

# Fitovigilância: avaliação das interações e reações adversas de fitoterápicos no mercado

## Phytosurveillance: evaluation of interactions and adverse reactions of herbal medicines on the market


### RESUMO

Ana Paula da Silva Roxo<sup>1,\*</sup> 

Elizabeth Valverde Macedo<sup>II</sup> 

Samanta Cardozo Mourão<sup>III</sup> 

Thalita Gonçalves Barros<sup>III</sup> 

Emeli Moura de Araújo<sup>I</sup> 

Carlos Augusto de Freitas  
Peregrino<sup>III</sup> 

Marcela Miranda Salles<sup>IV</sup> 

**Introdução:** O uso de plantas medicinais como insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAV), bem como o uso de fitoterápicos e suas associações com outros medicamentos fitoterápicos e os insumos farmacêuticos ativos (IFA) sintéticos, pode resultar em interações que afetem a eficácia e o uso seguro desses. O principal meio de notificações de reação adversa a medicamento (RAM) é a voluntária, o que dificulta a identificação e o monitoramento dessas RAM e retrata a importância da farmacovigilância em nosso país, realçando a necessidade de fortalecimento da cultura de notificação de eventos adversos a medicamentos (EAM). **Objetivo:** Analisar a ocorrência de RAM relacionada ao uso simultâneo de cinco fitoterápicos e outros sintéticos, descrevendo as possíveis interações IFAV-IFA sintéticos. **Método:** Foi realizada pesquisa bibliográfica sobre as interações IFAV-IFA sintéticos e suas notificações de RAM pelos principais sistemas de farmacovigilância do mundo. **Resultados:** Os principais mecanismos de interação entre IFAV-IFA sintéticos envolvem a metabolização pelas enzimas da família CYP450 ou a ação de transportadores de efluxo como a gp-P. Além disso, grande parte dos EAM fitoterápicos podem não estar sendo notificados, gerando possível subnotificação dessas informações no mundo. **Conclusões:** Sobre RAM contendo IFAV de *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita*, *Allium sativum* e *Zingiber officinale*, foram relatados 7.571 no mundo, classificados por continente, no período de 1971 a agosto de 2021, bem como lista de espécies vegetais da lista do Rénisus que apresentam efeitos relatados nas enzimas CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4), níveis de GSH, UGT e atividade da gp-P.

**PALAVRAS-CHAVE:** Vigilância Sanitária; Fitovigilância; Reações Adversas; Fitoterápicos

### ABSTRACT

**Introduction:** The use of medicinal plants as active plant pharmaceutical ingredients (APPIs) as well as the use of herbal medicines and their associations with other herbal medicines and synthetic active pharmaceutical ingredients (API) can result in interactions that affect the efficacy and safe use of these. The main means of reporting adverse drug reactions (ADR) is voluntary, which makes the identification and monitoring of these ADRs difficult and portrays the importance of pharmacovigilance in our country, highlighting the need to strengthen the culture of reporting adverse drug events (ADE). **Objective:** To analyze the occurrence of ADR related to the simultaneous use of five herbal medicines with other synthetics, describing possible synthetic APPI-API interactions. **Method:** A literature search was carried out on synthetic APPI-API interactions and their notifications of ADR by the main pharmacovigilance systems in the world. **Results:** The main interaction mechanisms between synthetic APPI-API involve the metabolism by enzymes of the CYP450 family or the action of efflux transporters such as P-gp. In addition, a large part of phytotherapeutic AEM may not be being notified, generating possible underreporting of this information in the world. **Conclusions:** On ADR containing APPI from *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita*, *Allium sativum* and *Zingiber officinale*, 7,571 were reported worldwide, classified by continent, in the period 1971 to August 2021, as well as the list of plant species on the list of RENISUS that have reported effects on CYP enzymes (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4), levels of GSH, UGT and P-gp activity.

**KEYWORDS:** Health Surveillance; Phytosurveillance; Adverse Reactions; Herbal Medicines

<sup>I</sup> Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

<sup>II</sup> Laboratório Universitário Rodolpho Albino, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

<sup>III</sup> Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

<sup>IV</sup> Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

\* E-mail: anapaularoxo@id.uff.br

Recebido: 22 out 2021

Aprovado: 07 jul 2022

**Como citar:** Roxo APS, Macedo EV, Mourão SC, Barros TG, Araújo EM, Peregrino CAF, Salles MM. Fitovigilância: avaliação das interações e reações adversas de fitoterápicos no mercado. Vigil Sanit Debate, Rio de Janeiro. 10(3):46-57, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02008>



## INTRODUÇÃO

O aumento do consumo de fitoterápicos é um fenômeno global. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (do inglês *World Health Organization*, WHO), o mercado mundial de matérias-primas vegetais gira em torno de bilhões de dólares por ano e, em 2050, estima-se que deva chegar a 5 trilhões de dólares<sup>1</sup>.

Os fitoterápicos contêm insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal (IFAV) e, quando ingeridos, sofrem metabolização pelo organismo e, se usados com outros medicamentos de origem sintética, podem ocorrer algumas interações entre eles que ocasionem reações adversas a medicamentos (RAM), com diferentes graus de gravidade<sup>2</sup>.

A denominação “fitoterápicos” é uma grande categoria subdividida em duas classes regulatórias, denominadas medicamentos fitoterápicos (MF) e produto tradicional fitoterápico (PTF). A primeira tem sua segurança e eficácia baseadas em evidências clínicas. Já os PTF têm sua segurança e efetividade baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica<sup>3</sup>.

Os fitoterápicos compõem o componente básico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) no Brasil e são 12 fitoterápicos financiados com recursos do Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>4</sup>. O Ministério da Saúde apontou que mais medicamentos à base de plantas fossem disponibilizados à população pelo SUS, como parte dos objetivos da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), o que levou, em 2008, à criação da lista de plantas medicinais de interesse do SUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS, Renisus), que contém 71 espécies vegetais<sup>5,6</sup>.

### Interações dos fitoterápicos

As enzimas da família citocromo P450 (CYP) são responsáveis por metabolizar quase 80% dos fármacos e pela ação da glicoproteína-P (gp-P)<sup>1,7</sup>.

Os fitoterápicos e os insumos farmacêuticos ativos (IFA), que são sintéticos, podem interagir, e as interações farmacocinéticas têm maior importância clínica quando alteram parâmetros como a concentração plasmática máxima ( $C_{Máx}$ ), a área sob a curva (ASC) que mostra a taxa de absorção do fármaco após a primeira dose administrada ou a meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ )<sup>8</sup>.

As principais enzimas CYP são: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 e, quando ocorrem suas inibições, há prolongamento da concentração do fármaco no organismo<sup>9</sup>.

A gp-P é um transportador de efluxo que atua no transporte e excreção de xenobióticos e tem um papel significativo na absorção de medicamentos orais e na diminuição da biodisponibilidade dos fármacos. Se houver inibição deste transportador, podem ocorrer concentrações sanguíneas tóxicas dos fármacos. Mas, se for por indução, resultaria em diminuição da eficácia dos fármacos sintéticos, levando à falha terapêutica<sup>1</sup>.

Alguns fitoterápicos muito utilizados interagem com fármacos sintéticos, como, por exemplo, os que contêm droga ou derivados de: *Hypericum perforatum* L. (erva-de-são-jão), *Ginkgo biloba* L. (ginkgo), *Zingiber officinale* Rosc (gengibre), *Panax ginseng* CA Meyer (ginseng) e *Allium sativum* L. (alho)<sup>10</sup>.

Um estudo *in vitro* analisou as interações das enzimas CYP3A4 e CYP2D6, com o extrato padronizado de nove plantas medicinais e seus marcadores químicos: *Bauhinia forficata* (quercetina 2%), *Cecropia glaziovii* (ácido clorogênico 0,11%), *Cimicifuga racemosa* (glicosídeos triterpênicos de cohosh preto 0,77%), *Cynara scolymus* (ácido clorogênico 0,5%), *Echinacea* sp. (taninos 1,62%), *Ginkgo biloba* (flavonoides glicosídeos 25,82%), *Glycine max* (isoflavona 40,5%), *Ilex paraguariensis* (ácido clorogênico 6,75%) e *Matricaria recutita* (flavonoides 0,16%). Foram utilizados os fármacos midazolam e metoprolol, que são substratos das enzimas CYP3A4 e CYP2D6. Todos os extratos inibiram a atividade CYP3A4, com exceção da espécie *Glycine max*. O extrato de *Cecropia glaziovii* apresentou os efeitos inibitórios mais relevantes da atividade CYP3A4 e CYP2D6, já o de *Ilex paraguariensis* inibiu a atividade CYP3A4<sup>11</sup>.

### Farmacovigilância dos fitoterápicos

Em 2003, a OMS propôs a inclusão de plantas medicinais, produtos do sangue e biológicos, dispositivos medicinais e vacinas ao Sistema Internacional de Farmacovigilância no documento denominado de “Orientações sobre Monitorização e Farmacovigilância de Plantas Medicinais”<sup>12</sup>.

A farmacovigilância é a ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos<sup>13</sup>, enquanto a fitovigilância é a farmacovigilância de produtos que contenham matéria-prima de origem vegetal<sup>12</sup>.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) utiliza dois sistemas informatizados para a notificação de EA, o Notivisa e o VigiMed. O primeiro recebe notificações de incidentes de evento adverso (EA) e queixa técnica (QT) relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária e o VigiMed recebe notificações relacionadas a eventos adversos a medicamentos (EAM) e vacinas<sup>14</sup>.

O principal meio de notificações de reação adversa a medicamento (RAM) é a voluntária, com isso, a subnotificação se torna uma limitação na geração de dados de taxa e frequências das RAM. Segundo a Anvisa, estima-se que somente 5% a 10% das RAM sejam notificadas<sup>15</sup>.

A OMS define RAM como qualquer reação nociva e não desejada que ocorra após a administração de um medicamento, em doses comumente usadas pelo homem, para prevenir, diagnosticar e tratar uma doença ou para modificar alguma função biológica<sup>16</sup>. Já o EAM tem um sentido mais amplo sobre a exposição ao medicamento e é, portanto, qualquer ocorrência médica indesejável



em paciente em quem haja sido administrado medicamento, sem que necessariamente exista relação causal com o tratamento, podendo ser qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporalmente associados ao uso do medicamento<sup>17</sup>.

Em abril de 2015, a OMS lançou o aplicativo VigiAccess, uma ferramenta eletrônica que permite o acesso e a consulta à base de dados mundial de notificações de suspeitas de RAM - o VigiBase, desenvolvido e administrado pela *Uppsalla Monitoring Center* (UMC), que faz o monitoramento internacional de notificações de EAM pelos setores de farmacovigilância dos seus estados membros<sup>18</sup>.

Os países desenvolvidos são responsáveis pela maior parte das notificações de suspeitas de RAM, por consumirem mais medicamentos e por possuírem melhor infraestrutura para monitorar sua segurança. O número de relatos recebidos pelo VigiBase, de junho de 2019 a junho de 2020, foi de quase 23 milhões no final do ano. O número de relatos de casos individuais de países de baixa e média renda foi de 3.156.136<sup>19</sup>.

O presente trabalho teve o objetivo de analisar a ocorrência de RAM relacionada ao uso simultâneo de cinco MF: *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita*, *Allium sativum* e *Zingiber officinale*, com outros medicamentos sintéticos, descrevendo as possíveis interações entre IFAV-IFA sintéticos.

## MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa que foi realizada em duas etapas.

### Primeira etapa da pesquisa

Para a coleta de dados, foram utilizadas as plataformas eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Center for Biotechnology Information* (NCBI/PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Embase (Elsevier). Os descritores em ciências da saúde (DeCS) escolhidos foram: farmacovigilância (*pharmacovigilance*); medicamentos fitoterápicos (*herbal medicine*); interações ervas-drogas (*herb-drug interactions*); efeitos adversos (*adverse effects*). A busca foi conduzida utilizando-se a combinação das palavras-chave, com o operador booleano AND, para combinar os termos. Na Embase, no campo de pesquisa rápida, os termos foram colados e buscados individualmente. Em seguida, foi adicionado AND e, depois, COMBINE para a busca dos termos em conjunto. A combinação dos termos foi: *Herbal Medicine AND Pharmacovigilance; Herb-Drug Interactions AND Adverse effects*.

Outras fontes utilizadas foram: Revista Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Visa em Debate), com o objetivo de pesquisar artigos que relataram a taxa de notificação no país, já que, ao se procurar no site da Anvisa, especificamente no Banco de Dados de Alertas (<http://antigo.anvisa.gov.br/alertas>), não foi possível encontrar dados das notificações efetuadas por meio do Notivisa e VigiMed. No sítio

eletrônico da Agência também foram pesquisadas normas relacionadas à farmacovigilância.

Os critérios de inclusão de referências para o desenvolvimento deste trabalho foram: artigos publicados no formato de artigos científicos; artigos publicados na língua inglesa e portuguesa; artigos que abordaram os fitoterápicos, interação medicamentosa e EAM como assunto principal. Já os critérios de exclusão foram: artigos com resumos que não abordassem o tema pretendido; teses, resumos de conferências e trabalhos apresentados em congresso.

### Segunda etapa da pesquisa

Após a leitura dos artigos obtidos na primeira etapa, foram selecionadas as espécies vegetais: *Ginkgo biloba*; *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita*, *Allium sativum* e *Zingiber officinale*, por estarem presentes na maioria dos artigos selecionados. A base de dados da SciELO não foi utilizada na segunda etapa da pesquisa devido ao baixo número de artigos encontrados na primeira. A combinação das palavras-chave foi: *Allium sativum AND Herb-Drug Interactions; Hypericum perforatum AND Herb-Drug Interactions; Zingiber officinale AND Herb-Drug Interactions; Ginkgo biloba AND Herb-Drug Interactions; Matricaria recutita AND Herb-Drug Interactions*

O sítio eletrônico da OMS também foi utilizado para a obtenção de materiais informativos sobre farmacovigilância, além de pesquisas no aplicativo VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org>)<sup>18</sup>, para obtenção de relatos de RAM no mundo, das referidas espécies vegetais, para posterior análise dessas notificações. No sítio eletrônico da *European Medicines Agency* (EMA - <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>), foram buscadas monografias das espécies vegetais apontadas na primeira etapa.

O período de buscas na primeira etapa da pesquisa foi compreendido entre 1 e 3 de abril de 2021. Já a segunda etapa foi realizada em 1º de agosto de 2021.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O número de artigos encontrados nas bases de dados eletrônicas e que foram descritos na metodologia desta pesquisa é mostrado na Tabela 1.

Ao final das buscas, foram selecionadas 94 referências, destas foram excluídos 15 artigos, por serem repetidos. Logo após, foi realizada a leitura completa dos 79 artigos, dos quais foram selecionados 36 artigos.

### Estudos avaliando as interações envolvendo fitoterápicos

*Allium sativum* L.

A EMA, em sua monografia de espécies vegetais, classifica o *Allium sativum* (*A. sativum*), conhecido como alho, como um medicamento tradicional à base de plantas para uso nas



Tabela 1. Estratégia de busca e número de artigos encontrados na primeira e segunda etapas da pesquisa.

| 1° Parte da pesquisa                                   | SciELO | PubMed | BVS   | Embase |
|--|--------|--------|-------|--------|
| <i>Herbal medicine AND Pharmacovigilance</i>           | 5      | 195    | 243   | 736    |
| <i>Herb-Drug Interactions AND Adverse effects</i>      | 10     | 1.055  | 2.075 | 506    |
| 2° Parte da pesquisa                                   |        | PubMed | BVS   | Embase |
| <i>Allium sativum AND Herb-Drug Interactions</i>       | -      | 118    | 88    | 180    |
| <i>Hypericum perforatum AND Herb-Drug Interactions</i> | -      | 185    | 329   | 325    |
| <i>Zingiber officinale AND Herb-Drug Interactions</i>  | -      | 71     | 46    | 115    |
| <i>Ginkgo biloba AND Herb-Drug Interactions</i>        | -      | 144    | 199   | 340    |
| <i>Matricaria recutita AND Herb-Drug Interactions</i>  | -      | 5      | 3     | 10     |

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

indicações especificadas com base exclusivamente no uso de longa data, sendo indicada para o uso como coadjuvante na prevenção da aterosclerose e para alívio dos sintomas de resfriado comum<sup>20</sup>.

O alho pode inibir ou induzir as enzimas CYP450 do sistema hepático e da gp-P no intestino. Extrato aquoso de alho (0-200 µg/mL) foi testado *in vitro*, em células de hepatócitos humanos, frente a atividade enzimática das CYP2C9 e CYP3A4. Ao final, observou-se inibição da CYP2C9 e nenhum efeito sobre a CYP3A4<sup>21</sup>.

Estudo *in vitro* mostrou interações farmacocinéticas entre indinavir e cápsulas de Viral Choice® contendo 50 mg de alho e demonstrou que o alho foi capaz de diminuir a absorção do indinavir devido à diminuição da sua biodisponibilidade por indução da gp-P<sup>22</sup>. Outro estudo com extrato de alho em humanos mostrou diminuição das concentrações de medicamentos que são transportados pela gp-P, como: colchicina, digoxina, doxorubicina, quinidina, rosuvastatina, tacrolimus e verapamil. Portanto, estes não devem ser combinados com suplementos de alho, pois podem ocorrer interações<sup>23</sup>.

Estudos *in vitro* sugerem que o alho inibe CYP2C9, CYP3A e CYP2D6. A varfarina quando usada junto com suplementos de alho pode aumentar o tempo de sangramento e potencializar a ação da varfarina. Foi relatado que o tempo de coagulação do sangue dobra em pacientes que tomam suplementos de alho junto com a varfarina<sup>24</sup>.

Estudos *in vivo* mostraram que a administração de 5 mL/kg de suco de alho cru resultou em lesão estomacal que levou à morte de ratos. A administração crônica de 50 mg de alho em pó, por dia, resultou na inibição da espermatogênese em ratos. Estudos em ratos mostraram que o alho em pó, contendo alicina a uma concentração de 200 mg/mL, pode levar a danos celulares significativos no fígado de ratos. O consumo de alho, em 250, 500 e 1.000 mg/kg/dia, levou a deformidades agudas no fígado e tecido pulmonar de ratos. Também a ingestão diária de 1.000 mg/kg resultou em deformidades morfológicas no fígado de ratos, visto por microscópio. Já o extrato de bulbo de alho, nas doses de 300 e 600 mg por 21 dias, levou ao retardo do crescimento de ratos machos e fêmeas<sup>25</sup>.

#### *Hypericum perforatum L.*

O *Hypericum perforatum L.* (*H. perforatum*), também conhecido como erva-de-são-joão ou hipérico, é utilizado como coadjuvante no tratamento em curto prazo de episódios depressivos ligeiros a moderados<sup>26</sup>.

Um ensaio clínico de fase I envolvendo 12 voluntários saudáveis foi realizado com o objetivo de investigar a interação do fármaco rifampicina com cápsulas de hipérico (Jarsin®, Casella Med, Germany). Estes receberam diferentes doses de hipérico, variando-se a posologia e a duração do tratamento, todos por via oral. Ao final do ensaio, cinco das seis participantes do sexo feminino desenvolveram sintomas dermatológicos e neurológicos em exposição ao sol<sup>27</sup>.

Enquanto outro estudo controlado, randomizado, cruzado e empregando placebo foi conduzido com 12 participantes saudáveis utilizando a dose de 300 mg de erva-de-são-joão (Li 160, Jarsin 300 mg, Klosterfrau, Berlim, Alemanha; extrato seco de erva-de-são-joão 3-6:1, sendo o solvente de extração metanol 80% e a faixa de hiperforina de 2-6%). O estudo demonstrou que houve a diminuição de 50% da ASC, do  $T_{1/2}$  de eliminação, da absorção e o aumento da eliminação de oxicodona quando ocorreu o uso concomitante ao hipérico<sup>28</sup>.

O hipérico pode afetar a concentração plasmática (CP) de diferentes fármacos que são metabolizados pela família da CYP450, pois induz as CYP3A4, CYP2E1 e CYP2C19, e também pela gp-P. Suas principais interações são com os imunossupressores, ciclosporina, pois diminui a CP, que pode levar à rejeição de transplantes; redução da eficácia de anticoncepcionais orais (tibalona), redução da CP dos fármacos antirretrovirais, como, por exemplo: indinavir, nevirapina e anticancerígenos como imatinibe e irinotecano<sup>29</sup>.

Ensaio clínico randomizado de centro único e utilizando 300 mg de erva-de-são-joão mostrou que o hipérico pode aumentar o efeito antiplaquetário do clopidogrel. Devido a isso, o hipérico pode potencializar a ação do fármaco em pacientes com baixa resposta a ele, quando a terapia é combinada com o hipérico<sup>30</sup>.



O metabolismo da varfarina gera dois enantiômeros, a R-varfarina, que é metabolizada principalmente pelas CYP1A2 e 3A4, e a S-varfarina, mais potente, que é metabolizada pela CYP2C19A. Ensaio clínico mostrou que o hipérico induz a eliminação aparente da S e R-varfarina, levando a uma redução significativa no índice racêmico e no efeito farmacológico da varfarina e, conseqüentemente, ao aumento do tempo de protrombina<sup>31</sup>.

#### *Zingiber officinale Roscoe*

Na União Europeia (EU), os medicamentos à base de *Zingiber officinale Roscoe* (*R. officinale*), mais conhecido como gengibre, são utilizados para a prevenção de náuseas e vômitos na cinetose e baseiam-se na sua utilização bem estabelecida. Já em casos de sintomas de enjoo, queixas ligeiras que afetam o estômago ou os intestinos, o tratamento é baseado na sua utilização tradicional. Em relação ao uso do gengibre na forma em pó, foram identificados alguns EAM com uma única dose, como: desconforto abdominal (uso de 1.500 mg) e eructação, arrotos (uso de 1.000 mg). Quando envolvia mais de uma dose de 1.050 mg, pelo período de três semanas, observou-se o aparecimento de dispepsia (azia) e náuseas<sup>32</sup>.

O gengibre em pó inibe significativamente as atividades CYP3A4, CYP2C9 e gp-P *in vitro*, em concentrações de 4,0, 1,0 e 5,1 g/mL o que pode resultar na redução de sua efetividade e no aumento da toxicidade dos fármacos que utilizam essas vias<sup>33</sup>. Outro estudo *in vitro* empregando microssomas hepáticos humanos avaliou a interação do extrato aquoso-etanoico de gengibre (0,05-5,00 µg/mL) no metabolismo de fármacos mediados pelo sistema CYP. Os inibidores seletivos utilizados foram: furafylline (CYP1A2), metoxaleno (CYP2C9), sulfafenazole (CYP2C9), ticlopidine (CYP2C19), quinidine (CYP2D6) e cetoconazol (CYP3A4). Ao final do estudo, o hipérico inibiu a CYP2C19<sup>34</sup>.

Em estudo realizado com 20 voluntários saudáveis, foram administrados 5 g de pó seco de gengibre por dia, com o uso concomitante de varfarina. Ao final, observou-se redução significativa da agregação plaquetária em todos os voluntários. O gengibre inibe a síntese de tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) e estimula a síntese de prostaciclina, que afetam negativamente a agregação plaquetária. O uso prolongado e contínuo do gengibre em grandes quantidades pode aumentar o risco de sangramento em pacientes que fazem uso de terapia crônica com a varfarina<sup>35</sup>.

Estudo com animais avaliou as possíveis interações entre o pó de gengibre seco e paracetamol, e observou que o efeito anti-nociceptivo do paracetamol aumentou, melhorando o distúrbio cognitivo ligado à percepção da dor<sup>29</sup>.

#### *Matricaria recutita L.*

A *Matricaria recutita L.* (*M. recutita*) da família Asteraceae, mais conhecida como camomila, tem ação terapêutica para ferimentos leves, tosse, frio e para distúrbios da boca, garganta, pele e gastrointestinais. A planta apresenta como principais substâncias constituintes e que dão sua característica: óleo essencial ( $\alpha$ -bisabolol, óxido bisabolol e camazuleno), flavonoides

(apigenina-7-glicosídeo apigenina e luteolina), lactonas sesquiterpênicas (matricina), cumarinas e ácidos fenólicos<sup>36</sup>.

A administração oral de 250 mg/kg de apigenina pode aumentar a ASC e prolongar o tempo máximo (T<sub>máx</sub>) do fármaco venlafaxina, utilizado na depressão, quando há o uso concomitante destes. Quando utilizada com o raloxifeno para osteoporose pós-menopausa, pode aumentar a sua biodisponibilidade e diminuir seu metabolismo de primeira passagem. Além disso, agiu sinergicamente com a ceftazidima, revertendo a resistência da bactéria *Enterobacter cloacae* à cefalosporina. Por fim, a apigenina melhora a eficácia da aspirina na inibição da agregação plaquetária, suprimindo parcialmente a via TxA<sub>2</sub> *ex vivo*, mostrando que a apigenina tem um potencial de interagir com outros fármacos<sup>37</sup>.

Estudo conduzido em Israel com 299 pacientes mostrou potencial de interação do chá de gengibre com o CYP3A4, o que pode ter levado à elevação e à toxicidade da ciclosporina, imunossupressor, devido à inibição do CYP3A4, em um paciente<sup>38</sup>.

Em estudo *in vivo* com ratos machos com peso variando entre 180 e 220 g, foi avaliada a capacidade de interação do paclitaxel, usado em tratamento de câncer, com a apigenina (10, 20 e 40 mg/kg) por 15 dias consecutivos. Observou-se aumento da ASC, t<sub>1/2</sub> e nas C<sub>Máx</sub> de forma dose dependente. Assim, foi possível observar aumento na biodisponibilidade do paclitaxel coadministrado com apigenina devido à inibição do CYP3A4 e da bomba de efluxo gp-P na mucosa intestinal de ratos<sup>39</sup>.

#### *Ginkgo biloba L.*

Duas substâncias que fazem parte da folha de *Ginkgo biloba L.* (Gb) são os flavonoides e as terpenolactonas. Os flavonoides são representados por 20 compostos, entre eles os derivados heterosídeos de flavonoides, com atividade captadora de radicais livres, e biflavonóis. Já as terpenolactonas (diterpenos: ginkgolídeos A, B, C, J) estão relacionadas à capacidade de inibir o fator de agregação plaquetária<sup>40</sup>.

Um estudo *in vitro* usando microssoma hepático de rato demonstrou que o extrato de Gb (EGb 761, continha 24% de flavonoides e 6% terpenolactonas) aumentou significativamente a conversão de clopidogrel em seu metabólito ativo. As doses utilizadas de ginkgo durante o estudo foram: 4 mg/kg, 20 mg/kg e 100 mg/kg. Ao final do experimento, houve a diminuição significativa da C<sub>máx</sub> e da ASC do fármaco devido a inibição da gp-P pelo ginkgo<sup>41</sup>.

O estudo *in vitro* com células de hepatócitos humanos utilizando o extrato hidrolisado de Gb (10-100 mM em concentração de terpenolactonas) causou a inibição da 6 $\alpha$ -hidroxilação dependente da dose de Gb, por inibição da CYP2C8<sup>42</sup>. Em humanos, o paclitaxel é metabolizado principalmente por 6 $\alpha$ -hidroxilação, mediada pela enzima CYP2C8.

Um estudo *in vitro*, que durou 25 dias, avaliou o extrato de ginkgo (Seredrin®, Bioplanta Arzneimittel GmbH, lote nº 3090103) na inibição de CYP3A4 e gp-P. A atividade da enzima foi determinada pela formação 6-B hidroxilação testosterona



e o cetoconazol aplicado como inibidor de controle positivo para CYP3A4. Por outro lado, a inibição do transporte de gp-P foi quantificada pelo acúmulo intracelular de digoxina no intestino delgado e o verapamil aplicado como inibidor de controle positivo para a gp-P. Ao final do experimento, o ginkgo inibiu a CYP3A4 e também foi um potente inibidor da gp-P no transporte intracelular de digoxina<sup>43</sup>.

O estudo *in vivo* empregando ratos avaliou a interação farmacocinética entre o extrato aquoso de Gb e a carbamazepina. Dois grupos de animais foram utilizados, cada um contendo seis ratos. Ao final do experimento, houve uma queda significativa na ASC e C<sub>max</sub> nos dois grupos, evidenciando redução na biodisponibilidade e aumento da taxa de eliminação da carbamazepina pelo organismo<sup>44</sup>.

Estudo realizado com dez homens voluntários saudáveis objetivou testar a influência da administração oral repetida de EGb nas enzimas CYP2C9 e CYP3A4. Durante o estudo foram utilizadas sondas de enzimas CYP2C9 com tolbutamida (125 mg) e sonda de enzima CYP3A4 com midazolam (8 mg), administradas oralmente, antes e depois da ingestão de comprimidos EGb 761 (360 mg/dia), com seus extratos padronizados em 24% de flavonoides e 6% terpenolactonas, por 28 dias. Os voluntários receberam 75 g de glicose após a dosagem de tolbutamida, antidiabético. As CP do fármaco e os níveis de glicose foram medidos. A ASC para tolbutamida, após a ingestão de EGb, foi 16% menor do que antes da ingestão de EGb. O tratamento com EGb tendia a minimizar o efeito da redução da glicemia, pela ação da tolbutamida no sangue. A ASC para midazolam foi aumentada em 25% pela ingestão de EGb e a liberação oral foi reduzida em 26%<sup>45</sup>.

O Gb pode inibir a CYP3A4 e induzir as CYP2B6, CYP2C19 e CYP3A4. Por exemplo, um paciente de 47 anos infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e que recebeu terapia antirretroviral com efavirenz por 10 anos apresentou falha terapêutica em seu tratamento. Nesse caso, acredita-se que os terpenoides presentes no Gb podem ter causado a indução da CYP3A4 ou gp-P. Portanto, a diminuição dos níveis plasmáticos de efavirenz, neste caso clínico particular, também pode ter sido causada pela indução de gp-P<sup>46</sup>.

Um caso de hemorragia intracerebral envolveu um paciente de 78 anos, após o uso concomitante de varfarina e de um medicamento fitoterápico à base de ginkgo. Outro exemplo de uma possível interação envolveu uma mulher de 33 anos que desenvolveu hematomas subdurais bilaterais e teve tempo de sangramento prolongado, que se normalizou quando o ginkgo parou de ser consumido<sup>47</sup>.

O uso de ginkgo e nifedipina, antagonista do canal de cálcio, pode aumentar a frequência de EAM causadas pelo uso do fármaco nifedipina, como cefaleia, rubor e edema de tornozelo, desmaio e taquicardia. Em ensaio clínico aberto, o uso do extrato de ginkgo provocou aumento na CP da nifedipina de aproximadamente 29%, possivelmente pela interação do ginkgo com a nifedipina e que levou a inibição da enzima CYP3A4<sup>48</sup>.

### Notificações de fitoterápicos

No sítio eletrônico da Revista Visa em Debate, foram encontrados dois artigos que trataram sobre o número de notificações recebidas pela Anvisa. O primeiro demonstrou que, no período de janeiro de 1999 a março de 2009, 20 mil notificações foram realizadas, com EAM. Das 20 mil notificações registradas, 165 eram de EA relacionados às plantas medicinais e/ou fitoterápicos. No entanto, foi analisado e identificado que algumas notificações continham mais de um EAM relatado, em uma única notificação, que equivale a 77 das notificações com mais de um EAM relatado. Das 165 notificações, 71 (43%) eram casos suspeitos diretos; seis (4%) eram suspeitos indiretos e 88 (53%) relatos de mais de uma RAM nesse período. A gravidade de EAM relatados foram 20% como graves e três óbitos<sup>12</sup>.

O segundo coletou dados no período de 2008 a 2012, quando foram registradas 50.824 notificações referentes a medicamentos. Entre essas, 399 foram de produtos com uma ou mais plantas em sua composição e estavam notificadas como medicamentos, sendo excluídas do estudo aquelas que não possuíam descrição do produto, da substância ativa ou continham apenas princípios ativos isolados. Nas 399 notificações, dez (2,5%) eram de EA e 389 (97,5%), de QT. Já as outras categorias de medicamentos apresentaram 27.082 (54,0%) QT e 23.343 (46,0%) EA<sup>49</sup>.

### Subnotificações

Uma explicação pode estar ligada a questões culturais, pois as pessoas veem esses produtos como algo inofensivo e que, por serem naturais, são bons. Isso, de certa maneira, gera uma falsa segurança em relação à utilização correta desses. Além disso, a escassa quantidade de notificações dos EA causada por eles não gera informações suficientes sobre o assunto, o que dificulta ainda mais a aplicação de um sistema de farmacovigilância eficaz para esses produtos.

As subnotificações implicam potencial aumento dos custos para o sistema de saúde, pois podem acarretar RAM graves. Isso poderia ser evitado se a cultura de notificação fosse implementada entre os profissionais de saúde e na população aplicável ao uso de qualquer medicamento. Por isso, faz-se urgente discutir essas questões, para ser possível ampliar a consciência do uso seguro e racional de medicamentos, sejam eles fitoterápicos ou não.

Na Tabela 2 é possível ver as notificações recebidas das espécies vegetais *G. biloba*, *H. perforatum*; *M. recutita*, *A. sativum*, *Z. officinale*, pela UMC, relacionadas ao uso e aos relatos de RAM de acordo com a idade.

As doenças mais frequentes associadas ao uso de fitoterápicos foram: acidente vascular cerebral (AVC), seguido de câncer, doenças cardíacas e artrite. Uma possível explicação para a procura dos fitoterápicos seria a de que os tratamentos dessas doenças são desafiadores, e a cura e recuperação completa não são garantidas, com isso há uma esperança vinda da natureza<sup>50</sup>.

Apesar das baixíssimas taxas de notificações de RAM, a comercialização de produtos fitoterápicos vem crescendo, o que leva

**Tabela 2.** Relatos de reações adversas a medicamentos (RAM) em relação à idade, envolvendo espécies vegetais realizadas no mundo no período de 1971 a agosto de 2021.

| Idade              | <i>G. biloba</i> |    | <i>H. perforatum</i> |    | <i>M. recutia</i> |    | <i>A. sativum</i> |    | <i>Z. officinale</i> |    |
|--------------------|------------------|----|----------------------|----|-------------------|----|-------------------|----|----------------------|----|
|                    | R                | %  | R                    | %  | R                 | %  | R                 | %  | R                    | %  |
| 0-27 dias          | 17               | 0  | 5                    | 0  | 1                 | 1  | 1                 | 0  | 0                    | 0  |
| 28 dias a 23 meses | 2                | 0  | 2                    | 0  | 32                | 25 | 2                 | 1  | 0                    | 0  |
| 2 - 11 anos        | 8                | 0  | 7                    | 0  | 5                 | 4  | 10                | 5  | 11                   | 5  |
| 12 - 17 anos       | 19               | 0  | 33                   | 1  | 0                 | 0  | 4                 | 2  | 9                    | 4  |
| 18 - 44 anos       | 371              | 8  | 633                  | 27 | 20                | 16 | 45                | 20 | 55                   | 23 |
| 45 - 64 anos       | 1.221            | 26 | 589                  | 25 | 15                | 12 | 58                | 26 | 69                   | 29 |
| 65 - 74 anos       | 918              | 20 | 144                  | 6  | 9                 | 7  | 28                | 13 | 30                   | 13 |
| ≥ 75 anos          | 1.182            | 25 | 102                  | 4  | 8                 | 6  | 25                | 11 | 27                   | 11 |
| Desconhecido       | 905              | 20 | 832                  | 35 | 37                | 29 | 47                | 21 | 36                   | 15 |
| Total              | 4.643            |    | 2.344                |    | 127               |    | 220               |    | 237                  |    |

Fonte: VigiAccess - World Health Organization (WHO), 2021.

R: relatos; G.: *Ginkgo*; H.: *Hypericum*, M.: *Matricaria*; A.: *Allium*; Z.: *Zingiber*.**Tabela 3.** Relatos de reações adversas a medicamentos (RAM) por continente envolvendo espécies vegetais no período de 1971 a agosto de 2021, no mundo.

| Espécies             | África |    | Américas |    | Ásia  |    | Europa |    | Oceânia |    | Total |
|----------------------|--------|----|----------|----|-------|----|--------|----|---------|----|-------|
|                      | R      | %  | R        | %  | R     | %  | R      | %  | R       | %  |       |
| <i>G. biloba</i>     | 37     | 1  | 190      | 4  | 1.940 | 42 | 2.403  | 52 | 73      | 2  | 4.643 |
| <i>H. perforatum</i> | 4      | 0  | 191      | 8  | 131   | 6  | 1.911  | 81 | 110     | 5  | 2.347 |
| <i>M. recutia</i>    | 9      | 7  | 14       | 11 | 6     | 5  | 96     | 76 | 2       | 2  | 127   |
| <i>A. sativum</i>    | 43     | 20 | 56       | 25 | 12    | 5  | 68     | 31 | 41      | 19 | 220   |
| <i>Z. officinale</i> | 26     | 11 | 66       | 28 | 58    | 24 | 45     | 19 | 42      | 18 | 237   |
| Total                | 119    |    | 517      |    | 2.147 |    | 4.523  |    | 267     |    |       |

Fonte: VigiAccess - World Health Organization (WHO), 2021.

R: relatos; G.: *Ginkgo*; H.: *Hypericum*, M.: *Matricaria*; A.: *Allium*; Z.: *Zingiber*.

a crer que grande parte dos EAM fitoterápicos podem não estar sendo notificados, gerando possível subnotificação dessas informações a nível mundial. Na Tabela 3 é possível observar que, de 1971 a 2021, só houve 4.643 relatos de RAM envolvendo o *G. biloba* em todos os países que fazem parte da OMS, o que implica dizer que, no mundo, no período de 30 anos, só foram relatados 4.643 RAM envolvendo o uso de *G. biloba*. O mesmo acontece com *H. perforatum* L. (2.347 relatos), *M. recutita* L. (127 relatos), *A. sativum* L. (220 relatos) e *Z. officinale* Roscoe (237 relatos).

Conforme visto na Tabela 3, a Europa é o continente que mais notifica (4.523 relatos no total), convergindo para o mesmo perfil visto anteriormente em países desenvolvidos, que é o maior consumo de medicamentos, por possuírem maior poder aquisitivo e infraestrutura para monitorar sua segurança. Com a falta de relação dos EAM com o uso de tais produtos, não há dados suficientes para essas correlações, o que gera atraso no sistema de farmacovigilância para esses produtos.

No Brasil, a Rede Sentinela é a grande responsável pelos números expressivos de notificações de incidentes, EA e QT relacionados ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária.

Por ela, em 2016, foram realizadas 184.331 (43%) do total de 426.847 notificações de EAM. As notificações restantes foram realizadas por profissionais de saúde (31.844), por empresas (44.884), por cidadãos (16), por estabelecimentos de assistência à saúde (2.782) e outras categorias notificadoras (162.990)<sup>51</sup>. Isso demonstra o importante papel que os hospitais sentinelas representam nas notificações, com quase metade das notificações realizadas em 2016. Realça também a importância dos profissionais de saúde no processo de notificação por meio dos hospitais sentinelas, visto que são os maiores responsáveis pelas notificações dentro do ambiente hospitalar.

A probabilidade de ocorrência de EAM decorrentes de interações de fitoterápicos com medicamentos contendo IFA sintéticos consumidos pela população idosa é significativa, pois estes indivíduos fazem uso da polifarmácia. Entender e prever as possíveis interações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e as RAM é extremamente importante para evitar e prevenir essas ou mesmo falha terapêutica<sup>52</sup>. Na Tabela 4, estão as RAM mais frequentes relatadas pela OMS referentes a algumas espécies vegetais.

Alguns fatores podem contribuir para a subnotificação das RAM dos fitoterápicos, dentre eles o não relato ao médico do uso de



Tabela 4. Alguns relatos de reações adversas a medicamentos (RAM) de espécies vegetais entre o período de 1971 a agosto de 2021.

| RAM                        | <i>G. biloba</i> | <i>H. perforatum</i> | <i>M. recutia</i> | <i>A. sativum</i> | <i>Z. officinale</i> |
|----------------------------|------------------|----------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| Náusea                     | 318              | 142                  | 4                 | 10                | 15                   |
| Dispepsia                  | 176              | 31                   | -                 | 9                 | 19                   |
| Diarreia                   | 157              | 82                   | 11                | 9                 | 17                   |
| Constipação                | 55               | 12                   | 2                 | 4                 | 2                    |
| Desconforto abdominal      | 115              | 84                   | 5                 | 3                 | 18                   |
| Palpitações                | 83               | 56                   | 4                 | 4                 | 4                    |
| Ansiedade                  | 27               | 72                   | 1                 | 3                 | 1                    |
| Dispneia                   | 71               | 31                   | 8                 | 8                 | 8                    |
| Zumbido                    | 87               | 8                    | -                 | 1                 | 2                    |
| Deficiência visual         | 34               | 25                   | 1                 | 3                 | 2                    |
| Fadiga                     | 68               | 119                  | 2                 | 2                 | 4                    |
| Interação medicamentosa    | 65               | 115                  | 4                 | 13                | 13                   |
| Tontura                    | 569              | 121                  | 4                 | 8                 | 6                    |
| Insônia                    | 83               | 56                   | -                 | 4                 | 6                    |
| ↓ Resposta terapêutica     | 7                | 22                   | -                 | -                 | 3                    |
| Dor de cabeça              | 457              | 136                  | -                 | 4                 | 13                   |
| Hipotensão                 | 29               | 10                   | -                 | 11                | 2                    |
| ↑ Pressão arterial         | 47               | 25                   | -                 | 1                 | 1                    |
| Artralgia                  | 30               | 20                   | -                 | -                 | 3                    |
| Hepatite                   | 19               | 12                   | -                 | 1                 | -                    |
| Icterícia                  | 20               | 7                    | -                 | 2                 | 1                    |
| Prurido                    | 390              | 89                   | 5                 | 11                | 8                    |
| Hemorragia                 | 26               | 21                   | 3                 | 18                | 5                    |
| Hematúria                  | 13               | 1                    | -                 | 2                 | 3                    |
| Sangramento intermenstrual | 4                | 40                   | -                 | -                 | -                    |
| Lesão renal aguda          | 10               | 3                    | -                 | 2                 | 1                    |
| Hipersensibilidade         | 47               | 31                   | 9                 | 2                 | 5                    |
| Choque anafilático         | 6                | 3                    | -                 | -                 | 2                    |
| Morte                      | 7                | 4                    | -                 | -                 | -                    |

Fonte: VigiAccess - World Health Organization (WHO), 2021.

RAM: reações adversas a medicamentos; G.: *Ginkgo*; H.: *Hypericum*, M.: *Matricaria*; A.: *Allium*; Z.: *Zingiber*.

fitoterápicos pelo usuário, pois não consideram os fitoterápicos como medicamentos<sup>53</sup>.

Estudo brasileiro investigou o uso de remédios caseiros por usuários da Atenção Primária à Saúde (APS) do município de Blumenau, em Santa Catarina, por meio de questionário respondido por 701 pessoas. Desse questionário, 151 pessoas (21,9%) usavam remédios caseiros com frequência, sendo as mais utilizadas erva-cidreira, camomila, hortelã, limão e boldo. Os locais de obtenção das plantas foram: 76 (51,0%) pessoas pegavam no quintal de casa, 19 (12,8%) com amigos, familiares ou vizinhos, 14 (9,4%) comprava em farmácias e 36 (24,2%) em mercado/loja de produtos naturais. Somente quatro (2,7%) entrevistados relataram obter plantas na unidade de saúde. A sua principal forma de preparo era como chá (87,4%)<sup>54</sup>.

A APS é a porta de entrada do SUS. Após a publicação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) em 2006, foi observado aumento no uso de práticas terapêuticas

alternativas apoiadas por políticas no âmbito do SUS, em particular o uso de plantas medicinais e de fitoterápicos<sup>55</sup>.

Quanto às plantas da *Renissus* e suas possíveis interações com IFA sintéticos de baixo índice terapêutico e uso crônico, principalmente pela população idosa, as espécies presentes na lista podem interferir no metabolismo de primeira passagem (enzimas CYP), segunda passagem (GSH e UGT) e na atividade de gp-P no organismo<sup>6</sup>. Tais interações estão resumidas na Tabela 5.

Conforme também visto na Tabela 5, aproximadamente metade das plantas medicinais contidas no *Renissus* não possuem dados farmacocinéticos e a maioria dos estudos realizados foi realizado *in vitro*. Na literatura científica há poucos relatos sobre interações IFAV-IFA sintéticos entre os medicamentos essenciais prescritos no SUS. Nesse contexto, seria importante a realização de mais estudos farmacocinéticos e mais dados de farmacovigilância para determinar sua importância clínica<sup>6</sup>.





Tabela 5. Espécie vegetal da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Renisus) que apresentam efeitos relatados nas enzimas CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4), níveis de GSH, UGT e atividade da gp-P.

| Espécies vegetais                 | GSH    | UGT | gp-P | 1A2    | 2C9    | 2C19 | 2D6    | 2E1 | 3A4    |
|-----------------------------------|--------|-----|------|--------|--------|------|--------|-----|--------|
| <i>Achillea millefolium</i>       | +      |     | -    |        |        |      |        |     |        |
| <i>Allium sativum</i>             | +      | +   | +    | +      | - / +  | -    | SE     | -   | - / SE |
| <i>Aloe vera/Aloe barbadensis</i> | - / +  |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Anacardium occidentale</i>     | +      |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Baccharis trimera</i>          | -      |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Bauhinia forficata</i>         | -      |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Bauhinia variegata</i>         | +      |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Calendula officinalis</i>      | +      |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Chamomilla recutita</i>        | +      |     |      |        |        |      |        |     | -      |
| <i>Croton cajucara</i>            | +      |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Curcuma longa</i>              | +      | -   | SE   | +      |        |      |        | SE  | SE     |
| <i>Cynara scolymus</i>            | + / SE |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Eucalyptus globulus</i>        |        |     |      | -      | -      | -    | -      |     | -      |
| <i>Foeniculum vulgare</i>         | +      |     |      |        |        |      |        |     | -      |
| <i>Glycine max</i>                | +      |     |      | -      |        |      |        | SE  |        |
| <i>Ruta graveolens</i>            | +      |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Harpagophytum procumbens</i>   |        |     |      | - / SE | - / SE | SE   | - / SE |     | - / SE |
| <i>Mentha piperita</i>            | +      |     |      | --     | -      | -    | -      |     | -      |
| <i>Mentha pulegium</i>            | +      |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Mikania glomerata</i>          | SE     |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Momordica charantia</i>        | +      |     |      | --     |        |      |        | -   | -      |
| <i>Phyllanthus amarus</i>         | -      |     |      | -      |        |      | -      | -   | -      |
| <i>Phyllanthus niruri</i>         | +      |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Phyllanthus urinaria</i>       | +      |     |      |        |        |      |        | -   |        |
| <i>Psidium goiaba</i>             | +      |     |      |        |        |      |        |     |        |
| <i>Punica granatum</i>            | + / -  |     |      | -      | -      |      | -      | -   | -      |
| <i>Trifolium pratense</i>         |        |     |      | -      | -      | -    | -      |     | -      |
| <i>Uncaria tomentosa</i>          |        |     |      |        |        |      |        |     | -      |
| <i>Zingiber officinale</i>        | + / SE |     |      |        | -      |      |        |     | -      |

Fonte: Mazzari e Prieto<sup>6</sup>.

GSH: glutatona; UGT: glucoronidação; gp-P: glicoproteína P; (-): inibição; (+): indução; SE: sem efeito; em branco: sem relatos.

As interações entre os IFAV-IFA sintéticos ocorrem devido à característica complexa presente nos fitoterápicos que facilita possíveis interações químicas. Estas impactam na atividade farmacológica, nos níveis sanguíneos, no metabolismo ou na toxicidade dos fármacos. Um fitoterápico pode conter mais de 150 ingredientes, o que dificulta a identificação do que causou os EAM e suas interações<sup>36</sup>.

## CONCLUSÕES

Diante da subnotificação de RAM fitoterápicos, é grande a preocupação quanto à segurança em relação à interação IFAV-IFA sintéticos usados na prática clínica, principalmente com medicamentos de baixos índices terapêuticos. Essas interações podem ser do tipo farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas, levando a

alterações da eliminação e toxicidade aos medicamentos utilizados pelos pacientes. A identificação de IFA sintéticos que interagem com IFAV tem implicações importantes no desenvolvimento de novos fármacos, principalmente quando são metabolizados pelas enzimas da família CYP450 ou sofrem a ação de transportadores de efluxo como a gp-P.

Em muitos casos, os pacientes pensam que os fitoterápicos, por serem produtos naturais, são seguros, não achando necessário mencioná-los durante a consulta do profissional de saúde/prescritor, nem mesmo as doses. Devido a isso, é bastante provável que as interações IFAV-IFA sintéticos sejam significativamente subnotificadas e ocorram com bastante frequência e, nos casos mais leves, nem sejam percebidos. Assim, a constante atualização dos usuários do SUS por profissionais de saúde podem



contribuir positivamente para percepção de possíveis interações entre IFAV-IFA sintéticos, para que elas possam ser notificadas à Anvisa.

Sobre RAM contendo IFAV de *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Matricaria recutita*, *Allium sativum* e *Zingiber officinale*, foram relatados 7.571 no mundo, classificados por continente, no período de 1971 a agosto de 2021, bem como lista de espécies vegetais da lista do Renisus que apresentam efeitos relatados nas enzimas CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4), níveis de GSH, UGT e atividade da gp-P.

A notificação de EAM deve ser estimulada em relação a todos os medicamentos e, principalmente, em relação aos fitoterápicos,

visto que a ideia de que porque eles vêm da natureza e não fazem mal deve ser desconstruída. Destaca-se ainda a importância de sensibilizar a população e os profissionais de saúde de que o uso de fitoterápicos deve ser relatado nas consultas, bem como estimular a prática da notificação de EAM pelos cidadãos.

Portanto, a notificação de EAM contribui para a prevenção de futuras RAM ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos, por meio das ações dos envolvidos nos diferentes níveis do sistema de saúde. Portanto, a consulta e a leitura dos alertas publicados pela Anvisa em seu sítio eletrônico devem ser estimuladas em toda a população e nos profissionais de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Mamindla S, Prasad KVSRRG, Koganti B. Herb-drug interactions: an overview of mechanisms and clinical aspects. *Int J Pharm Sci Res.* 2016;7(9):3576-86. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(9\).3576-86](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(9).3576-86)
2. Silva JD, Passos MMB, Simas NK, Santos MIS. Qualidade das bulas de fitoterápicos no Brasil. *Vigil Sanit Debate.* 2016;4(2):56-64. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00677>
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. *Diário Oficial União.* 14 maio 2014.
4. Ministério da Saúde (BR). Relação nacional de medicamentos essenciais (Rename) 2020. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
5. Ministério da Saúde (BR). Renisus: relação nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS. Espécies vegetais. Brasília: Ministério da Saúde; 2009[acesso 11 ago 2021]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>
6. Mazzari AL, Prieto JM. Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. *Front Pharmacol.* 2014;5(162):1-12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00162>
7. Mazzari ALDA, Milton F, Frangos S, Carvalho ACB, Silveira D, Neves FAR et al. *In vitro* effects of four native Brazilian medicinal plants in CYP3A4 mRNA gene expression, glutathione levels, and p-glycoprotein activity. *Front Pharmacol.* 2016;7(265):1-12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00265>
8. Meng Q, Liu K. Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and prescribed drugs: focus on drug metabolic enzymes and transporters. *Curr Drug Metab.* 2014;15(8):791-807. <https://doi.org/10.2174/1389200216666150223152348>
9. Butterweck V, Derendorf H. Potential of pharmacokinetic profiling for detecting herbal interactions with drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(6):383-97. <https://doi.org/10.2165/00003088-200847060-00003>
10. Moreira DD, Teixeira SS, Monteiro MH, Oliveira AC, Paumgartten FJ. Traditional use and safety of herbal medicines. *Rev Bras Farmacogn.* 2014;24(2):248-57. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.03.006>
11. Feltrin C, Farias IV, Sandjo LP, Reginatto FH, Simões CMO. Effects of standardized medicinal plant extracts on drug metabolism mediated by CYP3A4 and CYP2D6 enzymes. *Chem Res Toxicol.* 2020;33(9):2408-19. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00182>
12. Nicolettil MA, Itoll RK, Fukushimall AR, Leandro AC. Farmacovigilância de drogas vegetais e seus derivados: uma ação necessária e já iniciada para a segurança do paciente, no contexto do uso racional de medicamentos. *Vigil Sanit Debate.* 2015;3(2):136-43. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00254>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacovigilância. Brasília: Ministério da Saúde; 2021[acesso 7 abr 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Boletim de farmacovigilância no 5. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 7º boletim de farmacovigilância: subnotificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019
16. World Health Organization – WHO. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as boas práticas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano, e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 29 jul. 2020.
18. World Health Organization - WHO. *VigiAccess.* 2021[acesso 12 ago 2021]. Disponível em: <http://www.vigiaccess.org/>
19. Uppsala Monitoring Centre - UMC. Annual report: July 2019- June 2020. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2020.



20. European Medicines Agency - EMA. Assessment report on *Allium sativum* L., bulb. London: European Medicines Agency; 2017.
21. Ho BE, Shen DD, McCune JS, Bui T, Risler L, Yang Z, Ho RJ. Effects of garlic on cytochromes P450 2C9- and 3A4-mediated drug metabolism in human hepatocytes. *Sci Pharm*. 2010;78(3):473-81. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1002-11>
22. Calitz C, Gouws C, Viljoen J, Steenekamp J, Wiesner L, Abay E et al. Herb-drug pharmacokinetic interactions: transport and metabolism of indinavir in the presence of selected herbal products. *Molecules*. 2015;20(12):22113-27. <https://doi.org/10.3390/molecules201219838>
23. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common herbal dietary supplement-drug interactions. *Am Fam Physician*. 2017;96(2):101-7.
24. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Alternat Med*. 2014;2014(957362):1-18. <https://doi.org/10.1155/2014/957362>
25. El-Saber Batiha G, Beshbishy AM, Wasef LG, Elewa YHA, Al-Sagan AA, El-Hack MEA et al. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): a review. *Nutrients*. 2020;12(3):1-21. <https://doi.org/10.3390/nu12030872>
26. European Medicines Agency - EMA. European union herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (well-established and traditional use). London: European Medicines Agency; 2021.
27. Hohmann N, Maus A, Carls A, Haefeli WE, Mikus G. St. John's wort treatment in women bears risks beyond pharmacokinetic drug interactions. *Arch Toxicol*. 2016;90(4):1013-5. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1532-7>
28. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ et al. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain*. 2010;14(8):854-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.12.007>
29. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract*. 2012;21(5):404-28. <https://doi.org/10.1159/000334488>
30. Hu Y, Wang J. Interactions between clopidogrel and traditional chinese medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(3):491-9. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01945-3>
31. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S et al. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res*. 2014;28(5):643-55. <https://doi.org/10.1002/ptr.5050>
32. European Medicines Agency - EMA. Assessment report on *Zingiber officinale* roscoe, Rhizoma. London: European Medicines Agency; 2012.
33. Kimura Y, Ito H, Hatano T. Effects of mace and nutmeg on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(12):1977-82. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1977>
34. Kim IS, Kim SY, Yoo HH. Effects of an aqueous-ethanolic extract of ginger on cytochrome P450 enzyme-mediated drug metabolism. *Pharmazie*. 2012;67(12):1007-9.
35. Marx W, McKavanagh D, McCarthy AL, Bird R, Ried K, Chan A et al. The Effect of ginger (*Zingiber officinale*) on platelet aggregation: a systematic literature review. *PLoS One*. 2015;10(10):1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141119>
36. European Medicines Agency - EMA. Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and *Matricaria recutita* L., aetheroleum. London: European Medicines Agency; 2016.
37. Tang D, Chen K, Huang L, Li J. Pharmacokinetic properties and drug interactions of apigenin, a natural flavone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(3):323-30. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1251903>
38. Colombo D, Lunardon L, Bella G. Cyclosporine and herbal supplement interactions. *J Toxicol*. 2014;2014(145325):1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/145325>
39. Kumar KK, Priyanka L, Gnananath K, Babu PR, Sujatha S. Pharmacokinetic drug interactions between apigenin, rutin and paclitaxel mediated by P-glycoprotein in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2015;40(3):267-76. <https://doi.org/10.1007/s13318-014-0203-z>
40. Silva AC, Leitão JMR. Drug interactions associated to *Ginkgo biloba* L.: literature review. *Res Soc Dev*. 2021;10(6):1-8. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15535>
41. Deng Y, Mo YF, Chen XM, Zhang LZ, Liao CF, Song Y. Effect of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics and metabolism of clopidogrel in rats. *Phytother Res*. 2016;30(11):1886-92. <https://doi.org/10.1002/ptr.5691>
42. Etheridge AS, Kroll DJ, Mathews JM. Inhibition of paclitaxel metabolism *in vitro* in human hepatocytes by *Ginkgo biloba* preparations. *J Diet Suppl*. 2009;6(2):104-10. <https://doi.org/10.1080/19390210902861817>
43. Hellum BH, Nilsen OG. *In vitro* inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(5):466-75.
44. Fong SY, Gao Q, Zuo Z. Interaction of carbamazepine with herbs, dietary supplements, and food: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013(898261):1-15. <https://doi.org/10.1155/2013/898261>
45. Uchida S, Yamada H, Li XD, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(11):1290-8. <https://doi.org/10.1177/0091270006292628>
46. Wiegman DJ, Brinkman K, Franssen EJ. Interaction of *Ginkgo biloba* with efavirenz. *AIDS*. 2009;23(9):1184-5. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832c412b>
47. Lim JW, Chee SX, Wong WJ, He QL, Lau TC. Traditional chinese medicine: herb-drug interactions with aspirin. *Singapore Med J*. 2018;59(5):230-9. <https://doi.org/10.11622/smedj.2018051>



48. Alexandre RF, Bagatini F, Simões CMO. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. *Rev Bras Farmacogn.* 2008;18(1):117-26. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000100021>
49. Limal LO, Vosgeral MZS, Gomes EC. Farmacovigilância no Brasil: perfil das notificações de produtos à base de espécies vegetais. *Vig Sanit Debate.* 2015;3(1):105-15. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00248>
50. Rashrash M, Schommer JC, Brown LM. Prevalence and predictors of herbal medicine use among adults in the United States. *J Patient Exp.* 2017;4(3):108-3. <https://doi.org/10.1177/2374373517706612>
51. Teixeira APCP, Leitão LO, Barbosa PFT, Cammarota DMO, Rocha VLC. Perfil de estabelecimentos de saúde brasileiros participantes da rede sentinela. *Vigil Sanit Debate.* 2017;5(4):88-93. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01006>
52. Auxtero MD, Chalante S, Abade MR, Jorge R, Fernandes AI. Potential herb-drug interactions in the management of age-related cognitive dysfunction. *Pharmaceutics.* 2021;13(1):1-70. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010124>
53. Shaw D, Graeme L, Pierre D, Elizabeth W, Kelvin C. Pharmacovigilance of herbal medicine. *J Ethnopharmacol.* 2012;140(3):513-8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.051>
54. Zeni ALB, Parisotto AV, Mattos G, Helena ETS. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na atenção primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. *Cienc Saúde Coletiva.* 2017;22(8):2703-12. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.18892015>
55. Melro JCL, Fonseca SA, Silva Júnior JM, Franco SPB, Souza MA, Pimentel YFC et al. Ethnolinguistic study of medicinal plants used by the population assisted by the “programa de saúde da família” (family health program) in Marechal Deodoro - AL, Brazil. *Braz J Biol.* 2020;80(2):410-23. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.214039>
56. Gouws C, Hamman JH. What are the dangers of drug interactions with herbal medicines? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(3):165-7. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1733969>

#### Contribuição dos Autores

Roxo APS - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise interpretação dos dados e redação do trabalho. Macedo EV - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação do trabalho. Mourão SC, Barros TG, Araújo EM - Interpretação dos dados e redação do trabalho. Peregrino CAF, Salles MM - Redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.