

 10.46943/VII.CONAPESC.2022.01.080

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DE ANTINEOPLÁSICOS COM PLANTAS MEDICINAIS: UMA REVISÃO PAUTADA NA FARMACODINÂMICA, FARMACOCINÉTICA E QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS

GÉSSICA TEIXEIRA DA SILVA

Doutoranda pelo curso de pós-graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, gessica.tsilva37@gmail.com;

TRICIA MAIARA DOS SANTOS GOMES

Especialista em Farmácia Oncológica pela Faculdade IDE - PE, tricia_maayara@yahoo.com.br;

INGRID CABRAL DE MELO SILVA

Graduada em Farmácia pela Faculdade Maurício de Nassau - UNINASSAU, ingrid-mello1234@gmail.com;

THAMIRES LIRA FONSECA PEREIRA

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, thamireslirafonseca@gmail.com.

RESUMO

Interações medicamentosas são modificações da resposta de um medicamento pela administração simultânea de outro fármaco, alimento ou quaisquer substâncias químicas. A chance de haver uma interação medicamentosa aumenta com a quantidade de medicamentos prescritos e com o consumo de plantas medicinais e fitoterápicos. A fitoterapia pode ser utilizada pelos pacientes oncológicos no controle de reações adversas ou para promover bem-estar durante o tratamento, é uma prática cultural que deve ser orientada por profissional capacitado. As plantas medicinais possuem propriedades terapêuticas devido a seus constituintes químicos, estes

também podem causar interações medicamentosas gerando reações inesperadas, potencialmente perigosas para o usuário. Foi realizada uma revisão na literatura – livros, banco de artigos científicos, bases de dados internacionais, para avaliar alterações potenciais nos efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos de medicamentos antineoplásicos e de suporte à quimioterapia pelas plantas medicinais usadas pela população. Foram encontradas interações importantes e até mesmo plantas tóxicas utilizadas erroneamente pela população. A planta *Mentha piperita*, conhecida popularmente como hortelã da folha miúda, mostrou-se um potente inibidor enzimático do sistema microsomal hepático P450, inibindo CYP2A6, CYP3A4 e outros subtipos, alterando o metabolismo dos medicamentos substratos dessas enzimas, por exemplo, losartana, ciclofosfamida, cisplatina, fluoruracila, dexametasona, ondansetrona, difenidramina e outros, podendo ocorrer perda da efetividade e falhas na segurança do fármaco quando administrado concomitantemente à planta. Parte das interações encontradas podem ser manejadas adequadamente pelo profissional farmacêutico, diminuindo os riscos ao paciente e promovendo o uso racional da fitoterapia como aliada no tratamento do câncer.

Palavras-chave: Plantas medicinais, fitoterapia, farmacologia, quimioterapia, oncologia.

INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas são modificações na resposta de um medicamento causadas pela administração concomitante de outro medicamento, alimento ou bebida (BACKMAN, 2016). Existem diferentes classificações para as interações medicamentosas, podendo estar relacionada ao mecanismo da interferência ou à gravidade da consequência para o usuário do medicamento (PASINA, 2013).

Uma interação é do tipo farmacocinética quando a substância interferente promove uma alteração em etapas da cinética do fármaco: absorção, metabolismo, distribuição e excreção (TSABAI, 2019). A interação farmacodinâmica ocorre quando a substância interferente altera a ação do fármaco no organismo por afetar as proteínas envolvidas no processo de sinalização celular, como os receptores (KATZUNG, 2017). Existem ainda as interações fisiológicas, àquelas em que o efeito do medicamento é anulado ou potencializado por um produto farmacêutico ou alimentício que promove, no primeiro caso, um efeito oposto ou, no segundo caso, uma resposta semelhante do corpo à do fármaco (WEERSMA, 2020).

Quando a interação é prejudicial, pode haver um Problema Relacionado ao Medicamento (PRM), uma Reação Adversa ao Medicamento (RAM), ambos ou um de cada vez. Porém, nem sempre o resultado será um PRM ou um Evento Adverso ao Medicamento (EAM) (MONTANÉ, 2019), algumas são intencionais e necessárias para, por exemplo, potencializar o efeito farmacológico em condições refratárias e pouco responsivas, sendo utilizadas como recurso e estratégia terapêutica em alguns casos (CARPENTER, 2019).

A chance de haver uma interação medicamentosa aumenta com a existência de fatores como a quantidade de medicamentos prescritos, número de classes terapêuticas, idade e sexo do usuário, bem como se há ou não o uso de produtos naturais, como as plantas medicinais e derivados fitoterápicos (NIU, 2019).

É importante salientar a diferença existente entre interação e incompatibilidade medicamentosa, conceitualmente simples, mas que pode levar a enganos. A incompatibilidade está relacionada a alterações físico-químicas do fármaco durante sua manipulação, antes de ser administrado ao organismo, um exemplo é a diluição em volume ou veículo incorretos que pode levar à cristalização de uma substância, tornando-a imprópria para uso (VALLÉE, 2021). A interação medicamentosa ocorre dentro do organismo, em qualquer etapa desde a administração até excreção do fármaco (GARCIA, 2021).

É essencial o entendimento de que mesmo as interações medicamentosas mais graves e preocupantes são teóricas, isto é, são esperadas, porém não são previsíveis, de forma que nem sempre vão acontecer e a informação passada de forma inadequada a um paciente pode comprometer toda sua farmacoterapia. Diante desta e outras complicações atreladas a esse assunto, o farmacêutico é o profissional capacitado e indicado para identificação, acompanhamento e manejo de interações medicamentosas, precisando para isso estar diretamente envolvido com toda equipe assistencial.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de revisão bibliográfica com pesquisa em toda bibliografia pública em relação ao tema de estudo, incluindo publicações avulsas, boletins, jornais, revistas, livros, pesquisas, monografias, teses, material cartográfico entre outros que se relacionam diretamente com o tema abordado.

Os artigos utilizados foram encontrados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (Scielo), British Pharmacological Society e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed, ScienceDirect e Google acadêmico, a partir dos descritores: “interação medicamentosa”, “drug interactions”, “drug interactions in oncology”, “CYP P450”, “fitoterapia” e “oncological herbal medicine”.

Foram incluídos no estudo, periódicos nacionais e internacionais em português, inglês e espanhol publicados no período de 2012 a 2022, e alguns artigos clássicos fora desse período. Realizou-se uma leitura prévia dos resumos identificados nas bases de dados citadas, de forma a reconhecer os métodos propostos utilizados e discutidos por cada autor bem como os resultados obtidos e sua adequação à pesquisa em questão.

Para a descrição das interações medicamentosas com plantas medicinais e seus mecanismos de ação potenciais foram utilizados os bancos de dados Drugs.com[®] e o software Micromedex[®]. Os resultados foram expressos e tabelas e descritos individualmente.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A interação do fármaco com alimentos, ervas e suplementos dietéticos geralmente é consequência de uma relação física, química ou fisiológica entre um fármaco e um produto consumido como alimento, suplemento nutricional

ou planta medicinal de venda livre, isto é, aos quais a população em geral tem fácil acesso (WEERSMA, 2020). Substâncias dietéticas podem alterar a absorção, distribuição, metabolismo e até mesmo a eliminação de fármacos por meio de mecanismos fisiológicos, bioquímicos e físico-químicos (MOULY, 2017).

As interações farmacodinâmicas medicamentosas ocorrem quando o efeito farmacológico de um medicamento é alterado pelo de outro medicamento em um regime de combinação (CHOU, 2010). São frequentemente classificadas como sinérgicas, aditivas ou antagônicas por natureza, embora esses termos sejam frequentemente mal utilizados. Dentro de um sistema fisiopatológico complexo, o mecanismo de interação pode ocorrer no mesmo alvo ou por vias alternativas (NIU, 2019).

As interações medicamentosas farmacocinéticas mais importantes são aquelas que envolvem a família enzimática P450, proteínas microssomais hepáticas responsáveis pelo metabolismo de muitos medicamentos existentes no mercado (BACKMAN, 2016). Existem substâncias que agem como indutores ou inibidores dessas enzimas, alterando o processo de farmacocinética dos fármacos substratos das subfamílias de CYP (KATZUNG, 2017).

Nem todas as interações medicamentosas são indesejadas, nos protocolos de quimioterapia muitas delas são necessárias ao sucesso do tratamento, como as que denotam efeito sinérgico e protetor, por exemplo. Com os alimentos da mesma forma, alguns medicamentos são melhor absorvidos no estômago cheio, devido pH e local de absorção do medicamento.

Interação medicamento-medimento

Quando um produto promove indução enzimática de uma família de CYP, todas as substâncias que são metabolizadas por essa determinada família terão seu metabolismo acelerado e isso pode resultar em diminuição da efetividade do fármaco, diminuição da resposta terapêutica e aumento da excreção dos metabólitos gerados (ZHAO, 2017). No caso de pró-fármacos, a indução pode ter outra consequência, essa categoria de medicamentos é primariamente inativa e precisa do metabolismo enzimático para tornar-se ativa e demonstrar efetividade terapêutica, a indução, portanto, acelera esse processo, podendo resultar em reações inesperadas e mesmo indesejadas, diminuindo a segurança do medicamento pela interação medicamentosa (AMADI, 2018).

Algumas interações medicamento-medimento farmacocinéticas são demonstradas na tabela 1, de acordo com a enzima envolvida no metabolismo, seus substratos, inibidores e indutores enzimáticos.

Tabela 1. Indução e inibição farmacológica das enzimas do citocromo P450 por plantas

Enzima P450	Substratos	Inibidores	Indutores
3A4	Agentes anti-HIV: Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Hortelã Antibióticos macrolídeos: Eritromicina Claritromicina Benzodiazepínicos: Alprazolam Midazolam Bloqueadores de canais de Ca ²⁺ : Diltiazem Nifedipina Verapamil Felodipina Estatinas: Atorvastatina Lovastatina Imunossupressores: Ciclosporina Tacrolimus Outras classes: Loratadina Losartana Quinidina Sildenafil Hortelã Antidepressivos: Clomipramina Imipramina	Suco de toranja Hortelã	Erva de São João
2C19	Inibidores da bomba de prótons: Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Outras classes: Propranolol Varfarina	Hortelã	

Enzima P450	Substratos	Inibidores	Indutores
2C9	Ibuprofeno Hortelã Losartana Varfarina Tamoxifeno	Hortelã	
1A2	Hortelã Antidepressivos: Amitriptilina Clomipramina Clozapina Imipramina Outras classes: Varfarina Tacrina	Hortelã	Tabaco Vegetais crucíferos <i>Cannabis</i> Brocólis

Fonte: Adaptado de Katzung, 2017.

Hortelã

A hortelã-pimenta (*Mentha × piperita* L) é uma erva perene, glabra e fortemente perfumada pertencente à família Lamiaceae (MAHENDRAN, 2020). Possui efeitos biológicos cientificamente conhecidos como antioxidante, antimicrobiano, antiviral, anti-inflamatório, biopesticida, larvicida, anticancerígeno, efeito radioprotetor, genotoxicidade e atividade antidiabética (ZIELINSKI, 2014; WRIGHT, 2014; YEN, 2015). É utilizada popularmente para problemas gastrintestinais, como azia e má-digestão (URIBE, 2016).

No entanto, apesar de seu uso disseminado e aparentemente sem riscos à saúde do usuário, a hortelã é um potente inibidor enzimático de várias subfamílias de CYP (KIRCHNER, 2022), como visto na tabela 1: CYP 3A4, CYP 2C19, CYP 2C9, CYP 1A2. Isso faz com que os substratos dessas enzimas todos tenham seu metabolismo alterado pela ingestão de hortelã durante o tratamento medicamentoso, diminuindo sua resposta terapêutica devido à redução do metabolismo provocada pela inibição enzimática. Isso pode ocorrer devido a seus fitoconstituintes polifenóis, os mesmos responsáveis pelas propriedades terapêuticas do hortelã (MAHENDRAN, 2020). Cerca de 49 flavonóides já foram isolados de diferentes partes da planta hortelã, eles pertencem aos subgrupos flavanonas, flavanos, flavanol, anthocianinas flavonas and isoflavonas (PANDEY & RIZVI, 2009).

Erva de São João

A erva de São João, nome científico *Hypericum perforatum*, é um vegetal da família Guttiferae (LEITE, 2016). Tem seu uso popular disseminado para tratamento de transtornos mentais como depressão menor, porém é um indutor enzimático de algumas subfamílias de P450, como CYP 3A4. Medicamentos substratos dessa enzima terão seu perfil farmacocinético alterado pela rota metabólica enzimática acelerada. Isso faz com que medicamentos como o tacrolimus, por exemplo, um produto utilizado como imunossupressor para prevenir rejeição de transplantes de órgãos, tenha sua meia vida plasmática diminuída, gerando redução da resposta farmacológica e aumento dos efeitos adversos por acúmulo de metabólitos do produto no corpo durante a administração concomitante do medicamento com a Erva de São João (ASHER, 2017).

Estudos demonstram que o fitoconstituente responsável por essa interação medicamentosa é a hiperforina, a mesma substância responsável pela resposta de indivíduos ao tratamento popular para insônia e depressão. A hiperforina causa indução não apenas das enzimas microsossomais CYP 3A4, mas também de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2E1 e da glicoproteína-P hepáticas (FUGH-BERMAN, 2000; NOWAK, 2008; VIEIRA, 2012; MOULY, 2017).

Cannabis

Muito se tem debatido sobre os usos potenciais e já clinicamente comprovados da *Cannabis sativa* em enfermidades diversas. O que pouco se discute são os riscos de interação medicamentosa associados ao seu uso indiscriminado e irracional, sem acompanhamento profissional adequado. A Cannabis induz as enzimas da família CYP1A6 do citocromo hepático P450, responsável pelo metabolismo de fármacos como Amitriptilina, Clomipramina, Clozapina, Imipramina, varfarina e tacrina (KATZUNG, 2017). Além disso, seus efeitos a nível de sistema nervoso central podem ainda causar interações medicamentosas fisiológicas com medicamentos da classe dos benzodiazepínicos, barbitúricos e até mesmo anestésicos gerais utilizados durante cirurgias, diminuindo a janela terapêutica desses fármacos e trazendo riscos desconhecidos ou pouco discutidos à saúde e à vida dos pacientes (ALSHERBINY, 2018; FOSTER, 2019).

No que tange à química medicinal da maconha, os fitocomponentes responsáveis por suas ações farmacológicas, bem como pelas interações medicamentosas farmacocinéticas e fisiológicas são os canabinóides delta

9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), canabinol (CBN) e canabidiol (CBD) (BROWN, 2007, DE PETROCELLIS, 2010). Além das enzimas microssomais hepáticas, o uso da maconha também pode causar alteração no funcionamento da UDP-glicuroniltransferase, glicoproteína-P e até mesmo de transportadores de membrana responsáveis pela resistência celular a múltiplas drogas (ALSHERBINY, 2018).

É importante lembrar que os medicamentos administrados pelas vias parenterais - endovenoso, subcutâneo, intramuscular, intrarterial etc., não passam pelo metabolismo de primeira passagem, logo, as interações medicamentosas do tipo farmacocinéticas que podem ocorrer serão em decorrência da taxa de distribuição desses medicamentos por deslocamento da ligação com as proteínas plasmáticas, gerando, quase sempre, interações farmacodinâmicas por aumento da disponibilidade dos medicamentos em seus sítios de ação (KATZUNG, 2017).

A questão da interação farmacocinética também será especialmente importante para os antineoplásicos orais, como quimioterápicos das várias classes terapêuticas de tratamento oncológico e os hormonioterápicos, bem como os medicamentos de suporte para manejo de reações adversas que são administrados via oral e passam pelo metabolismo de primeira passagem.

Interações medicamentos-nutrientes

Além dos medicamentos, as interações farmacológicas também podem ocorrer com alimentos, efeito muito comum com o uso de plantas medicinais e mesmo os nutrientes das refeições, alguns medicamentos têm sua absorção retardada e efeito reduzido pela presença de alimentos concomitante a sua administração (CARPENTER, 2019).

A tabela 2 traz alguns exemplos de interações medicamentosas com nutrientes e plantas medicinais de medicamentos antineoplásicos.

Tabela 2. Interação Fármacos x Nutrientes

Medicamento	Interege com	Tipo de interação
Abiraterona	Alimentos	Retarda absorção e reduz efeito
Afatinibe	Alimentos	Retarda absorção e reduz efeito
Alectinibe	Alimentos	Melhora absorção do medicamento

Medicamento	Interage com	Tipo de interação
Azacitidina, abatacepte, blinatumumabe, brentuximabe, carboplatina, capecitabina, ciclofosfamida, cisplatina, citarabina, clorambucil, daunorubicina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, elotuzumabe, enzalutamida, epirubicina, fludarabina, fluoruracila, gencitabina, golimumabe, hidroxiureia, idarrubicina, ifosfamida, infliximabe, rituximabe, tamoxifeno, tocilizumabe, trabectedina, uestequinumabe	Echinacea	Diminuição do efeito terapêutico
Bortezomibe	Chá verde	Diminuição do efeito terapêutico
Cabazitaxel	Echinacea	Diminuição do efeito
	Toranja	Aumento da toxicidade
Crizotinib	Toranja	Aumenta concentração e toxicidade
	Erva de São João	Diminui concentração e efeito farmacológico
Dacarbazina	Echinacea	Diminuição do efeito terapêutico
	Cannabis	Diminui Concentração sérica e efeito farmacológico
	Brocólis	Diminui Concentração sérica e efeito
Dasatinibe	Toranja	Aumenta concentração e toxicidade
	Echinacea	Diminuição do efeito terapêutico
	Erva de São João	Diminui concentração e efeito terapêutico
Erlotinibe,	Toranja	Interferência na absorção, efeito e toxicidade
Exemestano	Erva de São João	Diminuição da concentração sérica e dos efeitos
Imatinibe	Alimentos	Melhora absorção do medicamento
	Echinacea	Diminuição do efeito
	Toranja	Interferência na absorção, efeito e toxicidade
	Erva de São João	Aumenta metabolismo e reduz efeito
Irinotecano	Tabaco (fumado)	Diminui metabolismo e efeito
	Erva de São João	Diminui concentração do metabólito ativo

Medicamento	Interage com	Tipo de interação
Melfalano	Echinacea	Diminuição do efeito
	Alimentos	Interferência na absorção e efeito
Obinutuzumabe	Ervas com propriedades hipotensivas	Risco de hipotensão arterial moderada - grave
	Echinacea	Diminuição do efeito
Pazopanibe	Alimentos	Interferência na absorção e efeito
	Toranja	Aumenta concentração e toxicidade

Fonte: Autoria própria adaptado de FDA.

A Echinacea é utilizada popularmente como imunostimulante, para tratamento de gripes, anti-inflamatórias e laxante. Podem ser adquiridas em ervanarias, feiras-livres e são comercializadas em farmácias na forma de sachês. Além da redução do efeito de alguns medicamentos, essa planta também pode aumentar a concentração sérica de glicoproteína P, uma proteína expressa na membrana celular das células e que está envolvida em mecanismos de resistência a medicamentos (JIANG, 2015).

Além disso, existem estudos que trazem resultados significativos associando a Echinacea a risco aumentado de lesão hepática, trazendo consequências ainda mais desastrosas ao paciente oncológico (LIVERTOX, 2019; ROSS, 2016).

A toranja também demonstra várias interações, porém é uma planta da América do Norte, não encontrada no Brasil. Vale a informação para os pacientes que costumam realizar viagens internacionais e que fazem uso dos medicamentos descritos como prejudicados pela interação.

A presença de alimentos inclui a administração de produtos naturais como os chás e suplementos à base de plantas medicinais, que modificam a absorção dos medicamentos antineoplásicos ao aumentar o pH do estômago ou interferir nos transportadores da porção duodenal do intestino delgado, onde também ocorreria a absorção dos fármacos.

Alguns medicamentos têm sua absorção melhorada com a presença de alimentos, outros só devem ser administrados em jejum, 1 hora antes ou 2 horas depois do último alimento ingerido, portanto, deve ser avaliado individualmente de acordo com a farmacocinética do medicamento.

Ervas hipotensivas como a folha da graviola, hibisco, chá verde ou preto e outros que possuam propriedades diuréticas podem agir em sinergismo com

medicamentos como o obinutuzumabe e trazer grandes riscos ao paciente, por exemplo, um paciente idoso pode ter seu risco de queda aumentado com a interação presente, em geral, não devem ser administrados em conjunto pois aumentam o risco de hipotensão arterial sistêmica, aumentando o débito cardíaco devido à vasodilatação generalizada (NOWACK, 2008).

Os produtos farmacológicos que interagem com a Erva de São João na tabela 2, são os que passam pelo metabolismo de enzimas do citocromo P450 para sua excreção ou ação farmacológica, tendo uma interação farmacocinética com a planta devido à indução enzimática das subfamílias de P450 envolvidas (MOULY, 2017).

Os pacientes oncológicos costumam utilizar a Cannabis medicinal para controle da dor oncológica, como orexígeno e para melhora dos padrões de sono. No entanto, a presença dos canabinóides ou substâncias canabinomiméticas pode interferir diretamente com os antineoplásicos do tratamento desse paciente, requerendo manejo farmacêutico de horários ou outras estratégias de reconciliação medicamentosa (FOSTER, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nem todas as interações medicamentosas são indesejadas, nos protocolos de quimioterapia muitas delas são necessárias ao sucesso do tratamento, como as que denotam efeito sinérgico e protetor, por exemplo. Com os alimentos da mesma forma, alguns medicamentos são melhor absorvidos no estômago cheio, devido pH e local de absorção do medicamento.

Caso haja suspeita de interação, o farmacêutico deverá realizar anamnese do paciente para avaliação do caso e solicitar apoio da equipe multiprofissional para o manejo, sempre que necessário.

Quando uma interação é identificada, inicialmente o paciente deverá ser acompanhado para avaliar se há na prática sinais clínicos que ressaltem a necessidade de intervenção. O farmacêutico ao avaliar a interação, poderá manejar horários e distribuir os medicamentos envolvidos de acordo com suas meias vidas plasmáticas, ocupação enzimática e taxa de ligação às proteínas plasmáticas dos agentes, sem necessariamente indicar suspensão ou troca dos medicamentos, uma vez que essas ações só poderão serem feitas pelo prescritor.

A indicação de substituição de um medicamento é feita sempre que isso traz mínimos impactos para a situação de saúde do paciente, após acordo e prescrição do médico prescritor, podendo para isso utilizar de meios verbais ou encaminhar documentos de sinalização com informações contundentes sobre

o caso para o profissional de outro serviço. Também ocorre indicação de suspensão quando é diagnosticado um Problema Relacionado ao Medicamento (PRM) de necessidade do tipo que o paciente utilize um medicamento do qual não necessita e esse promove interações medicamentosas importantes em sua farmacoterapia global.

Vale ressaltar que a informação passada ao paciente de forma inadequada, pode acarretar receio por parte deste de utilizar seus medicamentos da forma correta, suspendendo o uso por conta própria e afetando toda a sua farmacoterapia. Cada caso deverá ser avaliado individualmente pelo farmacêutico e discutido com a equipe assistencial sempre que necessário para então o paciente entrar como coparticipante nas medidas indicadas.

REFERÊNCIAS

ALSHERBINY M., LI G. Potenciais interações canabis medicinal com drogas. *Medicines (Basel)*. 2018;23;6;3.

AMADI C., MGBAHURIKE A. Interações selecionadas de alimentos/ervas e drogas: mecanismos e relevância clínica. *Am J Ther*. 2018;25(4);423-433.

ASHER G., CORBETT A., HAWKE L. Interações Comuns de Medicamentos e Suplemento Dietético de Ervas. *Am Fam Physician*. 2017;96(2);101-107.

BACKMAN J., FILPPULA A., NIEMI M., NEUVONEN P. Papel do Citocromo P450 2C8 no metabolismo e interação de drogas. *Pharmacol Rev*. 2016; 68(1):168-241.

BROWN, A. Novos receptores canabinóides. *Br. J. Pharmacol*. 2007;152; 567-575.

CARPENTER M., BERRY H., PELLETIER A. Interações entre drogas clinicamente relevantes no cuidado primário. *Am Fam Physician*. 2019; 99(9):558-564.

CHOU Ting-Chao. Estudo de combinação de drogas e quantificação de seus sinergismos usando o método de quantificação de sinergia Chou-Talalay. **Cancer research**. 2010; 70;440-446.

De Petrocellis L., Di Marzo V. Receptores para endocannabinóides e drogas canabimiméticas, nem CB-1, nem CB-2: foco nos receptores acoplados à proteína G e potenciais receptores acoplados a canais. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2010;5;103–121.

FDA, 2003: Informação do produto Nolvadex, citrato de tamoxifeno. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE, 06/2003.

FDA, 2013: Informação do produto Cloridrato de Doxorrubicina injeção intravenosa. Pfizer Labs (per FDA), New York, NY, Oct, 2013.

FDA, 2013: Informação do produto: ciclofosfamida injeção intravenosa, comprimidos orais. Baxter Healthcare Corporation (per FDA), Deerfield, IL, May, 2013.

FDA, 2014: Informação do produto Fluconazol comprimidos orais, suspensão oral, injeção intravenosa. Roerig (per FDA), New York, NY, Mar, 2014.

FDA, 2018: Informação do produto Carbonato de lítio comprimidos de liberação extendida. ANI Pharmaceuticals Inc (per DailyMed), Baudette, MN, Apr, 2018.

FDA, 2018: Informação do produto Clopidogrel bissulfato comprimidos orais. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership (per FDA), Bridgewater, NJ, May, 2018.

FOSTER B., ABRAMOVICI H., HARRIS S. Cannabis e Cannabinoides: cinética e interações. *Am J Med.* 2019;132;1266-1270.

FUGH-Berman A. Interações erva-droga. *Lancet.* 2000;355;134-8.

GARCIA J., CRESPO J., HANDA A., PADILHA K., SECOLI S. Incompatibilidade de drogas intravenosas em unidades críticas: coorte de adultos. *Rev Bras Enferm.* 2021;74.

JIANG S. O paclitaxel aumenta a formação de adutos de carboplatina-DNA e a citotoxicidade. *Chem Res Toxicol.* 2015;28;2250–2252.

KATZUNG B., Anthony J. *Farmacologia básica e clínica.* 13 ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2017. 1202 p.

KIRCHNER G., PELAQUIN M., MAGALHÃES M., GOUVEIA N. Possíveis interações medicamentosas de fitoterápicos e plantas medicinais incluídas na relação nacional de medicamentos essenciais do SUS: revisão sistemática. *Revista Fitos*. 2022;16;93-119.

LEITE P., MARTINS M., CASTILHO R. Revisão de interações em terapia concomitante de varfarina e plantas. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;83;14-21.

Livertox: Informações clínicas e de pesquisa sobre lesão hepática induzida por drogas. [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional de Diabetes e doenças digestivas e do fígado. 2019 Apr 10. PMID: 31643759.

MAHENDRAN G., RAHMAN L. Atualização etnomedicinal, fitoquímica e farmacológica de hortelã (*Mentha × piperita* L.) – Uma revisão. *Phytother Res*. 2020;34(9):2088-2139.

MONTANÉ E., Santesmases J. Reações adversas a drogas. *Med Clin (Barc)*. 2020; 154(5):178-184.

MOULY S., LLORET-LINARES C., SELIER P., SENE D., BERGMANN J. A relevância clínica de interações droga-droga, droga-alimentos e droga-ervas é limitada à toranja e à Erva de São João? *Pharmacol Res*. 2017;118:82-92.

NIU J., STRAUBINGER R., MAGER D. Interações farmacodinâmicas entre drogas. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(6):1395-1406.

NOWACK R. Artigo revisão: enzima citocromo P450, e interações plantas-drogas mediada por proteínas de transporte em pacientes com transplante renal – Erva de São João, toranja e além! *Nephrology*. 2008;13;337-347.

PANDEY K., Rizvi S. Polifenóis vegetais como antioxidantes dietéticos na saúde e na doença humana. *Medicina Oxidativa e Longevidade Celular*. 2009;2;270-278.

PASINA L, Djade C., NOBILI A., Tettamanti M., FRANCHI C., SALERNO F., CORRAO S., MARENGONI A., IORIO A., MARCUCCI M., MANNUCCI P. Interações droga-droga em uma coorte de idosos hospitalizados. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22(10):1054-1060.

ROSS S. Echinacea purpurea: Um extrato proprietário de Echinacea purpurea é seguro e eficaz na prevenção do resfriado comum. *Holist Nurs Pract.* 2016;30(1);54-7.

TSABAI C. Interações potenciais de drogas em pacientes em uso de anticoncepcionais orais. *Am Fam Physician.* 2019; 100(10):599-600.

URIBE E., MARIN D., VEGA-GALVEZ A., QUISPE-FUENTES I., RODRIGUEZ A. Avaliação da hortelã-pimenta seca a vácuo (*Mentha piperita* L.) como fonte de antioxidantes naturais. *Food Chemistry.* 2016;190; 159–165.

VALLÉE M., BARTHÉLÉMY I., FRICIU M., PELLETIER É., FOREST J., BENOIT F., LECLAIR G. Compatibilidade da injeção de 94 drogas selecionadas em injeção de ringer-lactato durante simulação em sítio de administração em Y. *Hosp Pharm.* 2021;56(4):228-234.

VIEIRA S., HUANG T. Interações drogas-plantas: uma perspectiva científica. *Planta Med.* 2012;78;1400–1415.

WEERSMA R., ZHERNAKOVA A., Fu J. Interações entre drogas e o microbioma intestinal *Gut.* 2020; 69(8):1510-1519.

WRIGHT D. Algo velho, algo novo: revisitando descobertas de drogas antibióticas em produtos naturais. *Canadian Journal of Microbiology.* 2014;60(3);147–154.

YEN H., Hsieh C., Hsieh J., Chang R., Wang K. Efeito antidiabético in vitro e análise de componentes químicos de produtos de 29 óleos essenciais. *Journal of Food and Drug Analysis.* 2015;23;124–129.

ZHAO L., Au J. & WIENTJES M. Método para avaliar a interação de drogas com relações de efeito e concentração não paralelas. *Curr Cancer Drug Targets.* 2017; 735–755.

ZIELINSKI A., HAMINIUK C., ALBERTI A., NOGUEIRA A., DEMIATE I., GRANATO D. Um estudo comparativo dos compostos fenólicos e da atividade antioxidante in vitro de diferentes chás brasileiros usando técnica de estatística multivariada. *Food Research International.* 2014;60;246–254.