

PRINCIPAIS INTERAÇÕES NO USO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

MARIA APARECIDA NICOLETTI^{1,2,3}
MARCOS ANTÔNIO OLIVEIRA-JÚNIOR^{1*}
CARLA CRISTINA BERTASSO^{1*}
PATRÍCIA YUNES CAPOROSSI^{1*}
ANA PAULA LIBOIS TAVARES^{1*}.

1. Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo [FCF/USP]. Avenida Professor Lineu Prestes, – 580 CEP: 05508-900 São Paulo/Capital;
2. Curso de Farmácia da Universidade Paulista [UNIP]
3. Curso de Farmácia da Universidade Guarulhos [UnG].

Autor responsável M.A. Nicoletti. E-mail: nicoletti@usp.br

O entendimento do uso racional de medicamentos está pautado no processo que compreende a prescrição apropriada, a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis, a dispensação em condições adequadas e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado, de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade³⁷. Entretanto, considerando a população com cerca de 160 milhões brasileiros, aproximadamente, 120 milhões de pessoas não têm convênios para a assistência à saúde, ficando dependente do sistema único de saúde¹³.

A morosidade do sistema de saúde aliado aos fatores como o baixo poder aquisitivo, a falta de programas educativos em saúde para a população em geral além de outros aspectos, levam as pessoas a praticarem a automedicação, baseando-se em qualquer informação recebida por leigos e que são tomadas como verdadeiras para o restabelecimento da saúde. Considera-se, aqui, o problema social vivido pelo País, onde a economia informal, cada vez mais, está se tornando prática indiscriminada na comercialização de qualquer tipo de produto, incluindo-se medicamentos, plantas medicinais e a prática da “fitoterapia”.

A cultura popular na utilização de plantas medicinais, trazida através dos tempos, corrobora no uso indiscriminado de plantas medicinais dentro do contexto da automedicação que é entendida como a utilização de medicamentos sem prescrição, orientação e/ou o acompanhamento do médico ou dentista⁸ e, o fácil acesso às plantas medicinais, incentiva busca do “medicamento” por um custo mais acessível a grande parcela da população.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 80% da população mundial utiliza produtos de origem natural para combater problemas como pressão alta, queimaduras, gripe, tosse, prisão de ventre, entre outros¹⁵.

O conhecimento atualizado das condições de saúde e dos usuários de terapias disponibilizadas, neste País,

torna-se ferramenta útil para que diretrizes sejam traçadas para a melhoria de qualidade de vida da população e as ações que devem ser estabelecidas na conquista desta meta.

A planta medicinal utilizada em medicamentos é um xenobiótico, isto é, um produto estranho ao organismo humano, nele introduzido com finalidades terapêuticas. Como todo corpo estranho, os produtos de sua biotransformação são potencialmente tóxicos e assim devem ser encarados até comprovação contrária. Do ponto de vista toxicológico, deve-se considerar que uma planta medicinal ou um fitoterápico não tem somente efeitos imediatos e facilmente correlacionados com a sua ingestão, mas, também, os efeitos que se instalam ao longo prazo e de forma assintomática, como os carcinogênicos, hepatotóxicos e nefrotóxicos⁴⁰.

O uso de plantas medicinais é equivocadamente entendido, pela população de uma maneira geral, como o emprego de fitoterapia. Segundo conceito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o medicamento fitoterápico é obtido, através do emprego exclusivo de matérias-primas vegetais, sendo caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas, através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase 3.

Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais. As plantas medicinais são capazes de aliviar ou curar enfermidades e têm tradição de uso como medicamento em uma população ou comunidade. Entretanto, para usá-las é imperativo o conhecimento do processo de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada e como prepará-la^{5,7}.

A falsa concepção de que “*medicamento natural, se não fizer bem, mal não faz*” contribui com a estatística de que no Brasil, segundo o Sistema de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), os medicamentos ocupam o primeiro lugar entre os agentes causadores de intoxicações em seres humanos e o segundo lugar nos registros de mortes por intoxicação, embora, não sejam encontrados dados específicos relacionados exclusivamente à ingestão de plantas medicinais ¹⁴.

Existem várias causas responsáveis pelo desencadeamento de intoxicações com plantas medicinais como, por exemplo, falta de conhecimento a respeito de condições de cultivo, associada à correta identificação farmacobotânica da planta, informações insuficientes sobre reações adversas, esquema posológico, período de tempo a ser empregado, entre outras e, em especial, as interações medicamentosas decorrentes.

Muitas vezes, um único fármaco não é o suficiente para a recuperação da saúde. Desta forma, dois ou mais fármacos poderão ser prescritos e esta combinação, nem sempre, trará o benefício almejado, isso porque drogas podem interagir entre si, causando a denominada “*interação medicamentosa*” que poderá ser entendida como “*mudança no efeito de uma droga, causada por outra tomada no mesmo período*” ³².

Essas interações não se reduzem, somente, ao universo das substâncias químicas sintetizadas, mas também, com aquelas, presentes em plantas que são empregadas na preparação de chás, xaropes caseiros e medicamentos fitoterápicos. Considerando que este segmento contribui significativamente para a automedicação e, portanto, com o aumento das conseqüências do uso inadvertido de plantas medicinais, foram levantadas as principais interações medicamentosas de fitoterápicos de uso oral constantes na Resolução RE nº. 89, de 16 de março de 2004 ⁶.

Alcachofra (*Cynara scolymus* L.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Colerético e colagogo. **Padronização/Marcador:** Cinarina ou derivados do ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico (dose diária: 7,5mg a 12,5mg de cinarina ou derivados) ⁶.

Interações medicamentosas ³⁵: Estudo em animais demonstrou que o efeito diurético promovido pela alcachofra poderá ser prejudicial quando utilizada com diuréticos, porque o volume sanguíneo poderá diminuir drasticamente gerando quedas de pressão arterial por hipovolemia e como a alcachofra atua na diurese, incluindo a excreção de potássio, existe a possibilidade de desencadeamento de níveis baixos de potássio na corrente sanguínea gerando a hipocalemia. As interações mais graves poderão ser verificadas com diuréticos de alça (furosemida) e tiazídicos (Clortalidona, Hidroclorotiazida, Indapamida)

Alho (*Allium sativum* L.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** coadjuvante no tratamento de hiperlipedemia e

hipertensão arterial leve; prevenção da aterosclerose. **Padronização/Marcador:** Aliina ou Alicina (dose diária: 6 a 10mg de Aliina) ⁶.

Interações Medicamentosas ^{1,3,4,11,21,32,36,43,44,46}: Pacientes que utilizam anticoagulantes orais como a varfarina poderão apresentar aumento do tempo de sangramento quando forem administrados medicamentos contendo alho; efeito semelhante será observado no uso dos antiplaquetários.

O alho poderá intensificar o efeito de drogas hipoglicemiantes (insulina e glipizida) causando uma diminuição excessiva dos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia).

Quando usado com saquinavir (empregado no tratamento de infecção por HIV) poderá diminuir os níveis plasmáticos daquela droga tornando seu efeito terapêutico menos eficaz o que poderá ocorrer com outras drogas anti-retrovirais.

Drogas metabolizadas pelo sistema hepático enzimático P450 poderão ser afetadas pelo alho além de que quimioterápicos poderão ter seus níveis alterados conforme foi evidenciado, através de estudo em laboratório, que a citarabina e a fludarabina, utilizadas no tratamento de leucemia apresentaram efeito intensificado.

Outros estudos demonstraram uma pequena redução dos níveis de colesterol no sangue após administração oral de suplementos contendo alho e, também, redução na pressão sanguínea, aspectos que deverão ser considerados, uma vez que serão intensificados quando utilizado com medicamentos que apresentem estas ações terapêuticas.

Indivíduos com problemas de tireóide ou aqueles que tomam medicamentos para esta disfunção deverão ter cautela no uso de suplementos contendo alho uma vez que o alho poderá afetar a tireóide.

Boldo, Boldo-do-Chile (*Peumus boldo* Molina) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Colagogo, colerético, tratamento sintomático de distúrbios gastrintestinais espásticos. **Padronização / Marcador:** alcalóides totais calculados como boldina (dose diária: 2 a 5mg de boldina) ⁶.

Interações medicamentosas ^{3,41}: A boldina causa inibição da agregação plaquetária decorrente da não formação do tromboxano A2, tanto em modelos animais como em amostras de sangue humano. Pacientes que estão sob a terapia de anticoagulantes não devem ingerir concomitantemente medicamentos contendo Boldo pela ação aditiva à função antiplaquetária de anticoagulantes.

Camomila (*Matricaria recutita* L.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** antiespasmódico, antiinflamatório tópico, distúrbios digestivos e insônia leve. **Padronização/Marcador:** Apigenina – 7- glucosídeo (dose diária: 4 a 24mg de Apigenina – 7 glucosídeo) ⁶.

Interações medicamentosas ^{1,17,32,36,38,43,44}: A camomila interage com anticoagulantes (como a varfarina) e au-

mentará o risco de sangramento. Com barbitúricos (fenobarbital) e outros sedativos, a camomila poderá intensificar ou prolongar a ação depressora do sistema nervoso central; reduz a absorção de ferro ingerido através de alimentos ou medicamentos.

Pesquisas em animais sugerem que a camomila interfere no mecanismo com que o corpo processa determinadas drogas através do sistema enzimático hepático citocromo P450. Além disso, a camomila poderá apresentar efeito antiestrogênico e interagir com drogas ou suplementos contendo soja ou *Trifolium pratense*. Várias outras interações estão descritas, porém, não estão cientificamente bem estudadas.

Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana* D.C.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Constipação ocasional. **Padronização/Marcador:** Cascarosídeo A (dose diária: 20 – 30mg cascárosídeo A) ⁶.

Interações medicamentosas ^{36,43,46}: O seu uso concomitante com diuréticos tiazídicos não é recomendado, já que poderá ocorrer excessiva perda de potássio, resultando em quadro de hipocalemia. Outro aspecto é a promoção do desequilíbrio de eletrólitos o que poderá potencializar o efeito de glicosídeos cardiotônicos.

Como intensifica o trânsito gastrointestinal poderá, ainda, afetar a absorção de medicamentos administrados por via oral. Aumenta a pressão sanguínea.

Castanha da Índia (*Aesculus hippocastanum* L.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** fragilidade capilar, insuficiência venosa. **Padronização/Marcador:** Escina (dose diária: 32 a 120 mg de Escina) ⁶.

Interações medicamentosas ^{1,25,34,43,46}: Teoricamente, em razão de seus constituintes, a semente de Castanha da Índia aumenta o risco de sangramentos quando utilizada com ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina, clopidogrel e antiinflamatórios como ibuprofeno ou naproxeno. A escina, o principal componente saponínico da castanha da Índia, se liga às proteínas plasmáticas podendo afetar a ligação de outras drogas. Em estudos baseados em animais, esta droga poderá intensificar o efeito hipoglicemiante de usuários de medicamentos para diabetes por via oral ou, ainda, insulina. A eficácia de fármacos com atividade antiácida ou antiúlcera poderá ser afetada na presença desta planta que é irritante ao trato gastrointestinal; quando utilizada com sene poderá ocorrer potencialização do efeito laxativo. Não deverá ser administrada com outras drogas nefrotóxicas, como a gentamicina.

Centella Asiática (*Centella asiática* (L.) Urban.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Insuficiência venosa dos membros inferiores. **Padronização/Marcador:** Ácidos Triterpênicos (asiaticosídeos, madecassosídeo) [dose diária: 6,6 a 13,6mg de asiaticosídeos] ⁶.

Interações medicamentosas ^{39,46}: Em estudo realizado com modelo animal, utilizando o extrato desta planta, foi demonstrada ação antagônica dos componentes ativos da *Centella asiatica* aos efeitos que a dexametasona exerce como agente supressor no processo de cicatrização de ferimento, ou seja, o resultado demonstrou contribuição efetiva no processo cicatricial. Em pacientes portadores de hanseníase, as administrações orais de *C. asiática* e cápsulas de cloreto de potássio resultaram em terapia eficaz, tanto quanto a terapia utilizando dapsona.

Cimicífuga (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Sintomas do climatério. **Padronização/Marcador:** 27-deoxyacteína ou ácido isoferúlico (dose diária: 1 a 8 mg de 27-deoxyacteína) ⁶.

Interações medicamentosas ^{16,37,43}: Esta planta poderá desencadear interação com estrógenos e contraceptivos orais porque os princípios ativos ocupam os receptores estrogênicos onde, seletivamente, suprimem a secreção de LH. Outro aspecto de interesse é que esta planta poderá potencializar o efeito de medicamentos anti-hipertensivos causando, assim, hipotensão; quando usada, concomitantemente, com tamoxifeno poderá ocorrer potencialização deste último, porém, mais estudos deverão ser conduzidos para elucidar melhor esta possibilidade. Teoricamente, em razão da presença de álcool nas soluções extrativas contendo esta droga, seu uso com dissulfiram ou metronidazol poderá desencadear náusea ou vômito. A administração desta droga inibe a absorção de ferro.

Equinácea (*Echinacea purpurea* Moench) – **Indicações/Ações terapêuticas:** preventivo e coadjuvante na terapia de resfriados e infecções dos tratos respiratório e urinário. **Padronização/Marcador:** Derivados do ácido caféico – ácido clorogênico, ácido chicórico (dose diária: 12-31mg de ácido chicórico) ⁶.

Interações medicamentosas ^{1,18,32,43}: O uso da equinácea deve ser restringido, no máximo, a somente 8 semanas de uso contínuo pois poderá causar danos hepáticos além de não ser administrada em doenças como tuberculose, esclerose múltipla, síndrome da imunodeficiência adquirida, infecções oportunistas em síndrome da imunodeficiência adquirida e doenças autoimunes. Quando administrada, concomitantemente, com esteróides anabolizantes, metotrexato, cetoconazol e amiodarona, o risco de hepatotoxicidade será aumentado. Sendo uma planta que estimula o sistema imunológico, a equinácea não deverá ser administrada com fármacos imunossupressores.

Erva-cidreira (*Melissa officinalis* L.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Carminativo, antiespasmódico e distúrbios do sono. **Padronização/Marcador:** ácidos hidroxicinâmicos calculados em ácido rosmarínico (dose diária: 60-180 mg de ácido rosmarínico) ⁶.

Interações medicamentosas ^{4,9,43,44}: A erva cidreira pode interagir com outros medicamentos contendo plantas medicinais, especialmente, Kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst). De maneira geral interage com depressores do sistema nervoso central e com hormônios tiroideanos (poderá se ligar à tirotropina).

Erva de São João (*Hypericum perforatum* L.) – **Indicações/Ações terapêuticas**: Estados depressivos leves a moderados, não endógenos. **Padronização/Marcador**: hipericinas totais (dose diária: 0,9 a 2,7g de hipericina) ⁶.

Interações medicamentosas ^{3,9,10,11,30,32,36,42,43,44,46}: Embora não haja relato de interação entre o hipérico com alimentos (queijos envelhecidos, fígado de galinha, creme azedo e vinho tinto) e plantas que contenham tiramina, esta interação deverá ser considerada. Os ácidos tânico presentes no hipérico poderão inibir a absorção de ferro.

A possível interação medicamentosa entre o hipérico e os contraceptivos orais pode resultar em sangramentos e, até mesmo, em gravidez indesejada.

A administração de hipérico com lansoprazol, omeprazol, piroxicam e sulfonamida poderá aumentar a foto sensibilidade. O hipérico potencializa o efeito de inibidores da monoamino oxidase, aumentando a pressão sanguínea.

Quando administrada com fármacos como ciclosporina (para evitar a rejeição em transplantes) e indinavir (para tratamento de AIDS) os níveis sanguíneos destes fármacos poderão ser reduzidos gerando conseqüências graves. Outros fármacos que poderão ter redução nos níveis sanguíneos e comprometimento da ação se usados conjuntamente com o hipérico são: digoxina, teofilina e varfarina.

O hipérico interfere na via em muitas drogas são submetidas às enzimas hepáticas citocromo P450 e, como conseqüência, os níveis sanguíneos destas drogas poderão ser aumentados em pequeno espaço de tempo causando aumento dos efeitos ou potencializando reações adversas sérias e/ou serem diminuídas no sangue em espaço de tempo maior. Exemplos de drogas que poderão ser afetadas: omeprazol, talbutamida, cafeína, carbamazepina, ciclosporina, midazolam, nifedipina, sinvastatina, teofilina, antidepressivos tricíclicos, varfarina, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, ou inibidores da protease.

A síndrome serotoninérgica poderá ser causada quando o hipérico for utilizado, concomitantemente, com alguns fármacos das classes: antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina, inibidores da monoamino oxidase, inibidores de apetite, anti-ticagregantes (agonistas serotoninérgicos e alcalóides do ergot), broncodilatadores e alimentos (que contenham tiramina ou triptofano).

Erva-doce, Anis (*Pimpinella anisum* L.) – **Indicações**: Antiespasmódico, distúrbios dispépticos. **Padronização/Marcador**: trans-anetol (dose diária: 0-1 ano 16 a 45

mg de trans-anetol; 1-4 anos: 32-90 mg de trans-anetol; adultos: 80-225 mg de trans-anetol) ⁶.

Interações medicamentosas ^{4,44}: A erva-doce possui ação sedativa discreta quando usada na forma de chás, entretanto, não é sabido de qual fração química da droga provém esta ação. Quando administrada com drogas hipnóticas poderá prolongar o efeito destas últimas.

Eucalipto (*Eucalyptus globulus*) – **Indicações/Ações terapêuticas**: Anti-séptico e antibacteriano das vias aéreas superiores; expectorante. **Padronização/Marcador**: cineol (dose diária: 14 – 42,5 mg de cineol) ⁶.

Interações medicamentosas ^{19,46}: Estudos em animais indicaram possibilidade de que o óleo essencial, obtido a partir das folhas do eucalipto, induz enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de fármacos e a ação de outras drogas poderá ser diminuída quando administradas, concomitantemente.

Relatos clínicos associam a administração oral do óleo de eucalipto com dificuldade de raciocínio e alterações no sistema nervoso; estes sintomas poderão ser intensificados quando esta droga for administrada conjuntamente com medicamentos que atuam no sistema nervoso central (benzodiazepínicos, barbitúricos, narcóticos, alguns antidepressivos e álcool).

Estudos em animais demonstraram que o eucalipto diminui os níveis de açúcar no sangue e deverá ser utilizado com cautela em pacientes diabéticos. Quando aplicado à pele com loção contendo 5-fluoruracila, o eucalipto aumenta a absorção desta droga.

Gengibre (*Zingiber officinale* Rosc.) – **Indicações/Ações terapêuticas**: profilaxia de náuseas causada por movimento (cinetose) e pós-cirúrgicas. **Padronização/marcador**: Gingeróis (6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol, capsaicina) [dose diária: crianças acima de 6 anos: 4-16 mg de gingeróis; adulto: 16-32 mg de gingeróis] ⁶.

Interações medicamentosas ^{1,3,11,22,32,36,38,44,46}: Há evidências de que o gengibre estimula a produção de ácido clorídrico estomacal e, como conseqüência, em teoria, poderá comprometer a ação de medicamentos contendo sucralfato, ranitidina ou lansoprazol; contrariamente, ao que foi verificado em animais, ou seja, proteção estomacal. Teoricamente o gengibre poderá aumentar o risco de sangramento quando administrado conjuntamente ao ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina, clopidogrel, ibuprofeno ou naproxeno ou outros medicamentos que apresentem esta ação; em doses elevadas poderá desencadear sonolência, além de que poderá interferir com medicamentos que alteram a contração cardíaca incluindo os beta-bloqueadores, digoxina e outros medicamentos para o coração. Existe a possibilidade de diminuição dos níveis de açúcar no sangue e, portanto, poderá interferir com medicamentos administrados por via oral para

diabéticos ou com a insulina. Estudos sugerem que fitoquímicos presentes em dietas como capsaína, curcumina, [6]-gengerol e resveratrol apresentam efeito inibitório na P-glicoproteína potencializando interações alimentos-medicamentos.

Ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* L.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** vertigens e zumbido (tinidos) resultantes de distúrbios circulatórios gerais e distúrbios circulatórios periféricos (claudicação intermitente) e insuficiência vascular cerebral. **Padronização/Marcador:** Extrato padronizado com 24% de Ginkgoflavonóides (quercetina, Kaempfer Isorhamnetina) e 6% de terpenolactonas (bilobalide, ginkgolídeos A, B, C, E) [dose diária: 80 a 240 mg de extrato padronizado, em 2 ou 3 administrações ou 28,8 – 57,6 mg de ginkgoflavonóides e 7,20 – 14,4 mg de terpenolactonas] ⁶.

Interações medicamentosas ^{1,3,10,11,23,32,34,36,43,44}: O uso de ginkgo poderá potencializar a ação do ácido acetilsalicílico e do clopidogrel, de anticoagulantes como varfarina e heparina, além de antiinflamatórios não esteroidais como ibuprofeno ou naproxeno, aumentando, assim, o risco de sangramentos. Usuários de medicamentos contendo alho, vitamina E, varfarina, ácido acetilsalicílico e outras drogas antiplaquetárias ou anticoagulantes devem ser advertidos sobre os riscos decorrentes das possíveis interações com esta planta.

A administração do ginkgo poderá diminuir a ação de anticonvulsivantes (fenitoína) e, em presença de antidepressivos (inibidores da monoamino oxidase), intensifica a ação farmacológica destas drogas e, também, dos efeitos colaterais como cefaléia, tremores e surtos maníacos. Quando usado com sertralina poderá desencadear aumento nos batimentos cardíacos, hipertermia, sudorese intensificada, rigidez muscular e agitação.

Estudos preliminares demonstram que o ginkgo poderá afetar os níveis de insulina e do açúcar no sangue, o que demanda cuidados adicionais ao usuário destes medicamentos. Em teoria, o ginkgo poderá intensificar a ação de drogas usadas para disfunção erétil como sildenafil, dos efeitos colaterais de fluoruracil e da toxicidade renal das ciclosporinas. Doses elevadas de ginkgo poderão elevar a pressão sanguínea quando administrado com alimentos (com elevados níveis de proteína ou em conservas) que tenham tiramina.

Existem inúmeros estudos sobre as interações envolvendo o ginkgo, porém, não conclusivos, além de que alguns deles demonstram resultados contraditórios. Baseado em dados de laboratório e pesquisa em humanos, o uso de ginkgo poderá diminuir a pressão sanguínea embora haja relato de elevação de pressão em indivíduo que estava tomando diurético à base de tiazida. Teoricamente, altas concentrações de ginkgo poderão reduzir a fertilidade em homens e mulheres.

Ginseng (*Panax ginseng* C. A, Meyer) – **Indicações/Ações terapêuticas:** estado de fadiga física e mental, adaptógeno. **Padronização/Marcador:** ginsenosídeos (dose diária: 5mg a 30 mg de ginsenosídeos totais [Rb1 , Rg1]) ⁶.

Interações medicamentosas ^{1,3,10,11,24,32,36,43,44,45,47}: Estudos em humanos sugerem que o ginseng poderá reduzir a ação anticoagulante da varfarina e aumentar o risco de sangramentos quando utilizado com ácido acetilsalicílico, heparina, clopidogrel além de antiinflamatórios não esteroidais como ibuprofeno e naproxeno. Estudos *in vitro* mostraram que muitos componentes do *P. ginseng* inibem a formação do Tromboxano A₂ e, conseqüentemente, a agregação plaquetária.

Poderá diminuir os teores de açúcar no sangue e este efeito poderá ser intenso em diabéticos o que demanda maiores cuidados ao usuário de medicamento hipoglicemiante. O ginseng poderá desencadear efeitos estrogênicos e o seu uso tem sido associado a relatos de sensibilidade de mama, falha de períodos menstruais, sangramentos vaginais pós-menopausa, aumento de mama em homens, dificuldade em conseguir e manter a ereção ou aumento da libido.

O uso de ginseng com antidepressivos inibidores da monoamino oxidase poderá desencadear tremores, cefaléias e insônias. Baseado em relatos clínicos o ginseng poderá alterar pressão sanguínea ou a efetividade de medicamentos cardíacos, incluindo bloqueadores de canais de cálcio. Teoricamente, o ginseng poderá interferir no metabolismo de drogas que usam o sistema enzimático hepático P450 e a conseqüência será a elevação da concentração destas drogas no sangue podendo aumentar o efeito ou intensificar reações adversas sérias; poderá, também, aumentar o efeito estimulante de café, chás, chocolate, cafeína, entre outros. Acrescido a isto, baseado em relatos clínicos o uso de ginseng poderá aumentar ou diminuir a pressão sanguínea; neste aspecto, muita cautela deverá ser empregada na administração com plantas que ou aumentam ou diminuem a pressão sanguínea.

O efeito analgésico de opióides poderá ser inibido se o ginseng for utilizado. Uma interação positiva foi avaliada em voluntários sadios através da utilização de ginseng conjuntamente ao ginkgo, demonstrando ser mais efetiva no aumento da função cognitiva do que cada droga quando administrada individualmente.

O ginseng não é recomendado a mulheres grávidas ou em fase de amamentação; há relato de morte neonatal e o desenvolvimento de características masculinas em bebê do sexo feminino após a mãe ter utilizado ginseng durante a gravidez.

Guaco (*Mikania glomerulata* Sprengl.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Expectorante, broncodilatador. **Padronização/Marcador:** cumarina (Dose diária: 0,525 – 4,89 mg de cumarina) ⁶.

Interações medicamentosas⁴: Publicação recente demonstrou que extratos secos de Guaco poderão interagir, sinergicamente “in vitro”, com alguns antibióticos como tetraciclina, cloranfenicol, gentamicina, vancomicina e penicilina.

Guaraná (*Paullinea cupana* H.B.K.). **Indicações/Ações terapêuticas**: astenia e como estimulante do Sistema Nervoso Central. **Padronização/Marcador**: trimetilxantinas (Cafeína) [dose diária: 15 a 70 mg de cafeína]⁶.

Interações medicamentosas⁴³: Potencia a ação de analgésicos e, quando administrado com anticoagulantes, poderá inibir a agregação de plaquetas aumentando o risco de sangramento.

Hortelã-pimenta (*Mentha piperita* L.). **Indicações/Ações terapêuticas**: Carminativo, expectorante e cólicas intestinais. **Padronização/Marcador**: mentol 30%-55% e mentona 14%-32% (dose diária: 0,2 a 0,8 g de óleo)⁶.

Interações medicamentosas^{2,4,28}: Estudos recentes em modelos animais relatam que a absorção de ferro pelas proteínas sanguíneas foi inibida quando chás de hortelã-pimenta foram administrados, o que pode exigir precaução na administração desta droga em pacientes anêmicos ou crianças. Outros estudos relatam que quando administrada por via oral poderá aumentar os níveis sanguíneos de drogas como a felodipino, e sinvastatina. Em animais, o óleo aumentou os níveis de ciclosporina no sangue, embora, os efeitos em humanos não sejam claros. Baseado, também, em experimentos em animais, o óleo de hortelã usado na pele com 5-fluoruracil, poderá intensificar a velocidade de absorção deste último.

Estudos em laboratório demonstram que o óleo de hortelã interfere no sistema enzimático hepático citocromo P450 e, como consequência, os níveis de outras drogas administradas, concomitantemente, poderão se elevar no sangue promovendo intensificação dos efeitos ou potencializando reações adversas sérias. Algumas drogas como camomila, alcaçuz, equinácea, hipérico, entre outras, se utilizadas conjuntamente à hortelã, poderão ser afetadas.

Kava-kava (*Piper methysticum* Forst) – **Indicações/Ações terapêuticas**: Ansiedade, insônia, tensão nervosa e agitação. **Padronização/Marcador**: kavapironas e kavalactonas (dose diária: 60 – 120mg de kavapironas)⁶.

Interações medicamentosas^{1,9,10,26,36,43,44,46}: Muitos casos de toxicidade hepática têm sido relatados na Europa após o uso de produtos contendo extratos de rizoma de *Piper methysticum*. A Organização Mundial da Saúde orienta para que esta droga não seja administrada por mais de três meses sem orientação médica; até mesmo dentro da posologia indicada, os reflexos motores e a habilidade na direção ou a operação de equipamentos pesados poderá ser afetada de maneira diversa.

Baseado em relatos clínicos de toxicidade hepática, incluindo hepatite, cirrose e insuficiência hepática, a possibilidade de ocorrência de danos hepáticos poderá ocorrer se esta planta for administrada com drogas como esteróides anabolizantes, amiodarona, metotrexato, paracetamol e medicamentos antifúngicos administrados por via oral como o cetoconazol.

Esta planta potencia a ação de drogas que atuam no sistema nervoso central como álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos e agentes psicoativos; sob outro aspecto, poderá reduzir a eficácia da levodopa que é medicamento utilizado para doença de Parkinson pois a kava-kava antagoniza o efeito da dopamina. O uso concomitante com outros antagonistas dopamínicos poderá causar bloqueio dopaminérgico e provocar discinesia, distonia e parkinsonismo. Existe a possibilidade de interação de Kava-kava com alprazolam, cimetidina e terazosina. Esta planta possui propriedade diurética e, por esta razão, o seu uso com fármacos diuréticos poderá desencadear ação aditiva.

Maracujá (*Passiflora incarnata* L.) – **Indicações/Ações terapêuticas**: sedativo. **Padronização/Marcador**: Flavonóides totais expressos na forma de isovitexina ou vitexina (dose diária: 25 a 100 mg de vitexina/isovitexina)⁶.

Interações medicamentosas^{4,27,33,43,44}: O maracujá possui em sua constituição frações alcaloídicas, derivados do indol, como harmana, harmina; e porções flavonoídicas, vitexina, isovitexina. Tais frações promovem ações depressoras inespecíficas do sistema nervoso central contribuindo, assim, para a ação sedativa e tranqüilizante; em consequência, pode interagir com hipnóticos e ansiolíticos, intensificando suas ações. Fundamentado em pesquisas com animais, o uso desta droga com álcool ou outras drogas sedativas-hipnóticas poderá aumentar a intensidade de sonolência de benzodiazepínicos como o lorazepam ou diazepam, barbitúricos como o fenobarbital, narcóticos como a codeína, alguns antidepressivos e álcool.

O uso desta planta com drogas inibidoras da monoamino oxidase (isocarboxazida, fenelzina e tranilcipromina) poderá causar efeito aditivo.

Teoricamente, poderá ocorrer sangramento se o maracujá for administrado, concomitantemente, com aspirina, varfarina ou heparina e, antiplaquetários como clopidogrel e, ainda, com drogas antiinflamatórias não esteroidais como o ibuprofeno e o naproxeno. Estudos ainda propõem que o uso de passiflora com cafeína, guaraná ou efedra poderá causar de aumento da pressão arterial.

Salgueiro (*Salix alba* L.) – **Indicações**: Antitérmico, antiinflamatório, analgésico. **Padronização/Marcador**: salicina (dose diária: 60 a 120mg de salicina)⁶.

Interações medicamentosas^{1,12,44}: Na literatura tem sido relatada a associação de nefro toxicidade do paracetamol quando utilizado, concomitantemente, com o ácido

acetilsalicílico. Embora nenhum dado relevante esteja disponível para o emprego do *Salix alba* é possível de se assumir que ervas contendo salicilatos quando utilizadas com paracetamol poderão resultar em nefro toxicidade e, particularmente, quando utilizadas em doses elevadas. Deve ser acrescido, também, que o uso do paracetamol com salicilatos poderá produzir efeito aditivo sobre a inibição da função plaquetária.

A presença de taninos desta planta poderá interferir na absorção de ferro a partir de medicamentos ou alimentos. Outras interações poderão ocorrer com álcool, beta-bloqueadores e sulfoniluréias.

Sene (*Senna alexandrina* Mill.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Laxativo. **Padronização/Marcador:** derivados hidroxiantracênicos (calculados como senosídeo B) [Dose Diária: 10-30 mg de senosídeo B] ⁶.

Interações medicamentosas ^{43,46}: A diminuição do tempo do trânsito intestinal (pela ação laxativa da droga) poderá reduzir a absorção de fármacos administrados por via oral; outra consequência da ação terapêutica da droga é o aumento da perda de potássio que poderá potencializar os efeitos de glicosídeos cardiotônicos (digitalis e estrofantos). Existindo a hipocalemia, por uso prolongado abusivo como laxativo, poderá ocorrer intensificação da ação de fármacos antiarrítmicos, como a quinidina, que afeta os canais de potássio. O uso simultâneo com outras drogas ou ervas que induzem hipocalemia, como diuréticos tiazídicos, adrenocorticosteróides ou *Glycyrrhiza uralensis* poderá exacerbar o desequilíbrio de eletrólitos.

Saw palmetto (*Serenoa repens* [Bartram] J. K. Small) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Hiperplasia benigna da próstata. **Padronização/Marcador:** ácidos graxos (dose diária: 272 a 304 mg de ácidos graxos) ⁶.

Interações medicamentosas ^{29,32,43}: O saw palmetto possui ação hormonal oposta à da testosterona e poderá interagir com estrógenos presentes em terapia de reposição hormonal e em contraceptivos orais. Teoricamente, o saw palmetto interfere em terapias de reposição hormonal ou no uso de anticoncepcionais, ou mesmo, em drogas como soja (pela presença de isoflavonas).

Outras limitações de uso estão relacionadas à administração conjunta com outras drogas que afetam os hormônios sexuais masculinos como finasterida ou flutamida. Baseado em relatos clínicos, o saw palmetto poderá aumentar o risco de sangramento quando administrado conjuntamente a fármacos como ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina, clopidogrel, antiinflamatórios não esteroidais como ibuprofeno ou naproxeno. A presença de taninos nesta planta poderá limitar a absorção de ferro.

Tanaceto (*Tanacetum parthenium* Sch. Bip.) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Profilaxia da Enxaqueca. **Pa-**

dronização/Marcador: partenolídeos (dose diária: 0,2 – 1 mg de partenolídeos) ⁶.

Interações medicamentosas ^{1,20,32,43}: O tanaceto apresenta atividade anticoagulante e por esta razão, se administrado conjuntamente a fármacos anticoagulantes de uso oral poderá aumentar o risco de sangramentos espontâneos por ação sinérgica (ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina, clopidogrel, antiinflamatórios não esteroidais); o tanaceto tem sua eficácia diminuída em presença de antiinflamatórios não esteroidais. Por outro lado em sua composição encontram-se taninos, que formam complexos com o ferro podendo, assim, comprometer a absorção de ferro em pacientes que estejam sob a terapêutica de suplementos com ferro.

A foto sensibilidade desencadeada por algumas drogas poderá ser intensificada pela administração do tanaceto.

Uva-ursi (*Arctostaphylos uva-ursi* Spreng) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Infecções do trato urinário. **Padronização/Marcador:** quinonas calculadas em arbutina (dose diária: 400 a 840 mg de quinonas [arbutina]) ⁶.

Interações medicamentosas ^{43,46}: A uva-ursi não deve ser administrada concomitantemente com medicamentos ou alimentos que acidificam a urina.

Valeriana (*Valeriana officinalis*) – **Indicações/Ações terapêuticas:** Insônia leve, sedativo e ansiolítico. **Padronização/Marcador:** Sesquiterpenos (ácido valerênico, ácido acetoxivalerênico) [Dose diária: 0,8 a 0,9 mg de sesquiterpenos] ⁶.

Interações medicamentosas ^{1,31,32,36,43,44}: A valeriana possui ação sedativa e esta propriedade poderá ser potencializada quando utilizada com benzodiazepínicos, barbitúricos, narcóticos, alguns antidepressivos, álcool e anestésicos promovendo, assim, maior tempo de sedação.

As soluções extrativas desta droga apresentam álcool, o que poderá causar náuseas ou vômitos quando administrada com metronidazol ou dissulfiram. A valeriana poderá interagir com certos fármacos que utilizam metabolismo hepático.

Na literatura consultada, em relação à interação medicamentosa, nada foi encontrado referente às drogas **Espíneira-Santa** (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss.), **Hamamelis** (*Hamamelis virginiana*) e **Polígala** (*Polygala senega*).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABEBE, W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. **J. Clin. Pharm. Ther.**, v.27, p.391-401, 2002.
2. AKDOGAN, M., GULTEKIN, F., YONTEM, M. Effect of *Mentha piperita* (Labiatae) and *Mentha spicata* (Labiatae) on iron absorption in rats. **Toxicol. Ind. Health**, v.20, n.6-10, p.119-122, 2004.

3. BASILA D, YUAN, CS: Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. **Thromb. Res.**, v.117, p.49-53, 2005.
4. BETONI, J.E.C., MANTOVANI, R.P., BARBOSA, L.C. D. S., FERNANDES-JUNIOR, A. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs use don *Staphylococcus aureus* diseases. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.101, n.4, p.387-390, 2006.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União. Resolução nº. 48, 16 de março de 2004. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10230&word=>>>. Acesso em: 20 jun 2006.
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução. Determina a publicação da Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos. Diário Oficial da União. Resolução nº. 89, 16 de março de 2004. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10241&word=>>>. Acesso em: 05 nov 2006.
7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução. Determina a publicação da Lista de Referências Bibliográficas para Avaliação de Segurança e Eficácia de Fitoterápicos. Diário Oficial da União. Resolução nº. 88, 16 de março de 2004. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10240&word=>>>. Acesso em 15 set 2006.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Glossário de definições legais. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario_a.htm>. Acesso em: 10 Ag 2006.
9. CORDEIRO, C.H.G, CHUNG M.C., SACRAMENTO L.V.S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. **Rev. Bras. Farmacog.**, v. 15, n. 3, p. 272-278, 2005.
10. CUPP, M.J. Herbal remedies: adverse effects and drug interactions. **American Family Physician**, march 1, 1999. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/990301ap/1239.html>>. Acesso em: 25 jul 2006.
11. DHARMANANDA, S. The interactions of herbs and drugs. Disponível em: <<http://www.itmonline.org/arts/herbdrug.htm>>. Acesso em 25 jul 2006.
12. DRUGDIGEST. White willow. Disponível em: <<http://www.drugdigest.org/DD/PrintablePages/herbMonograph/0,11475,4111,00.html>>. Acesso em 08 nov 2006.
13. EDITORIAL. Automedicação. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.47, n.4, 2001. Disponível em <http://www.scielo.br>. Acesso em 23 jun 2006.
14. FIOCRUZ/CICT/SINITOX (Fundação Oswaldo Cruz/Centro de Informação Científica e Tecnológica/Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas). Medicamentos. Disponível em <<http://www.fiocruz.br/sinitox/medicamentos.htm>>. Acesso em: 09 Out 2006.
15. FREITAS, A. C. Pesquisa traça perfil do uso de plantas medicinais. Disponível em <<http://www.ib.unicamp.br/profs/abrito/noticia3.htm>>. Acesso em: 18 out 2005.
16. MEDLINE PLUS. Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.) Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-blackcohosh.html>>. Acesso em: 05 nov 2006.
17. MEDLINE PLUS. Chamomile (*Matricaria recutita*, *Chamaemelum nobile*). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-chamomile.html>>. Acesso em 25 jul 2006.
18. MEDLINE PLUS. Echinacea (*E. angustifolia* DC, *E. pallida*, *E. purpurea*). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-echinacea.html>>. Acesso em: 05 nov 2006.
19. MEDLINE PLUS. Eucalyptus oil (*E. fruticetorum* F. Von Mueller, *E. globulus* Labillardiere, *E. smithii* R. T. Baker). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-eucalyptus.html>>. Acesso em: 05 nov 2006.
20. MEDLINE PLUS. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L. Schultz-Bip.). Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-feverfew.html>. Acesso em: 05 nov 2006.
21. MEDLINE PLUS. Garlic (*Allium sativum* L.). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-garlic.html>>. Acesso em: 05 nov 2006.
22. MEDLINE PLUS. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-ginger.html>>. Acesso em: 18 nov 2006.
23. MEDLINE PLUS. Ginkgo. (*Ginkgo biloba* L.). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-ginkgo.html>>. Acesso em: 25 jul 2006.
24. MEDLINE PLUS. Ginseg (American ginseng, Asian ginseng, Chinese ginseng, Korean red ginseng, *Panax ginseng*: *Panax spp.* Including *P. ginseng* C. C. Meyerand, *P. quinquefolium* L., excluding *Eleutherococcus senticosus*). Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-ginseng.html>. Acesso em: 05 nov 2006.
25. MEDLINE PLUS. Horse Chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-horsechestnut.html>>. Acesso em 25 jul 2006.
26. MEDLINE PLUS. Kava (*Piper methysticum* G. Forst). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-kava.html>>. Acesso em: 05 nov 2006.
27. MEDLINE PLUS. Passion flower (*Passiflora incarnata* L.). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-passionflower.html>>. Acesso em: 25 jul 2006.
28. MEDLINE PLUS. Peppermint oil (*Mentha x piperita* L.). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-peppermint.html>>. Acesso em: 05 nov 2006.
29. MEDLINE PLUS. Saw Palmetto (*Serenoa repens* [Bartram] Small). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-sawpalmetto.html>>. Acesso em: 05 nov 2006.
30. MEDLINE PLUS. St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-stjohnswort.html>>. Acesso em: 05 nov 2006.

31. MEDLINE PLUS. Valerian (*Valeriana officinalis* L.). Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-valerian.html>>. Acesso em: 05 nov 2006.
32. MERCK RESEARCH LABORATORIES. **The Merck manual of medical information**. 2. ed. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories. 2003. 1907p.
33. NEWALL, C. A.; ANDERSON, L. A.; PHILLIPSON, J. D. **Herbal Medicines: a guide for health-care professional**. The Pharmaceutical Press: London, 1996. 432p.
34. NEWALL, C.A., PHILLIPSON, J.D. Interactions of herbs with other medicines. **The European Phytojournal**. n. 2. Disponível em: <<http://www.escop.com/epjcontents.htm>>. Acesso em: 16 out 2006.
35. NOLDIN, V.F., CECHINEL FILHO, V., MONACHE, F.D., BENASSI, J.C., CHRISTMANN, I.L., PEDROSA, R.C., YUNES, R.A. Composição química e atividades biológicas das folhas de *Cynara scolymus* L. (alcachofra) cultivada no **Brasil. Quím. Nova**, v.26, n.3, p.331-334, 2003.
36. RAINFORESTTREASURE.com. Herbs with drug interactions – a partial list. Disponível em: <http://rainforesttreasure.clm/drug_interact.asp>. Acesso em 25 jul 2006.
37. SECRETARIA DE POLÍTICAS DA SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política nacional de medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 1999. 40p.
38. SEGAL, R., PILOTE, L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. **CMJA**, v. 174, n.9, p.1281-82, april25, 20006.
39. SHETTY, B.S., UDUPA, S.L., UDUPA, A.L., SOMAYAJI, S.N. Effect of *Centella asiatica* L. (Umbefferae) on normal and dexamethasone-suppressed wound healing in Wistar Albino rats. **Int. J. Low Extrem. Wounds**, v.5, n.3, p.137-43, 2006.
40. SIMÕES, C.M.O., SCHENKEL, E.P., GOSMANN, G., de MELLO, J.C.P., MENTZ, L.A., PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 4.ed., Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed.UFSC, 2002. 833p.
41. TENG, C.M., HSUEH, C.M., CHANG, Y.L., KO, F.N., LEE, S.S., LIU, K.C.S. Antiplatelet effects of some aporphine and phenanthrene alkaloids in rabbits and man, **J. Pharm. Pharmacol.**, v.49, n.7, p.706-711, 1997.
42. UEHLEKE, B. Hypericum interactions – an update. **European Phytojournal**. Issue 2. Disponível em: <<http://www.escop.com/epjcontents.htm>>. Acesso em: 16 out 2006.
43. UNIVERSITY OF MICHIGAN HEALTH SYSTEM DRUG INFORMATION SERVICE. Selected herb-drug interactions. Disponível em: <<http://www.med.umich.edu/1libr/aha/umherb01.htm>>. Acesso em 25 jul 2006.
44. VALE, N.B.V. A farmacobotânica ainda tem lugar na moderna anestesiologia? **Rev. Bras. Anesthesiol.** v.52, n.3, p.368-380, 2002.
45. VUKSAN, V., SIEVENPIPER, J.L., VERNON, Y.Y.K., FRANCIS, T., BELJAN-ZDRAVKOVIC, U., XU, Z., VIDGEN, E. American Ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. **Arch. Intern. Med.**, v.160, n.7, p. 1009-13, 2000.
46. WHO. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva: World Health Organization. 1999.v.1, 2002, 288p.
47. WILLIAMSON, E.M. Synergy: interactions within herbal medicines. **The European Phytojournal**. Issue 2. Disponível em: <<http://www.escop.com/epjcontents.htm>>. Acesso em 16 out 2006.