRASIL, 2018).
- Fitoterápico manipulado: Os fitoterápicos são manipulados por farmácias de manipulação públicas, incluindo as Farmácias Vivas, ou por farmácias de manipulação privadas conveniadas. Estas farmácias devem estar de acordo com a legislação vigente e devem seguir as condições de boas práticas de manipulação (BRASIL, 2012).
- Fitoterápico industrializado: Os fitoterápicos industrializados são produzidos por indústrias farmacêuticas e/ou laboratórios oficiais. Para que estes façam parte dos fitoterápicos oferecidos pela rede pública, os fornecedores (indústrias) devem ser qualificados, em conformidade com as normas do SUS (BRASIL, 2012).

4.4.1. Desafios e estratégias

As políticas públicas de saúde, como PNPMF e PNPIC foram importantes para que a fitoterapia pudesse se estabelecer no Brasil. A medicina, ao longo do tempo, tem compreendido o importante papel que a medicina alternativa desempenha na sociedade, inclusive a fitoterapia. Entretanto, apesar de estudos demonstrarem a aceitação e conhecimento por parte de profissionais do SUS, verifica-se que ainda existem barreiras e dificuldades em relação à utilização dessa terapia (COSTA *et al.*, 2019). Um dos desafios existentes nesse contexto é a falta de qualificação dos profissionais da saúde, tanto no âmbito de sua formação, quanto na capacitação, treinamento e educação permanente (MATSUCHITA. H; MATSUCHITA. A, 2015).

Em um estudo realizado nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) da cidade de Pelotas, no Rio Grande do Sul, foi constatado que somente 10% dos profissionais de saúde prescreviam fitoterápicos aos pacientes. De acordo com os autores, esse dado é um indicativo da baixa adesão dos profissionais à prescrição do medicamento fitoterápico, muitas vezes ocasionada pela ausência de conhecimento técnico-científico voltado ao uso e prescrição de fitoterápicos (OLIVEIRA *et al.*, 2012). Em outro estudo realizado no Rio Grande do Sul sobre o uso da fitoterapia nas UBS de Porto Alegre e as interações medicamentosas entre os fitoterápicos e outros medicamentos, mostrou que 6 dos 9 entrevistados não consideraram importante esse tipo de interação. Além disso, em relação à existência de efeitos adversos e toxicidade causados por fitoterápicos, 4 entrevistados afirmaram que estes não ocorrem. Observou-se, portanto, a necessidade de informação sobre os efeitos indesejáveis e interações dos fitoterápicos (MACHADO; CZERMAINSKI; LOPES, 2012).

Posteriormente, uma pesquisa realizada em Sousa (Paraíba) com a finalidade de avaliar a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos na saúde básica do município, 88% dos profissionais de saúde entrevistados relataram que não tinham conhecimento suficiente para orientação e/ou prescrição adequada de plantas medicinais ou de fitoterápicos. Este fato evidencia a necessidade de investimentos em cursos de qualificação a fim de capacitá-los para prescrever fitoterápicos e orientar a utilização (GADELHA *et al.*, 2015).

Em 2018, o estudo de Mattos *et al.* mostrou que em Blumenau (SC), 96,2% dos profissionais pertencentes à Estratégia Saúde da Família (ESF) acreditam no efeito terapêutico das plantas medicinais, mas não prescrevem por falta de conhecimento. Além disso, 98,7% dos

entrevistados concordaram com a iniciativa de ofertar esta prática integrativa e complementar no SUS após uma capacitação na área com cursos, literatura impressa, palestras e vídeo aulas. Vale ressaltar também, que 65,6% dos entrevistados demonstraram conhecimento sobre a PNPIC, porém 85,4% dos profissionais desconheciam a oferta de fitoterápicos na RENAME.

Recentemente, na análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no SUS, Ribeiro (2019) apontou dificuldades encontradas pelos profissionais entrevistados, tais como: interrupção dos programas devido às mudanças no governo do município; obstáculos na compra e aquisição de insumos (plantas medicinais, drogas vegetais, extratos e fitoterápicos industrializados) devido à ausência de fornecedores qualificados e também por causa de matéria-prima de baixa qualidade; ausência de recursos próprios e exclusivos à manutenção da fitoterapia no SUS; dificuldade de aquisição de insumos vegetais ou fitoterápicos industrializados por meio de processos licitatórios; falta de estrutura e equipamentos em laboratórios e farmácias de manipulação; ausência de locais apropriados para hortos; rigidez normativa; e falta de regulação adequada nos locais com programas de fitoterapia e adaptada às realidades regionais.

Por outro lado, Ribeiro (2019) destacou estratégias apontadas pelos entrevistados na manutenção dos programas de fitoterapia no SUS, dentre elas: apoio da população com associações de usuários e de profissionais; instituição de leis, decretos e portarias para garantir permanência e recursos orçamentários próprios; prestação de cursos de capacitação em fitoterapia para gestores, profissionais da saúde e população em geral, além de cursos vinculados à produção de plantas medicinais (produtores agrícolas) e manipulação de fitoterápicos; realização de eventos e campanhas de divulgação dos programas da fitoterapia; tornar a Farmácia Viva um modelo que incorpora as etapas de produção e dispensação de plantas medicinais e fitoterápicos; regionalização dos programas de fitoterapia por meio de ações e políticas do governo federal, mas principalmente por meio de políticas estaduais e municipais; levantamentos e estudos para apresentar o custo e a efetividade do uso de plantas medicinais e fitoterápicos pelo SUS; e parcerias e convênios com universidades e centros de pesquisa a fim de expandir as ações, os produtos e proporcionar legitimidade técnica, científica e normativa aos programas.

Além disso, a avaliação da fitoterapia na atenção primária mostrou que os profissionais de saúde, que passam por capacitação voltada à fitoterapia, são capazes de reconhecer as plantas medicinais e/ou fitoterápicos utilizados pelos pacientes que atendem e orientá-los, evitando

assim, práticas inadequadas que podem resultar no uso irracional e à crença nas propagandas midiáticas (ANTONIO; TESSER; MORETTI-PIRES, 2014).

Assim, com a qualificação dos profissionais da saúde, o apoio político em âmbito nacional com as políticas já existentes, a adesão dos gestores de estados e municípios e a participação da comunidade, as perspectivas para a fitoterapia no SUS são boas e poderão resultar na melhoria da qualidade de vida da população (MATSUCHITA. H; MATSUCHITA. A, 2015).

4.4.2. Prescrição e dispensação de plantas medicinais e fitoterápicos no SUS

A prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos pode ser realizada por profissionais de nível superior, como cirurgião dentista, nutricionista, enfermeiro, farmacêutico, médico, psicólogo-acupunturista, fisioterapeuta-acupunturista, terapeuta holístico e naturólogo, conforme regulamentação de cada conselho de classe (SIMIONATO; GOUVEIA, 2019).

A prescrição fitoterápica pode ser feita pelo Prontuário Eletrônico do Cidadão (PEC) do e-SUS Atenção Básica (e-SUS-AB), onde o prescritor deverá identificar: nome científico, sendo opcional o nome popular; parte usada; forma farmacêutica/modo de preparo; tempo de utilização; dosagem; frequência de uso; e horário. Além disso, é recomendado que a prescrição de plantas medicinais, drogas vegetais, medicamento fitoterápico e preparações magistrais sigam as orientações do Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e seus suplementos, Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e RENAME (SIMIONATO; GOUVEIA, 2019).

O Formulário Fitoterápico é voltado principalmente às práticas de manipulação e dispensação de fitoterápicos, contribuindo com os serviços de fitoterapia e Farmácias Vivas em todo o país (BRASIL, 2011; BRASIL, 2018), enquanto que o Memento Fitoterápico é um compêndio publicado pela Anvisa para orientar a prescrição de fitoterápicos no Brasil. O documento possui 28 monografias com informações baseadas em evidências científicas que poderão ajudar na conduta terapêutica do profissional prescritor (BRASIL, 2016).

Por outro lado, a RENAME disponibiliza uma lista com 12 fitoterápicos selecionados para as patologias mais prevalentes na Atenção Básica e que podem ser adquiridos pelo

componente básico da assistência farmacêutica (BRASIL, 2020). Assim, as secretarias estaduais e municipais de saúde podem adquirir, por meio da licitação pública, os medicamentos fitoterápicos, de acordo com a necessidade de cada região (BRASIL, 2017).

5. METODOLOGIA

O trabalho foi realizado por meio de uma revisão narrativa da literatura.

5.1. Levantamento de dados:

As bases de dados Scielo, PubMed, Google Acadêmico, livros e sites do Ministério da Saúde serviram como instrumento para coleta de dados, a partir das seguintes palavras-chave: nome científico da planta, nome científico da planta *versus* toxicidade; nome científico da planta *versus* interação medicamentosa, além de *herb and drugs interactions* e *medicinal plants and drug interactions*.

5.2. Seleção de artigos

A seleção foi realizada a partir de leitura criteriosa dos artigos encontradas nas bases de dados, sendo selecionada apenas a literatura que atendia aos critérios de inclusão como a ocorrência de interações medicamentosas de fitoterápicos com medicamentos, toxicidade das plantas medicinais, eventos adversos e contraindicação. Foram incluídas apenas os artigos publicados no período de 1995 a 2020, nos idiomas português e inglês.

5.3. Análise das informações

Após a coleta dos artigos, as principais informações obtidas nos estudos científicos foram descritas nos resultados.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As plantas medicinais e/ou os medicamentos fitoterápicos são constituídos de compostos químicos, que em sua maioria são responsáveis pelas suas variadas ações farmacológicas. Essas ações ocorrem como resultado da interação de vários constituintes químicos ativos, em diversos sítios de ação, em diferentes órgãos e tecidos. Entretanto, a complexidade dos constituintes aumenta a possibilidade de ocorrer interações quando medicamentos convencionais são utilizados concomitantemente (ALEXANDRE; BAGATINI; SIMÕES, 2008).

As interações medicamentosas consistem em respostas farmacológicas que alteram o efeito de um ou mais medicamentos devido a sua administração com outros medicamentos ou ainda com alimentos. Isto pode gerar uma potencialização do efeito do medicamento, redução de sua eficácia, eventos adversos ou não causar modificações no efeito esperado do medicamento. Essas interações podem ser úteis, podendo ser utilizadas de forma benéfica, ou ainda desfavoráveis, podendo gerar efeitos adversos (SECOLI, 2001).

A interação entre plantas medicinais e/ou fitoterápicos e fármacos convencionais pode causar alterações farmacológicas e mudanças nos perfis de eficácia e/ou segurança. Essas interações podem ser do tipo farmacodinâmica, onde ocorre um aumento ou diminuição do efeito do fármaco, devido ao sinergismo ou antagonismo, respectivamente, ou ainda, interações do tipo farmacocinéticas, que podem gerar alterações na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção. As interações que alteram a metabolização são as mais comuns, pois a presença de compostos químicos nas plantas e fitoterápicos pode promover a indução ou inibição de enzimas que são responsáveis pelo metabolismo oxidativo pertencentes ao citocromo P450, principal sistema responsável pela biotransformação de fármacos no organismo. Consequentemente, pode haver aumento dos efeitos farmacológicos, podendo ocorrer potencialização dos eventos adversos (OLIVEIRA; COSTA, 2004).

Além disso, as plantas medicinais e/ou medicamentos fitoterápicos podem desencadear reações adversas pela presença de seus próprios constituintes químicos, que podem se tornar relevantes durante o tratamento (CARNEIRO; COMARELLA, 2016). Por outro lado, é importante ressaltar que uma planta medicinal ou um fitoterápico pode manifestar eventos adversos a longo prazo e de forma assintomática, devido a presença de substâncias carcinogênicas, hepatotóxicas e nefrotóxicas (NICOLETTI *et al.*, 2007). Assim, o uso

inadequado, seja do fitoterápico ou da espécie vegetal, pode acarretar distúrbios graves, principalmente quando o paciente já apresenta fatores de riscos ou utiliza outros medicamentos (CARNEIRO; COMARELLA, 2016).

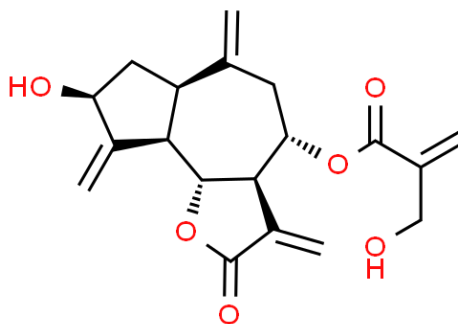
6.1. Alcachofra (*Cynara scolymus* L.)

A *Cynara scolymus* apresenta em sua composição química flavonoides, que atuam como inibidores da xantina oxidase. O uso concomitante com a colchicina, utilizada no tratamento de crises de gota, resulta em um aumento da toxicidade desse fármaco e compromete a atividade normal do fígado, visto que a colchicina é um inibidor da xantina oxidase, que catalisa a oxidação da purina ao ácido úrico, levando a hepatotoxicidade. Além disso, foram relatados que os efeitos adversos secundários decorrentes do uso da alcachofra, poderiam ser diarreia com contrações abdominais, azia, vômitos e possíveis reações alérgicas. Esses efeitos podem ser observados quando a alcachofra é usada simultaneamente com o anti-hipertensivo anlodipino, um bloqueador dos canais de cálcio, que é metabolizado pela enzima CYP3A4. A alcachofra aumenta a inibição dessa enzima e a concentração do anlodipino fica elevada no plasma, levando aos efeitos citados (CAMPOS *et al.*, 2018).

De acordo com Nicoletti *et al.* (2010) a diurese provocada pela alcachofra pode ser prejudicial quando administrada em associação com medicamentos diuréticos de alça (furosemida) e tiazídicos (clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida), pois esses podem desencadear níveis baixos de potássio na corrente sanguínea, levando a um quadro de hipocalcemia. Por outro lado, pode ocorrer uma redução do volume sanguíneo (hipovolemia) resultando em queda da pressão arterial.

Em um estudo para avaliar o efeito teratogênico de um extrato aquoso de folhas de *Cynara scolymus*, foram observados diminuição no peso e no tamanho fetal. No entanto, não foram identificadas malformações esqueléticas ou viscerais fetais. Segundo os autores, a alcachofra não é teratogênica, mas causa hipocolesterolemia em ratas prenhas, que está relacionada com o baixo peso corporal do feto (GOTARDO *et al.*, 2019). Para Queiroz, Gomes e Alves (2016), a alcachofra é contra indicada durante o período de amamentação, devido à presença da cinaropicrina (Figura 13), uma lactona sesquiterpênica, a qual apresenta um sabor amargo que pode ser excretada no leite.

Figura 13: Estrutura química da cinaropicrina



Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=106409>

Em relação à atividade mutagênica e genotóxica *in vivo* do extrato de *C. scolymus*, Zan *et al.* (2013) demonstraram que o extrato aquoso de alcachofra não apresenta efeito mutagênico e possui um baixo potencial genotóxico. No entanto, foi observada uma alteração na médula óssea no grupo tratado com 2000 mg/Kg, a maior dose testada, indicando que o chá de alcachofra deve ser consumido com moderação.

Consoante com o estudo de English *et al.* (2000), o extrato aquoso de alcachofra apresentou boa tolerabilidade e uma baixa ocorrência de efeitos colaterais, o que confirma a segurança da *Cynara scolymus*. Contudo, reações alérgicas, rinite e asma brônquica foram relatadas após administração oral da alcachofra. Assim, o uso da *C. scolymus* deve ser evitado em pessoas alérgicas a planta (MIRALLES *et al.*, 2003).

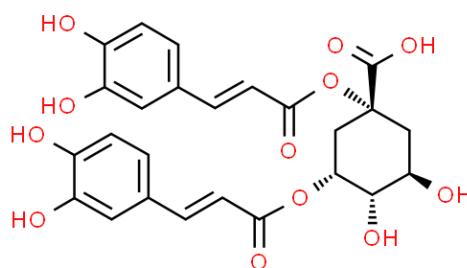
Além desses efeitos relatados, Pipili e colaboradores (2009), descreveram um caso raro de dermatite de fitocontato, com ocorrência de erupção bolhosa e bolhas hemorrágicas nas palmas e nos dedos das mãos (Figura 14) causados pela cinarina (Figura 15), substância presente nas folhas e no caule da alcachofra.

Figura14: Dermatite de fitocontato



Fonte:PIPILI *et al.* (2009)

Figura 15: Estrutura química da cinarina



Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=4445082>

6.2. Aroeira (*Schinus terebinthifolia* Raddi)

A avaliação da atividade mutagênica do extrato aquoso da casca do caule de *Schinus terebinthifolia* Raddi, revelou que o extrato produziu danos ao DNA e mutações nas bactérias. Segundo os autores, a mutagenicidade dos flavonoides presentes na planta está associada com a formação de espécies reativas de oxigênio e são responsáveis pelas lesões oxidativas observadas no estudo (CARVALHO *et al.*, 2003). Além disso, Varella-Barca, Agnez-Lima e Medeiros (2007) demonstraram que frações contendo flavonoides das cascas de *S. terebinthifolia* foram capazes de romper ligações fosfodiéster no DNA, gerando lesões que poderiam provocar mutações.

Posteriormente, Lima *et al.* (2009) estudaram a toxicidade aguda e subaguda do extrato etanólico de *S. terebinthifolia* em ratos Wistar. Os resultados do ensaio agudo revelaram que não ocorreram sinais de toxicidade ou mortes. O tratamento subagudo com o extrato provocou um aumento no Volume Corpuscular Médio (VMC), que indica a média do tamanho das hemácias, porém, essa alteração está dentro dos limites fisiológicos descritos para a espécie e não tem importância clínica. Portanto, a administração do extrato da casca de *Schinus terebinthifolia* não produziu efeitos tóxicos agudos e subagudos.

De acordo com Carlini *et al.* (2010), o extrato aquoso da planta não deve ser administrado em gestantes, pois foram verificadas malformações ósseas em filhotes de ratas após administração oral do extrato. Por outro lado, Amorim e Santos (2003) mostraram que o gel de *S. Terebinthifolia* pode ser usado em mulheres não grávidas, apresentando uma taxa de cura de 84%. No entanto, as principais reações adversas que podem ocorrer após o uso externo da aroeira como creme vaginal, são desconforto local, como ardência, queimação, irritação, inflamação e assadura (BRASIL, 2015).

Ademais, no estudo com os frutos da *S. terebinthifolia*, Pires *et al.* (2004), observaram alterações na morfologia gástrica de camundongos, com pequenos infiltrados inflamatórios, porém sem ocorrência de hemorragias, ulcerações ou necrose. Assim, os resultados do experimento, revelaram atoxicidade do extrato da aroeira, sendo seguro para o consumo humano.

6.3. Babosa [*Aloe vera* (L.) Burm. f.]

O estudo de Lee *et al.* (2004) relatou a interação da *Aloe vera* com o sevoflurano, onde os autores observaram uma potencialização dos efeitos antiplaquetários. Ambos inibem a produção de tromboxano A2 pela supressão da atividade da ciclooxygenase, impedindo a agregação plaquetária, resultando em sangramento.

Além da interação com o sevoflurano, Hervás-García *et al.* (2017) denotaram que o uso concomitante da *A. vera* com Interféron Beta (INF β), utilizado no tratamento de esclerose múltipla, causa hepatotoxicidade. Individualmente, ambos os medicamentos podem gerar toxicidade hepática. O INF β pode provocar um aumento assintomático das transaminases (ALT e AST), enquanto que a *Aloe vera* pode causar dano direto aos hepatócitos levando a hepatotoxicidade. Portanto, o risco de toxicidade hepática devido ao INF β é maior quando utilizado em associação com medicamentos ou produtos à base de ervas medicinais, como a *A. vera*, sendo necessário acompanhamento na utilização de terapias concomitantes.

Atualmente constam na literatura casos de hepatite aguda causada pelo consumo oral de *A. vera*. Em 2005, Rabe *et al.* reportaram o caso de uma mulher de 57 anos, que após ingerir comprimidos com 500 mg de extrato de *A. vera* apresentou sintomas como icterícia, prurido e dor abdominal. Posteriormente, Bottenberg *et al.* (2007) relataram um caso similar ao de Rabe *et al.*, com desenvolvimento de hepatite tóxica aguda. Mais recentemente, outros três casos foram descritos por Yang *et al.* (2010) envolvendo o consumo de *A. vera* e alterações hepáticas tóxicas. Além dessa hepatotoxicidade descrita na literatura, Pigatto e Guzzi (2005) relataram uma diminuição da concentração plasmática de hormônios tireoideanos (T₃ e T₄) associado ao consumo de extrato de *Aloe vera*, porém o mecanismo de ação da *A. vera* no metabolismo da tireóide em humanos ainda é desconhecido.

De acordo com estudo publicado por Holanda *et al.* (2009) o consumo de extrato de *A. vera* por via oral provoca maior captação de pertecnetato de sódio, um radiofármaco utilizado em diagnóstico por imagens, no sangue, fêmur, rins, fígado, estômago, testículos e tireóide em ratos testados, o que pode resultar em diagnósticos incorretos ou uma errada interpretação de resultados por imagem.

Em relação à toxicidade da *A. vera*, no teste agudo o extrato hidroalcóolico da planta produziu a morte de 20% na dose utilizada de 2.560 mg/Kg. No entanto, não foi possível estimar

a DL₅₀, que pode ser superior à dose usada no estudo. No teste de toxicidade subcrônica, não foram observados sinais de anormalidade e morte durante o tratamento. Segundo os autores, o extrato da *Aloe vera* pode ser considerado seguro, visto que a mesma apresentou baixa toxicidade em ambos os testes (NGHONJUYI *et al.*, 2016).

A atividade mutagênica da *A. vera* também foi avaliada em dois tipos de testes, um em *Allium cepa*, utilizando bulbos pequenos e uniformes e o outro em humanos, utilizando linfócitos de sangue periférico. Foi observado que na menor dose, 40 mL/L, a solução de *Aloe vera* não foi mutagênica em ambos os testes, enquanto que a dose mais concentrada, 400 mL/L, gerou um efeito mutagênico em *Allium cepa* e, portanto, essa concentração não foi utilizada em células humanas. Dessa forma, a solução de *Aloe vera* não é mutagênica na dose de menor concentração, podendo ser utilizada de forma segura (STURBELLE *et al.*, 2010).

Também é importante destacar que o uso prolongado por via oral da *A. vera* desencadeia neoplasias intestinais, relacionado com as antraquinonas presentes na planta, que depois de metabolizadas tornam-se mutagênicas no intestino (DUNNICK; NYSKA, 2013). Outros efeitos, tais como alterações na morfologia do reto e cólon, fissuras anais e prolapsos hemorroidais também podem ocorrer e estão relacionados à presença de derivados antracênicos (FALKENBERG, 2007). De um modo geral, as antraquinonas presentes na *Aloe vera* possuem efeito estimulante no intestino grosso, e assim, podem gerar reflexos na musculatura uterina induzindo ao aborto, portanto a utilização de *Aloe vera* não é recomendada durante o período gestacional (SILVEIRA; BANDEIRA, ARRAIS, 2008).

Ademais, as reações adversas que podem ser geradas pelo uso tópico da *Aloe vera* - forma de uso prevista para o fitoterápico disponível no SUS - são dermatite de contato, hipersensibilidade e queimação local. Esses eventos se devem possivelmente à presença de resquícios de antraquinonas no gel ou creme utilizado (FREITAS *et al.*, 2014).

6.4. Cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.)

A *Rhamnus purshiana* apresenta em sua composição, substâncias laxantes derivados de antraquinonas, tais como os cascarosídeos, que atuam inibindo a reabsorção de eletrólitos e água do cólon; agelocalmente como irritante para o cólon, provocando o peristaltismo e a evacuação das fezes (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases,

2019). Com isso, a cáscara-sagrada pode interferir na biodisponibilidade de medicamentos absorvidos no intestino (ISMAIL, 2009). Dessa forma, Patsalos e Perucca (2003) sugeriram que a possível interferência da cáscara-sagrada na absorção de fármacos antiepilépticos deve ser considerada. Além disso, a utilização da cáscara-sagrada pode levar a uma redução acentuada de potássio sérico e quando utilizada concomitantemente com fármacos diuréticos tiazídicos pode potencializar esse efeito (AWANG; FUGH-BERMAN, 2002).

O consumo oral da *R. purshiana* em doses recomendadas e por um período curto de tempo é considerada segura, com poucos e leves efeitos adversos. No entanto, o uso crônico pode causar náusea, dores abdominais, vômito, diarreia e câimbras (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2019). Ademais, o uso da cáscara-sagrada por período prolongado pode provocar uma patologia chamada Melanose coli, devido à presença da antraquinona que provoca lesões nos epitélios do cólon resultando na produção de lipofuscina, um pigmento escuro característico da doença (KEW *et al.*, 2013). Além disso, o uso contínuo de laxantes antracênicos, tais como a *R. purshiana*, tem sido um fator de risco na ocorrência de câncer colorretal, devido ao efeito que as antraquinonas exercem na bomba de efluxo reduzindo os mecanismos de defesa do epitélio do cólon, ou por um efeito citotóxico direto nas células intestinais humanas (VAN GORKOM, 2002).

Outros efeitos adversos são relatados na literatura. Dentre esses, García-Cortés e colaboradores (2008) relataram um caso de icterícia devido à utilização de *R. purshiana*. Segundo os autores, o paciente apresentou parâmetros bioquímicos alterados de forma significativa, com danos hepatocelulares evidentes. Ademais, foi descrita a ocorrência de hepatite colestática grave associada à ingestão de *R. purshiana* (NADIR; REDDY; VAN, 2000). Ainda foram relatados por Giavina-Bianchi *et al.* (1997) a ocorrência de asma e rinite induzidas pela manipulação de *R. purshiana*.

A cáscara-sagrada é contraindicada para portadores de doenças crônicas intestinais, apendicite, doença de Crohn, sangramento retal e colite ulcerativa devido às propriedades laxantes (LÔBO, 2013). A utilização de cáscara-sagrada também não é recomendada para pacientes com doença renal, pois as antraquinonas podem se acumular no tecido renal e promover um desequilíbrio eletrolítico (FOOTE; COHEN, 1998).

Além de estimularem o peristaltismo intestinal, as antraquinonas podem estimular a musculatura uterina, e, portanto, podem causar partos prematuros e podem ser excretadas no

leite materno. Assim, não é recomendado o consumo da *Rhamnus purshiana* por mulheres grávidas e lactantes (SHINDE; PATIL; BAIRAGI, 2012).

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

Os taninos presentes na *M. ilicifolia* podem formar complexos insolúveis com proteínas plasmáticas gerando um aumento na biodisponibilidade de fármacos inibidores de protease, uma vez que essa classe de fármacos antirretrovirais se liga à proteína plasmática. O aumento da biodisponibilidade desses fármacos resulta em uma potencialização de seus efeitos colaterais, dentre eles a estase sanguínea, que está relacionada à redução da velocidade do fluxo sanguíneo (SALES *et al.*, 2008).

Em relação aos efeitos adversos relacionados ao uso da espinheira-santa, voluntários do estudo clínico realizado com tal planta, relataram poliúria, cefaleia, sonolência, náusea, tremor nas mãos, cistite e dor nas articulações das mãos. A reação adversa mais comum foi à xerostomia (boca seca), que pode estar associada à presença de taninos, pois esses compostos são adstringentes e podem causar sensação de boca seca (TABACHI; DUARTE-ALMEIDA; CARLINI, 2017).

Na avaliação do efeito da *Maytenus ilicifolia* na espermatogênese em camundongos, Montanari, Carvalho e Dolder (1998) observaram células germinativas imaturas, núcleos picnóticos (morte eventual de células germinativas) e túbulos seminíferos vacuolizados, porém o processo espermatogênico não foi prejudicado. Além disso, altas doses do extrato etanólico de *M. ilicifolia*, de 800 mg/Kg/dia durante 30 dias, foram capazes de reduzir significativamente o peso corporal dos animais avaliados.

No estudo de Montanari e Bevilacqua (2002) foram investigados os efeitos do extrato hidroalcoólico das folhas de *Maytenus ilicifolia* em ratas prenhas, onde os autores observaram que a atividade estrogênica do extrato dificultou a aderência do embrião na parede uterina, resultando em perda embrionária antes do período de implantação. Entretanto, o extrato administrado durante ou após o período de implantação não induziu à malformação e morte fetal. Portanto, apenas a fase de pré-implantação embrionária é suscetível à ação da *M. ilicifolia*. Por outro lado, Cunha-Laura *et al.* (2014), demonstraram que administração do extrato de *Maytenus ilicifolia* obtido de uma mistura de acetona-água, não provocou alterações na parede

uterina ou perda embrionária pré ou pós-implantação. Ademais, não detectaram efeitos teratogênicos, uma vez que, os fetos demonstraram desenvolvimento normal sem malformações viscerais ou esqueléticas. Dessa forma, diferentemente do estudo realizado por Montanari e Bevilacqua (2002), os autores concluíram que o extrato de *M. ilicifolia* não provoca perda embrionária pré-implantação, indicando que a espinheira-santa não interfere no desenvolvimento embrionário e fetal.

De forma análoga, Tabachi, Duarte-Almeida e Carlini (2017) demonstraram ausência de efeitos tóxicos após administração de doses altas do extrato de *Maytenus ilicifolia* e também não observaram efeitos tóxicos quando a administração do extrato foi realizada por um período maior de tempo. Além disso, também não foram observados efeitos teratogênicos no estudo.

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

A *Harpagophytum procumbens* apresenta atividade anticoagulante e capacidade de causar hemólise bastante significativa, potencializando o efeito anticoagulante de medicamentos como a varfarina e o ácido acetilsalicílico e, conseqüentemente, aumentando o risco de hemorragias quando os mesmos são usados concomitantemente com esse fitoterápico (CORDIER *et al.*, 2012).

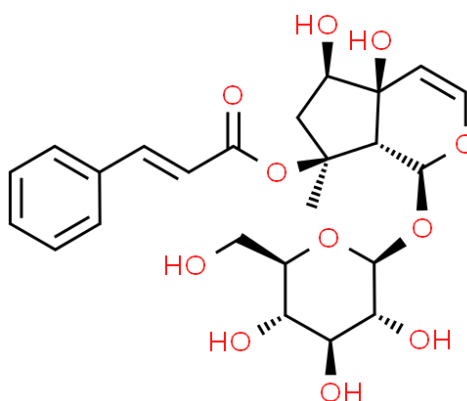
Em relação aos efeitos adversos provocados pelo uso oral de *H. procumbens*, podem ocorrer diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia, vertigem e reações alérgicas como erupções na pele e urticária (JOSHI *et al.*, 2020). Além disso, Cuspidi *et al.* (2015) relataram o desenvolvimento de hipertensão arterial associado ao uso de *H. procumbens*, devido à redução da vasodilatação, da diminuição da excreção de sódio na urina e aumento da produção de prostaglandinas vasoconstritoras (tromboxanos e leucotrienos), levando ao efeito vasopressor.

O estudo *in vitro* de Romiti e colaboradores (2009) avaliou o efeito de três extratos de *H. procumbens* e da substância pura harpagosídeo, obtidos por meio do dimetilssufóxido, sobre o transportador ABCB1/ P-glicoproteína. Os autores observaram que *H. procumbens* é capaz de interagir com esse transportador e que o efeito não está relacionado ao teor de harpagosídeo, uma vez que a substância pura não interagiu com o transportador. Diante disso, a modulação da atividade e da expressão do transportador ABCB1/ P-glicoproteína por *H. procumbens*

possivelmente aumenta a ocorrência de interações medicamentosas, mas o mecanismo responsável por esta modulação ainda precisa ser estudado.

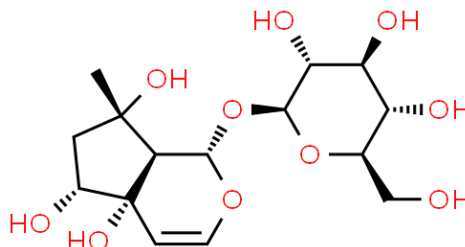
Adicionalmente, foi avaliada a inibição das enzimas CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 e a indução da expressão da CYP3A4 através da ativação do receptor Pregnano X (PXR) em dez preparações comerciais à base de *H. procumbens*, bem como das substâncias harpagosídeo (Figura 16) e harpagida (Figura 17). O PXR é um receptor nuclear, regulador transcricional dos genes do citocromo P450, principalmente da CYP3A4. O mesmo forma um heterodímero com o receptor retinóide X (RXR) através da resposta xenobiótica que foram identificados nos promotores do gene CYP3A. Dentre as preparações avaliadas, 5 foram capazes de inibir levemente a CYP3A4 e as outras 5 ativaram levemente a expressão da CYP3A4. Harpagosídeo e harpagida isoladamente não inibiram a CYP3A4. Com os resultados apresentados, foi observado que o harpagosídeo é responsável pela atividade biológica da garra-do-diabo, sendo assim, as preparações com maior ação farmacológica, ou seja, com maior quantidade de harpagosídeo, não mostraram inibição ou indução clinicamente relevante da CYP3A4. Portanto, a ocorrência de interações entre preparações de *H. procumbens* e medicamentos convencionais através de inibição ou ativação do sistema enzimático P450 é irrelevante (MODARAI *et al.*, 2011; MOORE; KLIEWER, 2000).

Figura 16: Estrutura química do harpagosídeo



Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=4444874>

Figura 17: Estrutura química da harpagida



Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=83997>

Recentemente, Joshi e colaboradores (2020) realizaram ensaio de toxicidade do extrato aquoso de *H. procumbens* em ratos machos e fêmeas e observaram que o mesmo causou um aumento significativo nos níveis de potássio, fósforo e sódio. No entanto, não foram detectados efeitos histopatológicos no fígado, coração, rins, pulmão e no trato gastrointestinal dos animais testados associado ao consumo do extrato.

A garra-do-diabo não é recomendada para pacientes que possuem úlceras gástricas e duodenais, uma vez que a mesma apresenta um forte sabor amargo que estimula a produção de secreção do ácido gástrico (BRIEN; LEWITH; MCGREGOR, 2006). Ademais, não é recomendada para pacientes portadores de cálculos biliares, pois os metabólitos iridoides presentes na planta apresentam atividade colerética, isto é, estimulam a secreção biliar, aumentando o risco de formação desses cálculos e, eventualmente, pode levar ao desenvolvimento de pancreatite aguda (DOUROS *et al.*, 2013).

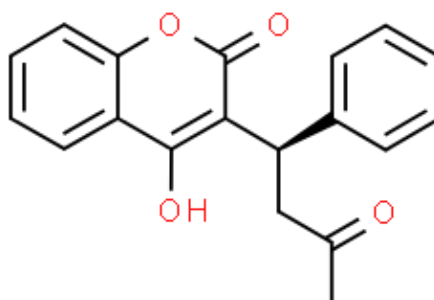
Além disso, o estudo de Mahomed e Ojewole (2009) demonstrou que o extrato aquoso de *H. procumbens* apresenta atividade uterotônica, ao induzir a contração muscular de tubas uterinas de ratas grávidas, o que pode estar associado ao uso popular da planta como indutor e/ou acelerador do parto, bem como para a expulsão de placenta em mulheres grávidas. Dessa forma, os autores sugerem que o uso da *H. procumbens* deve ser contraindicado durante a gravidez.

6.7. Guaco (*Mikania glomerata* Spreng.)

O guaco, quando utilizado em doses acima da posologia recomendada ou por período muito prolongado, pode provocar aumento da frequência cardíaca, vômitos e diarreia, que desaparecem com a suspensão da terapia. Além disso, devido ao efeito anticoagulante da cumarina presente na planta também pode ser observado sangramentos indesejáveis (BRASIL, 2018).

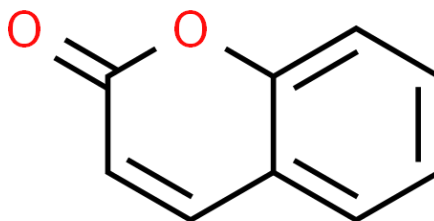
De forma semelhante, o guaco interfere significativamente no tratamento com anticoagulantes orais como a varfarina (Figura 18), uma vez que tanto a cumarina (Figura 19), substância presente na *Mikania glomerata*, quanto à varfarina, possuem propriedades anticoagulantes devido à similaridade estrutural com a vitamina K (Figura 20). A vitamina K é um cofator essencial para a síntese de fatores de coagulação II, VII, IX e X (CHAVES *et al.*, 2010) e a semelhança estrutural possibilita a varfarina e a cumarina de agirem como antagonistas da vitamina K, dificultando a ativação dos fatores de coagulação, o que resulta em aumento do risco de hemorragias (LEITE; MARTINS; CARTILHO, 2016).

Figura 18: Estrutura química da varfarina



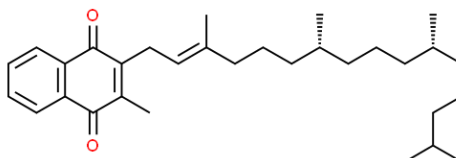
Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=10533326>

Figura 19: Estrutura química da cumarina



Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=13848793>

Figura 20: Estrutura química da vitamina K



Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=4447652>

Além da interação com a varfarina, extratos etanólicos secos de *Mikania glomerata* interagem sinergicamente *in vitro* com os antibióticos: tetraciclina, cloranfenicol, gentamicina, vancomicina e penicilina (BETONI *et al.*, 2006). No entanto, o mecanismo de ação ainda é desconhecido.

Segundo Sales *et al.* (2008) fármacos utilizados para tratar os pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV – Human Immunodeficiency Virus) como zidovudina,

didanosina, estavudina, lamivudina, tenofovir, nevirapina, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir podem provocar pancitopenia, ou seja, redução dos níveis de hemácias, leucócitos e plaquetas. Assim, a utilização concomitante com a *Mikania glomerata* pode potencializar esse efeito, devido à possível quelatação dos íons de ferro pela cumarina.

Leite *et al.* (2003), analisaram os efeitos do extrato hidroalcólico de *M. glomerata* nos órgãos reprodutivos de ratos wistar, bem como na produção de espermatozoides e nos níveis de testosterona. Não foram observadas mortes, alteração da atividade locomotora, piloereção ou qualquer outro sintoma clínico de toxicidade e alterações na hipófise, a qual está relacionada ao desenvolvimento e funcionamento do sistema reprodutor. Além disso, os autores não observaram alterações na produção de espermatozoides, mas detectaram algumas alterações morfológicas, tais como espermatozoides sem cabeça, sem cauda ou com a cauda enrolada. No entanto, essas alterações encontradas na morfologia dos espermatozoides foram semelhantes ao grupo controle que não recebeu o extrato da planta. Por fim, observaram que o nível sérico de testosterona reduziu, mas não significativamente. Logo, os autores concluíram que o extrato da planta não interfere na fertilidade ou produz efeitos tóxicos no sistema reprodutor.

Apesar disso, Santana *et al.* (2014) observaram sinais de toxicidade em camundongos, tais como contrações abdominais, piloereção e taquicardia e mortes, estabelecendo a dose letal de 50 % dos animais (DL₅₀) de 3000 mg/Kg. Em relação aos parâmetros bioquímicos, foi verificado que a dose de 400 mg/Kg do extrato aumentou os níveis de creatinina, enquanto que os valores de ureia reduziram nas doses de 200 a 400 mg/Kg, portanto, de acordo com os autores, provavelmente, o extrato causa apenas pequenas alterações renais sem relevância clínica. No que diz respeito aos parâmetros hematológicos, foram observados durante o tratamento, um aumento no valor de VCM (Volume Corpuscular Médio) e HCM (Hemoglobina Corpuscular Média) nos grupos tratados com o extrato de *M. glomerata*, nas doses de 200, 300 e 400 mg/Kg. Após o tratamento não foram verificadas alterações hematológicas nos camundongos. Dessa forma, os resultados do estudo demonstraram que o extrato da *M. glomerata* pode ser utilizado por humanos, pois apresentou um valor seguro de DL₅₀, bem como não induziu mudanças significativas nos parâmetros bioquímicos e hematológicos.

Posteriormente, Fulanetti *et al.* (2016) avaliaram os possíveis efeitos tóxicos do extrato aquoso da *Mikania glomerata* durante o período gestacional de ratas hipertensas. A cumarina, substância presente no guaco, tem ação vasodilatadora que é importante para diminuir a hipertensão arterial. No entanto, os resultados demonstraram que o guaco não causou

vasodilatação, e, portanto, não agiu como hipotensor nos animais tratados. Em relação à análise macroscópica dos fetos, não foram observadas anormalidades, sugerindo que o extrato não apresenta efeitos teratogênicos. De acordo com os autores, estudos mais detalhados devem ser realizados com doses mais altas da *Mikania glomerata* com o intuito de avaliar a toxicidade.

A *Mikania glomerata* é contraindicada para pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia à planta ou outras espécies da mesma família Asteraceae (BRASIL, 2018). Ademais, não é aconselhado o uso do guaco em crianças com idade menor que um ano e em mulheres gestantes, pois pode ocorrer sangramento devido à presença de cumarina (CZELUSNIAK *et al.*, 2012).

6.8. Hortelã (*Mentha x piperita* L.)

A *Mentha piperita* interfere no sistema enzimático hepático citocromo P450 e, como consequência os níveis plasmáticos de alguns medicamentos administrados concomitantemente, podem aumentar, resultando em potencialização dos efeitos terapêuticos e adversos (NICOLETTI *et al.*, 2010).

A *M. piperita* inibe as isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 do citocromo P450 (UNGER; FRANK, 2004). Medicamentos como o paracetamol, varfarina, propranolol e clomipramina são metabolizados pela isoforma CYP1A2; a CYP2C9 metaboliza medicamentos como o ibuprofeno, losartana, fluoxetina e fenitoína e a CYP2C19 é responsável pelo metabolismo do omeprazol, amitriptilina, fluoxetina, diazepam e fenobarbital. Com isso, a farmacocinética desses fármacos pode ser alterada quando utilizada em associação com a *M. piperita*, visto que a mesma inibe as isoformas citadas. Embora a expressão da CYP2D6 seja de apenas 5%, essa isoforma metaboliza medicamentos tais como, propafenona, timolol, haloperidol e risperidona e quando administrados concomitantemente com a *M. piperita*, a mesma potencializa os efeitos adversos desses fármacos (MAZZARI; PRIETO, 2014).

Além disso, o óleo essencial de hortelã-pimenta também é capaz de inibir isoformas do citocromo P450. Assim, o óleo essencial de hortelã-pimenta aumenta significativamente a biodisponibilidade oral da ciclosporina - um agente imunossupressor utilizado para impedir a rejeição de órgãos transplantados - através da inibição da isoenzima 3A do citocromo P450 (WACHER; WONG S.; WONG H., 2002). Dresser *et al.* (2002) observaram que o óleo

essencial da *Mentha piperita* e dois de seus componentes majoritários, mentol e acetato de mentil, são inibidores moderados do metabolismo da nifedipina em microsomas hepáticos humanos, atuando como inibidores reversíveis com afinidade tanto para a enzima quanto para o complexo enzima-substrato.

No ensaio *in vitro* do efeito sinérgico entre a *Mentha piperita* e antimicrobianos, Betoni *et al.* (2006) observaram que a tetraciclina, o cloranfenicol e a netilmicina apresentaram sinergismo com o extrato da planta. No entanto, o mecanismo sinérgico não foi elucidado. Em outro estudo, para avaliar a ação sinérgica do óleo de *M. piperita* com antimicrobianos (gentamicina e ampicilina) e antifúngicos (anfotericina B, miconazol e fluconazol), Rosato *et al.* (2018) observaram sinergismo entre a *Mentha piperita* e os antimicrobianos, com destaque para a atividade sinérgica com a gentamicina. Por outro lado, o efeito sinérgico da planta com os antifúngicos foram menos pronunciados.

Em um estudo de toxicidade envolvendo o óleo essencial de *Mentha piperita*, os autores relataram uma diminuição nos níveis de glóbulos brancos e um aumento significativo na contagem de plaquetas. Além disso, foi observada uma redução nos níveis de colesterol como lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de ácido úrico (SHARAFI *et al.*, 2010). Akdogan *et al.* (2004) relataram um aumento nos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) e uma redução nos níveis de testosterona em camundongos que receberam o chá de *M. piperita*. Os autores observaram que o efeito causado pela *M. piperita* no tecido testicular foram à interrupção segmentar da maturação nos túbulos seminíferos.

Posteriormente, Golalipour *et al.* (2011) relataram que a administração oral do extrato hidroalcolólico de *Mentha piperita*, ocasionou uma redução no peso dos fetos. No entanto, não foi evidenciada a ocorrência de malformações congênitas, demonstrando que o extrato da planta não tem efeito teratogênico em fetos quando usados durante o período embrionário. Ademais, não foram observados sinais de toxicidade materna durante o experimento e nenhum óbito foi registrado.

Em relação aos efeitos adversos provocados pelo uso oral da *M. piperita*, podem ocorrer azia, náusea, vômito e dores abdominais (KEIFER *et al.*, 2008). Além disso, Bayat e Borici-Mazi (2014) relataram o caso de anafilaxia após a ingestão da *M. piperita*, com aparecimento de inchaço nos lábios e na língua, aperto na garganta e falta de ar. Quando utilizada na forma tópica, a *M. piperita* pode gerar dermatite de contato alérgica, com vermelhidão, prurido e

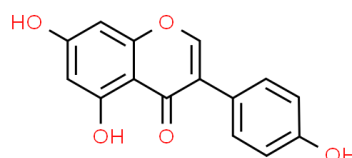
edema devido à presença do mentol na planta (CALAPAI *et al.*, 2016). Ademais, a administração intravenosa da *M. piperita* resultou em edema pulmonar e lesão pulmonar aguda, possivelmente devido à toxicidade direta e um aumento na permeabilidade vascular pulmonar (BEHREND; BEIDERLINDEN; PETERS, 2005).

A *Mentha piperita* é capaz de reduzir os níveis séricos de ferro e ferritina e aumentar a ligação a ferro não saturado, possivelmente devido ao alto teor de mentol na planta e, conseqüentemente, resulta em deficiência de ferro. Sendo assim, seu uso é contraindicado em pacientes com anemia ferropriva, gestantes e crianças (AKDOGAN; GULTEKIN; YONTEM, 2004). Em pacientes portadores de doença de refluxo gastroesofágico, o uso da *M. piperita* não é recomendado, pois ocasiona dispepsia devido ao efeito relaxante do esfíncter esofágico inferior causado pela hortelã pimenta (KEIFER *et al.*, 2008).

6.9. Isoflavona-de-soja [*Glycine max* (L.) Merr.]

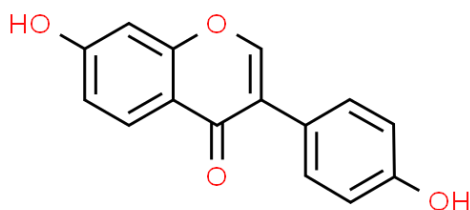
As isoflavonas, presentes na soja, representam uma classe de compostos químicos conhecidos como fitoestrógenos. Os tipos principais de isoflavonas de soja são a genisteína (Figura 21) e a daidzeína (Figura 22) ou em suas respectivas formas com glicosídeos, a genistina (Figura 23) e daidzina (Figura 24) (AGUIAR, 2002).

Figura 21: Estrutura química da genisteína



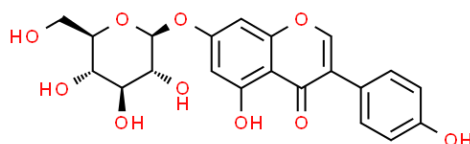
Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=4444448>

Figura 22: Estrutura química da daidizeína



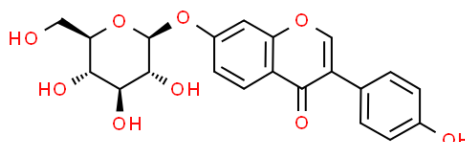
Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=4445025>

Figura 23: Estrutura química da genistina



Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=4444736>

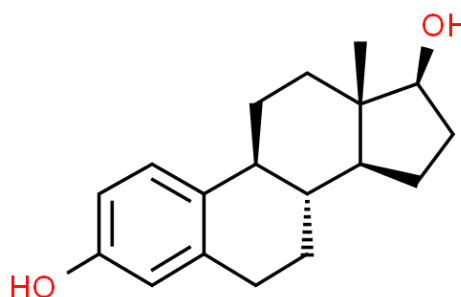
Figura 24: Estrutura química da daidzina



Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=97088>

Estes compostos bioativos apresentam estrutura química similar ao estradiol (Figura 25), o principal hormônio feminino, e assim têm a capacidade de se ligar aos receptores de estrogênio. Com isso, esses fitoestrógenos são capazes de diminuir os sintomas do climatério, atuando na melhora da atrofia urogenital, ondas de calor e osteoporose (CONSONI; BONGIOLO, 2008).

Figura 25: Estrutura química do estradiol



Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=5554>

As isoflavonas podem interagir com enzimas e transportadores de medicamentos e modular sua atividade, alterando assim o perfil de absorção, metabolismo, distribuição, excreção e toxicidade dos medicamentos administrados concomitantemente (TANEJA; RAJU; WAHAJUDDIN, 2016). Quando ocorre a associação desse fitoterápico com a levotiroxina, pode ocorrer diminuição na absorção de tiroxina (MARLIÉRE *et al.*, 2008). Outro tipo de interação que pode ocorrer é com a digoxina e com a quinidina, ambos utilizados no tratamento de problemas cardíacos. Estes fármacos são substratos da glicoproteína P, que interfere na biodisponibilidade oral, facilita a excreção biliar e a eliminação renal dos fármacos. No entanto, a isoflavona de soja possui uma atividade inibitória sobre a glicoproteína P, ocasionando uma elevação da concentração sérica dos dois fármacos, podendo gerar intoxicação ou potencialização dos efeitos adversos (MORRIS; ZHANG, 2006).

Além dessas interações, a *Glycine max* inibe a isoforma CYP1A2 do citocromo P450 (SHON; NAM, 2004). Essa isoforma é responsável pelo metabolismo de alguns fármacos, tais como o paracetamol, varfarina, propranolol e clomipramina. Com isso, a *G. max* pode interferir na farmacocinética desses fármacos resultando na potencialização de efeitos adversos, podendo gerar toxicidade devido à inibição do metabolismo desses fármacos (MAZZARI; PRIETO, 2014).

A utilização de isoflavonas de soja por período prolongado foi associada a um aumento da incidência de hiperplasia endometrial. Os efeitos do estrogênio a nível endometrial nos pacientes tratados com as isoflavonas pode ser atribuído a uma sensibilidade dos receptores de estrogênio no tecido do endométrio a esse fitoestrógeno. Se o efeito estrogênico não for contrabalanceado com um progestogênio, pode ocorrer o desenvolvimento de hiperplasia endometrial. Assim, o uso desse fitoestrógeno deve ser avaliado, principalmente em mulheres com alto risco de câncer de endométrio. (UNFER *et al.*, 2004).

Segundo Carmichael *et al.* (2013), a exposição gestacional a compostos estrogênicos aumenta o risco de ocorrer hipospádia (malformação congênita na qual a abertura da uretra peniana está no lado ventral do pênis), devido ao potencial de atuar no metabolismo do estrogênio. Para North e Golding (2000) o risco de desenvolver hipospádia é quatro vezes maior entre meninos nascidos de mulheres que consumiram a isoflavona de soja durante a gravidez. Além disso, a hipospádia pode ocorrer em fetos femininos nascidos de gestantes que ingeriram o fitoestrógeno no período gestacional, resultado da inibição na junção da prega uretral ou do aumento da apoptose de tecidos do seio urogenital durante o desenvolvimento.

Assim, o consumo de isoflavonas deve ser evitado durante a gravidez (PADILLA-BANKS, 2012).

Em relação à segurança das isoflavonas, essas são bem toleradas, com leves alterações gastrointestinais como constipação, flatulência e náusea (TSOUROUNIS, 2001). No entanto, o consumo de isoflavonas de soja por tempo prolongado demonstraram um efeito estimulatório nas mamas, caracterizado por aumento de secreção de líquidos, surgimento de células epiteliais hiperplásicas e níveis elevados de estradiol, evidenciando um estímulo estrogênico que pode aumentar o risco de desenvolvimento de câncer de mama (DEES *et al.*, 1997). Além disso, a ingestão de isoflavonas está associada com o risco de doenças relacionadas à tireóide, visto que as mesmas são potentes anti-tireoidianos (CLAPAUCH *et al.*, 2002). Por outro lado, o excesso de ingestão de soja estimula sinergicamente o desenvolvimento de tireóide em ratos com deficiência de iodo (IKELDA *et al.*, 2000).

6.10. Plantago (*Plantago ovata* Forssk.)

A Ispaghula é uma fibra solúvel em água, obtida a partir da moagem da casca de sementes de *Plantago ovata*. Essa fibra é composta por polissacarídeos formadores de gel; como arabinosilano e arabinose e por açúcares, como a xilose, os quais podem causar efeitos indesejáveis quando consumidos inadequadamente ou simultaneamente com outros fármacos (GONÇALVES; ROMANO, 2019).

A interação da fibra da *P. ovata* com fármacos que atuam no sistema nervoso central, como o lítio e a carbamazepina pode diminuir os níveis séricos desses fármacos, reduzindo a sua biodisponibilidade (FERNANDEZ *et al.*, 2012). Essa capacidade de adsorção de fármacos pela ispaghula também diminui a biodisponibilidade de levotiroxina, resultando em redução da absorção de tiroxina e, portanto, torna-se necessária a administração de doses maiores que as usuais (LIEL *et al.*, 1996; MARLIÉRE *et al.*, 2008). Também pode ser observada uma redução na absorção de fármacos que atuam no sistema cardiovascular como a digoxina (FERNANDEZ *et al.*, 2012), e de hipoglicemiantes, como a metformina quando estes são administrados em associação com a *Plantago ovata* (DÍEZ *et al.*, 2017).

Por outro lado, há fármacos que têm sua absorção aumentada quando em associação com plantago, como é o caso do etinilestradiol que apresenta leve aumento de absorção, porém

com taxa de absorção mais lenta (GARCÍA *et al.*, 2000) e, a levodopa que tem aumento da absorção e diminuição da velocidade de eliminação (DIEZ *et al.*, 2008).

Como a fibra possui propriedades laxativas, ela pode interferir nos efeitos de fármacos antidiarreicos como a loperamida, os quais inibem os movimentos peristálticos e melhoram a consistência das fezes (BLISS *et al.*, 2014). Dessa forma, a ispaghula não deve ser usada em associação com medicamentos antidiarreicos. A toxicidade da *P. ovata* também foi avaliada. Lagarto Parra *et al.* (1999) observaram a manifestação de sintomas como respiração acelerada e convulsões, após ingestão do extrato hidroalcoólico da planta. No entanto, o extrato foi classificado como não tóxico, de acordo com o valor estimado da DL₅₀.

A ispaghula é um pó que se dispersa com facilidade durante o manuseio e é considerado um alérgeno ocupacional potente, que pode provocar hipersensibilidade em trabalhadores expostos, principalmente em profissionais de saúde que o dispensam para pacientes, e trabalhadores em indústrias que processam as sementes (VINÃS *et al.*, 2017). Ademais, Collado-Chagoya (2018) descreveram um caso de reação anafilática, com aparecimento de erupções cutâneas, inchaço na face, pálpebras e lábios, edema e chiado no peito, associado à inalação da ispaghula. Também foi descrita um caso de asma relacionada à inalação da *Plantago ovata* (ALÉMAN *et al.*, 2001).

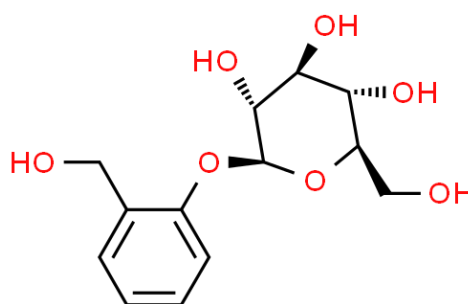
Outros eventos adversos podem ocorrer durante a ingestão oral da *P. ovata* como flatulência, dores abdominais, inchaço, náusea e vômito (PITTLER; SCHMIDT; ERNST, 2005), e anafilaxia seguida de morte (KHALILI; BARDANA; YUNGINGER, 2003). Outro ponto relevante é que, se a ispaghula for ingerida sem a quantidade adequada de líquidos pode ocorrer obstrução intestinal (HEFNY *et al.*, 2018). Além disso, o uso da *P. ovata* não é indicado para pacientes que tenham hipersensibilidade à planta (BRASIL, 2014) e para gestantes, visto que é utilizado popularmente como abortivo (SHAH *et al.*, 2009).

6.11. Salgueiro (*Salix alba* L.)

A salicilina (Figura 26) e a salicortina (Figura 27), salicilatos presentes no extrato da casca do salgueiro, são metabolizados pela flora intestinal em saligenina (Figura 28), a qual é metabolizada pelo fígado em ácido salicílico (Figura 29). Dessa forma, a salicilina está quimicamente relacionada ao ácido acetilsalicílico (aspirina®) e ao ácido salicílico (SHARA;

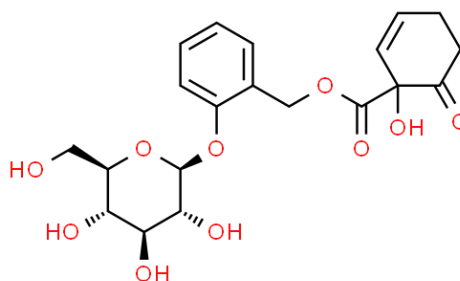
STOHS, 2015), visto que a aspirina é um fármaco sintético derivado da salicilina, obtido pela reação de acetilação do ácido salicílico com o anidrido acético catalisado por um ácido (MENEGATTI; FRAGA; BARREIRO, 2001)

Figura 26: Estrutura química da salicilina

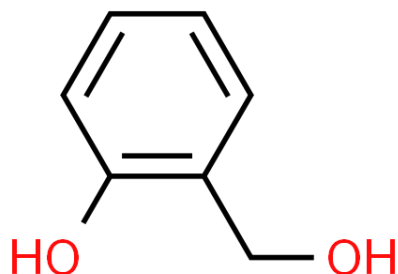


Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=388601>

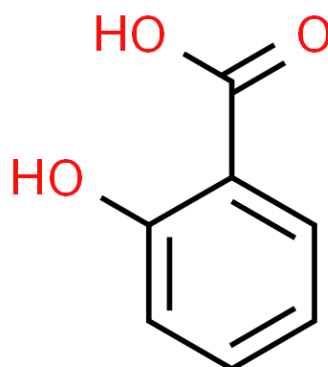
Figura 27: Estrutura química da salicortina



Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=103042>

Figura 28: Estrutura química da saligenina

Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=4962>

Figura 29: Estrutura química do ácido salicílico

Fonte: <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=331>

A salicilina, presente no salgueiro, quando utilizada concomitantemente com o paracetamol (acetaminofeno) pode resultar em nefrotoxicidade, principalmente em doses elevadas (NICOLETTI *et al.*, 2010). De acordo com Dinakaran *et al.* (2017) a associação do paracetamol com o chá de casca do salgueiro provoca um quadro de insuficiência hepática, com provável efeito sinérgico tóxico. Além disso, a *S. Alba* quando utilizada com o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de sangramentos, pois ambos inibem irreversivelmente a ciclooxigenase plaquetária, bloqueando a síntese de tromboxano A₂ nas plaquetas (ABEBE,

2002). Deve ser acrescido, que a presença de taninos nesta planta pode alterar a absorção de ferro presente em medicamentos ou alimentos (NICOLETTI *et al.*, 2010).

No que se refere à segurança da *Salix alba*, seu uso apresenta efeitos genotóxicos *in vitro* em células de leucócitos humanos, quando o mesmo não é metabolizado pelas enzimas hepáticas. Dessa forma, danos ao DNA podem ocorrer por ação direta dos constituintes do extrato etanólico não metabolizado (MAISTRO *et al.*, 2020).

O efeito adverso mais comum são reações anafiláticas em indivíduos alérgicos a salicilatos (SHARA; STOHS, 2015). Um estudo de caso envolvendo uma reação anafilática foi relatado por Boullata, McDonneli e Oliva (2003), em que o paciente apresentava uma alergia conhecida ao ácido acetilsalicílico e ingeriu o extrato da casca de salgueiro. O estudo clínico de Chrubasik *et al.* (2000) também relatou um caso de reação alérgica grave após a ingestão das cascas do salgueiro.

Além disso, devido à escassez de estudos específicos para toxicologia reprodutiva da *Salix alba*, sua utilização em gestantes não é recomendada, principalmente no primeiro trimestre de gestação, além de ser contraindicada no período de lactação, uma vez que o salicilato é excretado no leite (EMEA, 2009). Em crianças com idade inferior a 16 anos não é recomendada a utilização da *S. alba* devido à presença de salicilatos, os quais podem causar a Síndrome de Reye (SHARA; STOHS, 2015). Essa síndrome é uma forma rara e grave de encefalopatia aguda e infiltração gordurosa no fígado, podendo ocorrer sintomas, tais como vômitos, letargia, delírio, convulsões e perda da consciência (BRASIL, 2009).

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

A *Uncaria tomentosa* pode inibir a enzima CYP3A4 do citocromo P450, causando interações medicamentosas e aumentando os níveis séricos de fármacos que são metabolizados por essa enzima (BUDZINSKI *et al.*, 2000), como é o caso de fármacos antirretrovirais, como por exemplo, abacavir, lamivudina e atazanavir (MULLER; KANFER, 2011). Além disso, o uso oral do extrato de *U. tomentosa* diminui a captação e a biodistribuição de pertecnetato de sódio, um radiofármaco utilizado em diagnóstico por imagens, resultando em possíveis erros de diagnóstico (MORENO *et al.*, 2007).

Os efeitos adversos provocados pela ingestão da *U. tomentosa* incluem distúrbio gastrointestinal, náusea e diarreia (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2019). Na avaliação do efeito do extrato da *U. tomentosa* nos eritrócitos, foram observadas alterações no tamanho e no formato, possivelmente relacionadas à entrada de compostos polifenólicos, presentes no extrato da planta, pela membrana eritrocitária, podendo levar a eliminação dessas hemácias do sangue, porém, essas alterações se manifestaram somente em doses elevadas do extrato da *U. tomentosa* (BORS *et al.*, 2012). No entanto, no estudo de Sheng, Bryngelsson e Pero (2000) foi observado apenas um aumento do número de glóbulos brancos. É importante destacar que, em portadores de lúpus eritematoso sistêmico, a ingestão de *U. tomentosa* pode causar insuficiência renal aguda (HILEPO; BELLUCCI; MOSSEY, 1997).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos são considerados uma alternativa no tratamento de diversas doenças. Os estudos científicos comprovam a eficácia e a segurança das plantas medicinais e dos medicamentos fitoterápicos, bem como possibilitam o conhecimento de sua composição química e de possíveis interações medicamentosas, efeitos adversos e contraindicação. Além disso, estes estudos proporcionam uma maior aceitação pelos profissionais de saúde em prescrever esses medicamentos, pois sua eficácia terapêutica é comprovada por meio de experimentos científicos.

As plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos são constituídos por uma mistura complexa de substâncias químicas e podem apresentar variados mecanismos de ação, e, portanto, quando administrados concomitantemente com fármacos convencionais pode resultar em interação medicamentosa. Neste trabalho, verificou-se que as evidências disponíveis na literatura foram obtidas de estudos *in vitro*, *in vivo* ou relatos de casos. Ainda que as informações presentes nos relatos de casos, na maioria das vezes, sejam insuficientes, esta fonte de evidências é importante para aumentar as informações sobre a segurança das plantas medicinais e dos medicamentos fitoterápicos. No entanto, o número de relatos de casos ainda é reduzido, visto que não há prática entre os profissionais de saúde em relacionar os efeitos adversos a medicamentos com possíveis interações com plantas e/ou medicamentos fitoterápicos.

Adicionalmente, muitos pacientes não possuem o hábito de informar aos profissionais da saúde de que são usuários de plantas medicinais ou fitoterápicos e, assim, dificultam a identificação dos casos de interações medicamentosas. Entretanto, quando os mesmos chegam a ser identificados, normalmente, são registrados com informações insuficientes, impossibilitando a conclusão de que a interação foi provocada pela associação do medicamento convencional com o medicamento fitoterápico ou planta medicinal. Assim, é importante que os profissionais da área da saúde documentem os prováveis casos de interações entre medicamentos fitoterápicos/ plantas medicinais e fármacos, contribuindo para aumentar as evidências sobre o perfil de segurança das mesmas. No caso de utilizar fármacos concomitantemente com fitoterápicos ou mesmo com plantas, é essencial que os usuários solicitem informações aos profissionais da área da saúde, a fim de evitar riscos de interação medicamentosa e comprometer seu tratamento.

O profissional farmacêutico, neste contexto, tem a função de orientar a população, assegurando o uso correto dos medicamentos fitoterápicos, bem como da melhor maneira de utilização de plantas medicinais, tendo papel direto na qualidade e reconhecimento desse serviço de saúde, além de promover o uso racional das espécies vegetais e dos fitoterápicos.

Em relação aos estudos *in vitro*, os mesmos apresentam limitações, tais como a impossibilidade de se observar e avaliar as interações que ocorrem no organismo e que podem influenciar no resultado do estudo, além de serem estudos de curta duração, apresentando limitações quanto à avaliação dos efeitos toxicológicos a longo prazo. No que diz respeito aos estudos *in vivo*, este apresenta escassez de informações e/ou informações insuficientes acerca de dados sobre interações com fármacos convencionais e reações adversas, além da falta de mecanismos de ação elucidados. Além disso, estes apresentam divergências de informações de acordo com estudos de diferentes autores.

Portanto, é imprescindível considerar os fitoterápicos/plantas medicinais com a mesma seriedade 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 potencialmente mais seguro e eficaz.

8. REFERÊNCIAS

ABEBE, W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 391-401, 2002.

ABRANCHES, M. V. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos: abordagem teórica com ênfase em nutrição**. AS Sistemas, 2015.

ADOM, M. B. et al. Chemical constituents and medical benefits of *Plantago major*. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 96, p. 348-360, 2017.

AGUIAR, C. L. Isoflavonas de soja e propriedades biológicas. **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, v. 20, n. 2, 2002.

AKDOGAN, M. et al. Effects of peppermint teas on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. **Urology**, v. 64, n. 2, p. 394-398, 2004.

AKDOGAN, M.; GULTEKIN, F.; YONTEM, M. Effect of *Mentha piperita* (Labiatae) and *Mentha spicata* (Labiatae) on iron absorption in rats. **Toxicology and industrial health**, v. 20, n. 6-10, p. 119-122, 2004.

ALEMÁN, A. et al. Asma relacionada con la inhalación de *plantago ovata*. **Medicina clinica**, v. 116, n. 1, p. 20-22, 2001.

ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C. M. O. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 18, n. 1, p. 117-126, 2008.

ALMEIDA, C. et al. Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reiss.): saber de erveiros e feirantes em Pelotas (RS). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, n. 4, p. 722-729, 2015.

ALMEIDA, M. R.; PINTO, A. C. Uma breve história da química Brasileira. **Ciência e Cultura**, v. 63, n. 1, p. 41-44, 2011.

AMORIM, M. M. R.; SANTOS, L.C. Tratamento da vaginose bacteriana com gel vaginal de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi): ensaio clínico randomizado. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 25, n. 2, p. 95-102, 2003.

ANAUATE, M. C.; TORRES, L. M.; MELLO, S. B. V. Effect of isolated fractions of *Harpagophytum procumbens* DC (devil's claw) on COX-1, COX-2 activity and nitric oxide production on whole-blood assay. **Phytotherapy research**, v. 24, n. 9, p. 1365-1369, 2010.

ANTONIO, G. D.; TESSER, C. D.; MORETTI-PIRES, R. O. Fitoterapia na atenção primária à saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, p. 541-553, 2014.

AWANG, D. V. C.; FUGH-BERMAN, A. Herbal interactions with cardiovascular drugs. **Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 16, n. 4, p. 64-70, 2002.

AZEVEDO, C. F.; QUIRINO, Z. G. M.; BRUNO, R. L. A. Estudo farmacobotânico de partes aéreas vegetativas de aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae). **Rev. bras. plantas med**, p. 26-35, 2015.

BARBALHO, S. M. et al. Espécies de *Mentha* Podem Auxiliar na Redução de Fatores de Risco Vascular em Pacientes Diabéticos. **Saúde e Pesquisa**, v. 4, n. 3, 2011.

BATISTA, L. M.; VALENÇA, A. M. G. A fitoterapia no âmbito da atenção básica no SUS: realidades e perspectivas. **Pesquisa brasileira em Odonto pediatria e Clínica integrada**, v. 12, n. 2, p. 293-296, 2012.

BAYAT, R.; BORICI-MAZI, R. A case of anaphylaxis to peppermint. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 10, n. 1, p. 6, 2014.

BEHRENDTS, M.; BEIDERLINDEN, M.; PETERS, J. Acute lung injury after peppermint oil injection. **Anesthesia & Analgesia**, v. 101, n. 4, p. 1160-1162, 2005.

BETONI, J. E. C. et al. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 4, p. 387-390, 2006.

BLISS, D. Z. et al. Dietary fiber supplementation for fecal incontinence: a randomized clinical trial. **Research in nursing & health**, v. 37, n. 5, p. 367-378, 2014.

BORS, M. et al. Evaluation of the effect of Uncaria tomentosa extracts on the size and shape of human erythrocytes (in vitro). **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 33, n. 2, p. 127-134, 2012.

BOTTENBERG, M. M. et al. Oral aloe vera-induced hepatitis. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 41, n. 10, p. 1740-1743, 2007.

BOULLATA, J. I.; MCDONNELL, P. J.; OLIVA, C. D. Anaphylactic reaction to a dietary supplement containing willow bark. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 37, n. 6, p. 832-835, 2003.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira. 1ª Edição. Brasília, 2011. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/14/Formulario-de-Fitoterapicos-da-Farmacopeia-Brasileira-sem-marca.pdf>> Acesso em 04/06/2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira. 1ª Edição. Primeiro Suplemento. Brasília, 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259456/Suplemento+FFFB.pdf/478d1f83-7a0d-48aa-9815-37dbc6b29f9a>> Acesso em 04/06/2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico da Farmacopéia Brasileira. 1ª Edição. Brasília, 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/2909630/Memento+Fitoterapico/a80ec477-bb36-4ae0-b1d2-e2461217e06b>> Acesso em 04/06/2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Salicilatos: risco aumentado da ocorrência de Síndrome de Reye no tratamento da gripe. 2009. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=400915&_101_type=content&_101_groupId=33868&_101_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-nuvig-ggfarm-n-1-de-8-de-julho-de-2009&inheritRedirect=true> Acesso em: 22/07/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/decreto/d5813.htm> Acesso em: 06/10/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. *Mikania glomerata* Spreng; Asteraceae - Guaco. Brasília, 2018. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/21/18-0188-C-M-Mikania-glomerata.pdf>> Acesso em: 18/04/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monografia da espécie *Mentha x piperita* L. (hortelã pimenta). Brasília, 2015. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/11/Monografia-Mentha-piperita.pdf>>. Acesso em: 21/04/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monografia da espécie *Salix alba* (Salgueiro branco). Brasília, 2015. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/11/Monografia-Salix-alba.pdf>>. Acesso em: 29/02/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monografia da espécie *Schinus terebinthifolia* Raddi (aroeira da praia). Brasília, 2014. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/25/Vers--o-cp-Schinus-terebinthifolius.pdf>>. Acesso em: 29/02/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monografia da Espécie: *Plantago ovata* Forssk. (Psyllium). Brasília, 2014. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/30/II-snpmfaf-plantago-ovata.pdf>>. Acesso em: 02/05/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monografia da Espécie: *Rhamnus purshiana* (Cascara Sagrada). Brasília, 2014. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Rhamnus.pdf>>. Acesso em: 02/04/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. MS elabora Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. 2009. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf> Acesso em: 02/06/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plantas medicinais e fitoterápicos no SUS. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnpmf/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus>>. Acesso em: 09/03/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília, 2016. <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf> Acesso em: 09/03/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. 2ª Edição. Brasília, 2015. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf> Acesso em: 05/06/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt0886_20_04_2010.html> Acesso em: 02/06/2020.

BRASIL. Ministério da saúde. Portaria Nº 2.982, de 26 de novembro de 2009. Aprova as normas de execução e financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2982_26_11_2009_rep.html> Acesso em: 06/10/2020.

BRASIL. Ministério da saúde. Portaria Nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html> Acesso em: 06/10/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília, 2009. <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf> Acesso em: 09/03/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília, 2020. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf> Acesso em: 09/03/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 10, de 09 de março de 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html> Acesso em: 18/08/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 18, de 03 de abril de 2013. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0018_03_04_2013.pdf> Acesso em: 26/05/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf> Acesso em: 18/08/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares: Plantas Medicinais e Fitoterapia na Atenção Básica. Brasília, 2012. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf> Acesso em: 08/03/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. SUS oferece fitoterápicos como alternativa de tratamento. 2012. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/31437-sus-oferece-fitoterapicos-como-alternativa-de-tratamento.html>> Acesso em: 18/08/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Uso de fitoterápicos e plantas medicinais cresce no SUS. 2016. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/24205-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais-cresce-no-sus>> Acesso em: 25/05/2020.

BRIEN, S.; LEWITH, G. T.; MCGREGOR, G. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 12, n. 10, p. 981-993, 2006.

BUDZINSKI, J. W. et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. **Phytomedicine**, v. 7, n. 4, p. 273-282, 2000.

CALAPAI, G. et al. Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products—Part 3: *Mentha piperita* – *Solanum dulcamara*. **Contact dermatitis**, v. 74, n. 3, p. 131-144, 2016.

CAMPOS, M. G. et al. Case Report: Severe Hematological, Muscle and Liver Toxicity Caused by Drugs and Artichoke Infusion Interaction in an Elderly Polymedicated Patient. **Current drug safety**, v. 13, n. 1, p. 44-50, 2018.

CARLINI, E. A. et al. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 140-146, 2010.

CARMICHAEL, S. L. et al. Hypospadias and maternal intake of phytoestrogens. **American journal of epidemiology**, v. 178, n. 3, p. 434-440, 2013.

CARNEIRO, A. L. C.; COMARELLA, L. Principais interações entre plantas medicinais e medicamentos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 9, n. 5, p. 4-19, 2016.

CARNEIRO, F. M. et al. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais**, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014.

CARVALHO, H. V. M. As evidências dos benefícios do consumo das isoflavonas da soja na saúde da mulher: revisão de literatura. **Journal of Health Sciences**, v. 16, n. 4, 2014.

CARVALHO, M. C. R. D. et al. Evaluation of mutagenic activity in an extract of pepper tree stem bark (*Schinus terebinthifolius* Raddi). **Environmental and molecular mutagenesis**, v. 42, n. 3, p. 185-191, 2003.

CARVALHO, M. G. et al. *Schinus terebinthifolius* Raddi: chemical composition, biological properties and toxicity. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 15, n. 1, p. 158-169, 2013.

CHAVES, D. S. A. et al. Metabólitos secundários de origem vegetal: uma fonte potencial de fármacos antitrombóticos. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 172-180, 2010.

CHRUBASIK, S. et al. Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. **The American journal of medicine**, v. 109, n. 1, p. 9-14, 2000.

CLAPAUCH, R. et al. Fitoestrogênios: Posicionamento do departamento de endocrinologia feminina da sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia (SBEM). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 6, p. 679-695, 2002.

COLLADO-CHAGOYA, R. et al. Plantago psyllium-secondary anaphylaxis. Case report. **Revista Alergia de Mexico**, v. 65, n. 1, 2018.

CONSONI, R. C.; BONGIOLO, A. M. Effects of isoflavone of soy in the period of climacteric. **Geriatrics & Gerontology**, v. 3, n. 2, p. 115-121, 2008.

CORDIER, W. et al. Effects of selected South African plant extracts on hemolysis and coagulation. **Human & experimental toxicology**, v. 31, n. 3, p. 250-257, 2012.

COSTA, R. S. et al. Caracterização física, química e físico-química do extrato seco por nebulização (spray-drying) de *Cynara scolymus* L.(Asteraceae). **Rev. Bras. Farm**, v. 90, n. 3, p. 169-174, 2009.

COSTA, N. C. et al. Fitoterápicos na atenção primária à saúde: desafios e perspectivas na atuação médica no SUS. **Revista Fitos**, 2019.

CUNHA-LAURA, A. L. et al. Effects of *Maytenus ilicifolia* on reproduction and embryo-fetal development in Wistar rats. **Genetics and Molecular Research**, v. 13, n. 2, p. 3711-3720, 2014.

CUSPIDI, C. et al. Systemic hypertension induced by *Harpagophytum procumbens* (devil's claw): a case report. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 17, n. 11, p. 908-910, 2015.

CZELUSNIAK, K. E. et al. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, n. 2, p. 400-409, 2012.

DEES, C. et al. Dietary estrogens stimulate human breast cells to enter the cell cycle. **Environmental Health Perspectives**, v. 105, n. suppl 3, p. 633-636, 1997.

DIAS, E. C. M. et al. Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 41, n. 2, 2018.

DÍEZ, M. J. et al. The hydrosoluble fiber *Plantago ovata* husk improves levodopa (with carbidopa) bioavailability after repeated administration. **Journal of the neurological sciences**, v. 271, n. 1-2, p. 15-20, 2008.

DÍEZ, R. et al. Influence of *Plantago ovata* husk (dietary fiber) on the bioavailability and other pharmacokinetic parameters of metformin in diabetic rabbits. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 17, n. 1, p. 298, 2017.

DINAKARAN, D. et al. Co-ingestion of willow bark tea and acetaminophen associated with fatal infantile fulminant liver failure. **Pediatrics international**, v. 59, n. 6, p. 743-745, 2017.

DOMÍNGUEZ-FERNÁNDEZ, R. N. et al. El gel de Aloe vera: estructura, composición química, procesamiento, actividad biológica e importância en la industria farmacéutica y alimentaria. **Rev. Mex. Ing. Quím**, vol.11, n.1, 2012.

DOUROS, A. et al. Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 38, n. 7, p. 825-834, 2013.

DRESSER, G. K. et al. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 72, n. 3, p. 247-255, 2002.

DUNNICK, J. K.; NYSKA, A. The toxicity and pathology of selected dietary herbal medicines. **Toxicologic pathology**, v. 41, n. 2, p. 374-386, 2013.

ELSEBAI, M. F.; MOCAN, A.; ATANASOV, A. G. Cynaropicrin: A comprehensive research review and therapeutic potential as an anti-hepatitis C virus agent. **Frontiers in pharmacology**, v. 7, p. 472, 2016.

EMA. European Medicines Agency. Assessment report on salicis cortex (willow bark) and herbal preparations(s) thereof with well-established use and traditional use. London, 2009. 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: 02/07/2020.

ENGLISCH, W. et al. Efficacy of artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. **Arzneimittelforschung**, v. 50, n. 03, p. 260-265, 2000.

FALKENBERG, L. B. Grupos de metabólitos vegetais: Quinona. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. Porto Alegre: Editora da UFSC, p.675, 2007.

FELTEN, R. D. et al. Interações medicamentosas associadas a fitoterápicos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde. **Inova Saúde**, v. 4, n. 1, p. 47-64, 2015.

FERNANDEZ, N. et al. Drug interactions with the dietary fiber *Plantago ovata* husk. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 8, n. 11, p. 1377-1386, 2012.

FOOTE, J.; COHEN, B. Medicinal herb use and the renal patient. **Journal of Renal Nutrition**, v. 8, n. 1, p. 40-42, 1998.

FREITAS, V. S. et al. Pharmacological Activities Of Aloe Vera (l.) Burm. F [propriedades Farmacológicas Da Aloe Vera (l.) Burm. F]. **Revista brasileira de plantas medicinais**, 2014.

FULANETTI, F. B. et al. Toxic effects of the administration of *Mikania glomerata* Sprengel during the gestational period of hypertensive rats. **Open veterinary journal**, v. 6, n. 1, p. 23-29, 2016.

GADELHA, C. S. et al. Utilização de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais em diferentes segmentos da sociedade. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 10, n. 3, p. 32, 2015.

GARCÍA, J. J. et al. Influence of two dietary fibers in the oral bioavailability and other pharmacokinetic parameters of ethinyloestradiol. **Contraception**, v. 62, n. 5, p. 253-257, 2000.

GARCÍA-CORTÉS, M. et al. Hepatotoxicidad secundaria a " productos naturales": análisis de los casos notificados al Registro Español de Hepatotoxicidad. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 100, n. 11, p. 688-695, 2008.

GIAVINA-BIANCHI, P. F. et al. Occupational respiratory allergic disease induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. **Annals of allergy, asthma & immunology**, v. 79, n. 5, p. 449-454, 1997.

GILBERT, B.; FAVORETO, R. *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Revista Fitos**, v. 6, n. 1, 2011.

GOLALIPOUR, M. J. et al. Study of embryotoxicity of *mentha piperita* l. during organogenesis in Balb/c mice. **International journal of morphology**, v. 29, n. 3, p. 862-867, 2011.

GONÇALVES, S.; ROMANO, A. *Ispaghula* (*Plantago ovata* Forssk.). In: **Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements**. Academic Press, p. 301- 306, 2019.

GOTARDO, A. T. et al. The effect of *Cynara scolymus* (artichoke) on maternal reproductive outcomes and fetal development in rats. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 102, p. 74-78, 2019.

GURIB-FAKIM, A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Molecular aspects of Medicine**, v. 27, n. 1, p. 1-93, 2006.

HEFNY, A. F. et al. Intestinal obstruction caused by a laxative drug (Psyllium): A case report and review of the literature. **International journal of surgery case reports**, v. 52, p. 59-62, 2018.

HERVÁS-GARCÍA, J. V. et al. Toxic hepatitis after concomitant interferon beta and aloe vera treatment in a patient with multiple sclerosis: A case report. **Neurologia (Barcelona, Spain)**, v. 32, n. 8, p. 546, 2017.

HILEPO, J. N.; BELLUCCI, A. G.; MOSSEY, R. T. Acute renal failure caused by ‘cat’s claw’herbal remedy in a patient with systemic lupus erythematosus. **Nephron**, v. 77, n. 3, p. 361-361, 1997.

HOLANDA, C. M. C. X. et al. Effect of an extract of *Aloe vera* on the biodistribution of sodium pertechnetate ($Na^{99m}TcO_4$) in rats. **Actacirurgica brasileira**, v. 24, n. 5, p. 383-386, 2009.

HOYOS, M. et al. Proanthocyanidin characterization and bioactivity of extracts from different parts of *Uncaria tomentosa* L. (cat’s claw). **Antioxidants**, v. 6, n. 1, p. 12, 2017.

IBIAPINA, W. V. et al. Inserção da fitoterapia na Atenção Primária aos usuários do SUS. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 12, n. 1, p. 58-68, 2014.

IKEDA, T. et al. Dramatic synergism between excess soybean intake and iodine deficiency on the development of rat thyroid hyperplasia. **Carcinogenesis**, v. 21, n. 4, p. 707-713, 2000.

ISMAIL, M. Y. M. Herb-drug interactions and patient counseling. **Int J Pharm Pharm Sci**, v. 1, n. Suppl 1, p. S151-61, 2009.

JESUS, W. M. M.; CUNHA, T. N. Estudo das propriedades farmacológicas da espinheira-santa (Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek) e de duas espécies adulterantes. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 2, n. 1, p. 20-46, 2012.

JOSHI, K. et al. Toxicology studies of aqueous-alcohol extracts of Harpagophytum procumbens subsp. procumbens (Burch.) DC. Ex Meisn. (Pedaliaceae) in female and male rats. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2020.

JÚNIOR, H. P. L.; LEMOS, A. L. A. Hortelã. **Diagn. tratamento**, v. 17, n. 3, 2012.

KEIFER, D. et al. Peppermint (Mentha X piperita) An evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration. **Journal of herbal pharmacotherapy**, v. 7, n. 2, p. 91-143, 2008.

KEW, S. T. et al. Rhamnus purshiana / rheum. **Reactions** , v. 1463, p. 30-31, 2013.

KHALILI, B.; BARDANA E. J.; YUNGINGER, J. W. Psyllium-associated anaphylaxis and death: a case report and review of the literature. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 91, n. 6, p. 579-584, 2003.

LAGARTO PARRA, A. et al. Toxicidad aguda oral de extractos hidroalcohólicos de plantas medicinales. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 4, n. 1, p. 26-28, 1999.

LEE, A. et al. Possible interaction between sevoflurane and Aloe vera. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, n. 10, p. 1651-1654, 2004.

LEITE, M. N. et al. Evaluation of long-term exposure to Mikania glomerata (Sprengel) extract on male Wistar rats' reproductive organs, sperm production and testosterone level. **Contraception**, v. 67, n. 4, p. 327-331, 2003.

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.

LIEL, Y. A. I. R. et al. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 81, n. 2, p. 857-859, 1996.

LIMA, L. B. et al. Acute and subacute toxicity of Schinus terebinthifolius bark extract. **Journal of ethnopharmacology**, v. 126, n. 3, p. 468-473, 2009.

LINHARES, J. F. P. et al. Etnobotânica das principais plantas medicinais comercializadas em feiras e mercados de São Luís, Estado do Maranhão, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 39-46, 2014.

Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury Book from **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda (MD)**, 23 Oct, 2019.

LÔBO, C. R. Cáscara Sagrada (Rhamnus purshiana): Uma Revisão de Literatura. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 1, n. 2, p. 171-178, 2013.

MACHADO, D. C.; CZERMAINSKI, S. B. C.; LOPES, E. C. Percepções de coordenadores de unidades de saúde sobre a fitoterapia e outras práticas integrativas e complementares. **Saúde em Debate**, v. 36, p. 615-623, 2012.

MAHOMED, I. M.; OJEWOLE, J. A. O. Uterotonic effect of Harpagophytum procumbens DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract on rat isolated uterine horns. **Journal of Smooth Muscle Research**, v. 45, n. 5, p. 231-239, 2009.

MAIA, A. C. P. et al. A fitoterapia sob a ótica dos profissionais de saúde no Brasil nos últimos 10 anos. **Gaia Scientia**, v. 10, n. 4, p. 658-670, 2016.

MAISTRO, E. L. et al. Salix alba (white willow) medicinal plant presents genotoxic effects in human cultured leukocytes. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 82, n. 23-24, p. 1223-1234, 2020.

MARLIÉRE, L. D. P. et al. Utilização de fitoterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte (MG), Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 754-760, 2008.

MATSUCHITA, H. L. P.; MATSUCHITA, A. S. P. A. Contextualização da Fitoterapia na Saúde Pública. **Uniciências**, v. 19, n. 1, 2015.

MATTOS, G. et al. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 3735-3744, 2018.

MAZZARI, A. L. D. A.; PRIETO, J. M. Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. **Frontiers in pharmacology**, v. 5, p. 162, 2014.

MCKAY, D. L.; BLUMBERG, J. B. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). **Phytotherapy Research**, v.20, p.619-633, 2006.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. **A importância da síntese de fármacos. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**. Nº 3, 2001.

MIRALLES, J. C. et al. Occupational rhinitis and bronchial asthma due to artichoke (*Cynara scolymus*). **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 91, n. 1, p. 92-95, 2003.

MNCWANGI, N. et al. Devil's Claw - A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 143, n. 3, p. 755-771, 2012.

MODARAI, M. et al. 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. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 63, n. 3, p. 429-438, 2011.

MONTANARI, T.; CARVALHO, J. E.; DOLDER, H. Effect of Maytenus ilicifolia Mart. ex. Reiss on spermatogenesis. **Contraception**, v. 57, n. 5, p. 335-339, 1998.

MONTANARI, T.; BEVILACQUA, E. Effect of Maytenus ilicifolia Mart. on pregnant mice. **Contraception**, v. 65, n. 2, p. 171-175, 2002.

MOORE, T.; KLIEWER, S. A. Use of the nuclear receptor PXR to predict drug interactions. **Toxicology**, v. 153, n. 1-3, p. 1-10, 2000.

MORENO, S. R. F. et al. Effect of oral ingestion of an extract of the herb Uncaria tomentosa on the biodistribution of sodium pertechnetate in rats. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 40, n. 1, p. 77-80, 2007.

MORRIS, M. E.; ZHANG, S. Flavonoid–drug interactions: effects of flavonoids on ABC transporters. **Life sciences**, v. 78, n. 18, p. 2116-2130, 2006.

MÜLLER, A. C.; KANFER, I. Potential pharmacokinetic interactions between antiretrovirals and medicinal plants used as complementary and African traditional medicines. **Biopharmaceutics& drug disposition**, v. 32, n. 8, p. 458-470, 2011.

NADIR, A.; REDDY, D.; VAN, T. D. H. Cascara sagrada-induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. **The American journal of gastroenterology**, v. 95, n. 12, p. 3634-3637, 2000.

NEGRI, M. L. S.; POSSAMAI, J. C.; NAKASHIMA, T. Atividade antioxidante das folhas de espinheira-santa- Maytenus ilicifolia Mart. ex Reiss., secas em diferentes temperaturas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2B, p. 553-556, 2009.

NGHONJUYI, N. W. et al. Acute and sub-chronic toxicity studies of three plants used in Cameroonian ethnoveterinary medicine: Aloe vera (L.) Burm. f. (Xanthorrhoeaceae) leaves, Carica papaya L. (Caricaceae) seeds or leaves, and Mimosa pudica L. (Fabaceae) leaves in Kabir chicks. **Journal of ethnopharmacology**, v. 178, p. 40-49, 2016.

NICOLETTI, M. A. et al. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Infarma**, v. 19, n. 1/2, p. 32-40, 2007.

NICOLETTI, M. A. et al. Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. **Revista Saúde- UNG-Ser**, v. 4, n. 1, p. 25-39, 2010.

NOLDIN, V. F. et al. Composição química e atividades biológicas das folhas de *Cynara scolymus* L.(alcachofra) cultivada no Brasil. **Química nova**, v. 26, n. 3, p. 331-334, 2003.

NORTH, K.; GOLDING, J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. **BJU international**, v. 85, n. 1, p. 107-113, 2000.

OLIVEIRA, A. E.; COSTA, T. Interações farmacocinéticas entre as plantas medicinais *Hypericum perforatum*, *Ginkgobiloba* e *Panax gingseng* e fármacos tradicionais. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 23, n. 4, p. 567-578, 2004.

OLIVEIRA, S. G. D. et al. An ethnomedicinal survey on phytotherapy with professionals and patients from Basic Care Units in the Brazilian Unified Health System. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 140, n. 2, p. 428-437, 2012.

OSHIRO, M. C. et al. A evolução do registro e prescrição de fitoterápicos no Brasil sob a perspectiva legal e sanitária. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 4, n. 4, p. 116-122, 2016.

PADILLA-BANKS, E. et al. Neonatal phytoestrogen exposure causes hypospadias in female mice. **Molecular reproduction and development**, v. 79, n. 1, p. 3, 2012.

PATSALOS, P. N.; PERUCCA, E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. **The Lancet Neurology**, v. 2, n. 8, p. 473-481, 2003.

PIGATTO, P. D.; GUZZI, G. Aloe linked to thyroid dysfunction. **Archives of medical research**, v. 36, n. 5, p. 608, 2005.

PINTO, A. C. et al. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química nova**, v. 25, p. 45-61, 2002.

PIPILI, C. et al. Phytocontact dermatitis caused by artichoke: an exceptionally rare case. **Clinical and experimental dermatology**, v. 34, n. 4, p. 534-535, 2009.

PIRES, O. C. et al. Análise preliminar da toxicidade aguda e dose letal mediana DL. **acta farmacéutica bonaerense**, v. 23, n. 2, p. 176-82, 2004.

PITTLER, M. H.; SCHMIDT, K.; ERNST, E. Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: systematic review. **obesity reviews**, v. 6, n. 2, p. 93-111, 2005.

QUEIROZ, T. M.; GOMES, C. F.; ALVES, M. A. S. G. Alcachofra (*Cynara Scolymus* L., *Astereaceae*): Uma fonte promissora de atividades biológicas. **Revista Campo do Saber**, v. 1, n. 2, 2016.

RABE, C. et al. Acute hepatitis induced by an Aloe vera preparation: a case report. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 11, n. 2, p. 303, 2005.

RAHMAN, S.; CARTER, P.; BHATTARAI, N. Aloe vera for tissue engineering applications. **Journal of functional biomaterials**, v. 8, n. 1, p. 6, 2017.

RAMOS, A.; PIMENTEL, L. C. Ação da Babosa no reparo tecidual e cicatrização / Effectiveness of Aloe vera on the tissue repair and healing process. **Brazilian Journal of Health**, v. 2, n. 1, 2013.

RANDAL, V. B.; BEHRENS, M.; PEREIRA, A. M. S. Farmácia da natureza: um modelo eficiente de farmácia viva. **Revista Fitos**, v. 10 (1), p. 1-93, 2012.

RIBEIRO, L. H. L. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 1733-1742, 2019.

ROMITI, N. et al. Effects of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) on the multi drug transporter ABCB1/P-glycoprotein. **Phytomedicine**, v. 16, n. 12, p. 1095-1100, 2009.

ROSATO, A. et al. Elucidation of the synergistic action of *Mentha Piperita* essential oil with common antimicrobials. **PloS one**, v. 13, n. 8, 2018.

SALEM, M. B. et al. Pharmacological studies of artichoke leaf extract and their health benefits. **Plant foods for human nutrition**, v. 70, n. 4, p. 441-453, 2015.

SALES, P. M. et al. The use of herbal medicine by AIDS patients from Hospital Universitário de Brasília, Brazil. **Boletín Latino americano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 7, n. 4, p. 207-216, 2008.

SANTANA, L. C. L. R. et al. Estudo das propriedades físico-químicas e avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico das folhas de *Mikania glomerata* Sprengel. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, n. 3, p. 670-678, 2014.

SANTOS, R. L. et al. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 13, n. 4, p. 486-91, 2011.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; COULAUD-CUNHA, S.; COLAÇO, W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2B, p. 650-659, 2009.

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.

SHAH, G. M. et al. Observations on antifertility and abortifacient herbal drugs. **African Journal of Biotechnology**, v. 8, n. 9, 2009.

SHARA, M.; STOHS, S. J. Efficacy and safety of white willow bark (*Salix alba*) extracts. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 8, p. 1112-1116, 2015.

SHARAFI, S. M. et al. Protective effects of bioactive phytochemicals from *Mentha piperita* with multiple health potentials. **Pharmacognosy magazine**, v. 6, n. 23, p. 147, 2010.

SHENG, Y.; BRYNGELSSON, C.; PERO, R. W. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100™, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 69, n. 2, p. 115-126, 2000.

SHINDE, P.; PATIL, P.; BAIRAGI, V. Herbs in pregnancy and lactation: a review appraisal. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 3, n. 9, p. 3001, 2012.

SHON, Y. H.; NAM, K. S. Inhibition of cytochrome P450 isozymes and ornithine decarboxylase activities by polysaccharides from soybeans fermented with *Phellinus igniarius* or *Agrocybe cylindracea*. **Biotechnology letters**, v. 26, n. 2, p. 159-163, 2004.

SILVA, N. C. S. et al. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. **ÚNICA Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 1, 2017.

SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 618-626, 2008.

SIMIONATO, C.; GOUVEIA, G. D. A. **Plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica**. Florianópolis, 2019. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/14863/1/Apostila_Fitoterapia_N%C3%BAcleo%20Telessaude%20SC%20UFSC.pdf>

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 12, n. 1, p. 35-40, 2002.

SOWA, I. et al. Biofortification of soy (*Glycine max* (L.) Merr.) with strontium ions. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 23, p. 5248-5252, 2014.

STURBELLE, R. T. et al. Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica da *Aloe vera* em teste de *Allium cepa* e teste de micronúcleo em linfócitos humanos binucleados. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 3, p. 409-415, 2010.

SURJUSHE, A.; VASANI, R.; SAPLE, D. G. *Aloe vera*: a short review. **Indian journal of dermatology**, v. 53, n. 4, p. 163, 2008.

TABACH, R.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; CARLINI, E. A. Pharmacological and toxicological study of *Maytenus ilicifolia* leaf extract. part I– pre clinical studies. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 6, p. 915-920, 2017.

TABACH, R.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; CARLINI, E. A. Pharmacological and Toxicological Study of Maytenus ilicifolia Leaf Extract Part II—Clinical Study (Phase I). **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 6, p. 921-926, 2017.

TANEJA, I.; RAJU, K. S. R.; WAHAJUDDIN, M. Dietary isoflavones as modulators of drug metabolizing enzymes and transporters: effect on prescription medicines. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 56, n. sup1, p. S95-S109, 2016.

TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B.; CENTA, M. L. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapeuta. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 15, n. 1, p. 115-121, 2006.

TSOUROUNIS, C. Clinical effects of phytoestrogens. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 44, n. 4, p. 836-842, 2001.

UNFER, V. et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Fertility and sterility**, v. 82, n. 1, p. 145-148, 2004.

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 communications in mass spectrometry**, v. 18, n. 19, p. 2273-2281, 2004.

VAN GORKOM, B. A. P. et al. Cytotoxicity of rhein, the active metabolite of sennoside laxatives, is reduced by multidrug resistance-associated protein 1. **British journal of cancer**, v. 86, n. 9, p. 1494-1500, 2002.

VARELA-BARCA, F. N. T.; AGNEZ-LIMA, L. F.; MEDEIROS, S. R. B. Base excision repair pathway is involved in the repair of lesions generated by flavonoid-enriched fractions of pepper tree (*Schinus terebinthifolius*, Raddi) stem bark. **Environmental and molecular mutagenesis**, v. 48, n. 8, p. 672-681, 2007.

VASCONCELOS, D. M. M. et al. Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 2609-2614, 2017.

VIÑAS, M. et al. Occupational allergy to Spagulax® (Plantago ovata seed). **European annals of allergy and clinical immunology**, v. 49, n. 6, p. 281-283, 2017.

WACHER, V. J.; WONG, S.; WONG, H. T. Peppermint oil enhances cyclosporine oral bioavailability in rats: Comparison with D- α -tocopheryl poly (ethylene glycol 1000) succinate (TPGS) and ketoconazole. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 91, n. 1, p. 77-90, 2002.

WEISS, J. Herb–Drug Interaction Potential of Anti-Borreliac Effective Extracts from Uncaria tomentosa (Samento) and Otobaphysifolia (Banderol) Assessed In Vitro. **Molecules**, v. 24, n. 1, p. 137, 2019.

WILLIAMS, J. E. Review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the Peruvian rainforest with a particular emphasis on Unha de Gato and Sangre de Grado. **Alternative medicine review**, v. 6, n. 6, p. 567-580, 2001.

YANG, H. N. et al. Aloe-induced toxic hepatitis. **Journal of Korean medical science**, v. 25, n. 3, p. 492-495, 2010.

ZAN, M. A. et al. In vivo genotoxicity evaluation of an artichoke (*Cynara scolymus* L.) aqueous extract. **Journal of food science**, v. 78, n. 2, p. T367-T371, 2013.