

---

---

## USO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS ASSOCIADO AO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

### THE USE OF MEDICINAL PLANTS ASSOCIATED WITH ANTINEOPLASIC TREATMENT

Victoria Romaniv<sup>1</sup>; Felipe Gabriel Livramento Lima<sup>1</sup>; Luciane Dalarmi<sup>2</sup>

1 - Discente do Curso de Farmácia pelo Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR), Curitiba, Paraná, Brasil.

2 - Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR), Curitiba, Paraná, Brasil.

#### RESUMO:

O uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos tem despertado um interesse crescente em pacientes oncológicos. O presente estudo teve como objetivo, por meio de uma revisão narrativa da literatura, avaliar o risco da associação de medicamentos antineoplásicos com plantas medicinais e fitoterápicos. O uso concomitante desses produtos aumenta o risco de interações indesejadas, sendo as alterações farmacocinéticas as mais prevalentes, envolvendo mudanças na absorção, distribuição e principalmente, no metabolismo desses agentes. O estudo evidenciou algumas interações farmacocinéticas relevantes de plantas e fitoterápicos com medicamentos para o tratamento do câncer. Embora existam benefícios potenciais no uso de plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento oncológico, o risco de efeitos adversos pode comprometer a eficácia do tratamento e a segurança do paciente.

**Palavras-chave:** Plantas Medicinais, Fitoterápicos, Interações Medicamentosas, Oncologia, Terapia Antineoplásica.

#### ABSTRACT:

The use of medicinal plants and herbal medicines has aroused increasing interest in oncology patients. The present study aimed, through a narrative review of the literature, to evaluate the risk of combining antineoplastic medications with medicinal plants and herbal medicines. The concomitant use of these products increases the risk of unwanted interactions, with pharmacokinetic changes being the most prevalent, involving changes in the absorption, distribution and, mainly, in the metabolism of these agents. The study highlighted some relevant pharmacokinetic interactions of plants and herbal medicines with medicines for the treatment of cancer. Although there are potential benefits in using medicinal plants and herbal medicines in cancer treatment, the risk of adverse effects can compromise the effectiveness of the treatment and patient safety.

**Keywords:** Medicinal Plants, Phytotherapeutics, Drug Interactions, Oncology, Antineoplastic Therapy.

## 1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica como “medicamentos à base de

plantas” a categoria de medicamentos de origem vegetal, que incluem na sua constituição: plantas, materiais vegetais, preparações à base de plantas e produtos acabados à base de plantas, contendo, como substâncias ativas, partes de plantas ou outros materiais vegetais ou combinações destes materiais entre si. Atualmente, o recurso a medicamentos à base de plantas, também designados por fitoterápicos pela OMS, tem por base uma utilização histórica deles para fins terapêuticos, desde os tempos mais primordiais. Como tal, nos dias de hoje, a sua prática é bem estabelecida e amplamente reconhecida como segura e eficaz, podendo ser aceite pelas autoridades nacionais que regulamentam o mercado de produtos com atividade terapêutica (WHO, 2000). Segundo Brandão et al. (2010), as plantas representam as maiores fontes de substâncias ativas que podem ser usadas na terapêutica, devido à grande diversidade estrutural de metabolitos produzidos sendo, possivelmente, a fonte mais antiga de medicamentos para o homem (BRANDÃO, 2010).

O uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos tem despertado um interesse crescente, especialmente entre pacientes oncológicos. Estudos realizados em diversas partes do mundo demonstram esse fenômeno. Hietala et al. (2011) revelaram que 34,2% dos pacientes com câncer de mama na Suécia fazem uso de plantas medicinais e fitoterápicos. No Brasil, Vieira (2008) investigou o uso de plantas medicinais e fitoterápicos por pacientes em tratamento de câncer no Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) e encontrou que 54% dos entrevistados usavam essa associação. Outro estudo, realizado por Oliveira, Machado e Rodrigues (2014), revelou que 83,05% dos participantes combinavam plantas medicinais e fitoterápicos com a terapia anticâncer.

O uso de medicamentos de suporte para aliviar os efeitos colaterais dos tratamentos antineoplásicos, como constipação, diarreia, dor e náuseas, pode levar à polifarmácia. Quando pacientes oncológicos combinam esses medicamentos com plantas medicinais e fitoterápicos de forma indiscriminada, a segurança do tratamento pode ser comprometida. Essa prática pode resultar em reações adversas e interferir na eficácia do tratamento convencional, tornando-o menos eficaz (VIEIRA, 2008).

Os pacientes oncológicos percebem o uso das plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos de maneira positiva, como úteis e não tóxicas, acreditando que propiciam uma mudança no estilo e na qualidade de vida, influenciando positivamente os rumos da doença (SPADACIO, 2008). Os pacientes oncológicos apontam que a razão do uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos se deve ao tratamento do câncer, gestão de efeitos colaterais, melhoria da qualidade de vida e bem-estar, estimulação do sistema imunológico, manutenção da esperança e ter mais controle sobre os cuidados com a

---

---

doença (MOLIN,2015; VERHOEF 2008). Porém, este uso deve ser feito com cautela, visto que, o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos podem interagir tanto com a quimioterapia quanto os medicamentos de suporte.

Algumas interações planta-fármaco relatadas na literatura encontram-se bem estabelecidas, com mecanismo elucidado. Outras, apesar da relação causa/efeito ter sido estabelecida, não foram investigadas sistematicamente visando estabelecer o mecanismo da interação, restando hipóteses não confirmadas para justificar os resultados clínicos. Paralelamente, as faltas de padronização dos extratos de plantas utilizados, das doses e dos períodos de tratamento investigados, nas pesquisas pré-clínicas e clínicas, dificultam a comparação dos resultados obtidos, bem como a extrapolação dos mesmos para o dia a dia e para a prática terapêutica (OLIVEIRA, 2004).

Apesar dos avanços tecnológicos e do aumento das investigações farmacológicas das plantas ditas medicinais, muitas ainda não têm os seus compostos ativos elucidados estruturalmente, assim como os seus efeitos terapêuticos e toxicológicos comprovados. Além disso, ao considerar que os pacientes oncológicos são suscetíveis a problemas relacionados com os medicamentos, devido a polifarmácia, tal estudo se justifica na medida em que busca, através de uma revisão narrativa da literatura, avaliar o risco da associação de fitoterápicos e plantas medicinais com agentes antineoplásicos, contribuindo assim, para a segurança e eficácia do tratamento oncológico.

## **2. METODOLOGIA**

O presente estudo procedeu-se de uma revisão narrativa da literatura, o qual utilizou como base teórica os conceitos que, no campo da saúde, se baseia na sumarização de achados científicos, no intuito de identificar e compreender problemas, situações e vulnerabilidades relacionadas à população.

Para a pesquisa foi utilizado a ferramenta de busca Google Acadêmico e foi realizada uma análise nas bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed) com os descritores: plantas medicinais, fitoterápicos, interações medicamentosas, oncologia, terapia antineoplásica, em um período de 20 anos. Os artigos foram selecionados e analisados, usando como critério a relação com o tema.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Câncer

As células cancerosas se caracterizam por anomalias nos mecanismos que regulam a proliferação celular normal, levando a um crescimento descontrolado. Entre essas anomalias estão a autossuficiência na sinalização de fatores de crescimento, a insensibilidade a inibidores de crescimento, a evasão da morte celular programada (apoptose), o potencial replicativo ilimitado, a angiogênese, a capacidade de invasão e a habilidade de metastatizar (HANAHAN e WEINBERG, 2000). Esse crescimento desordenado, resultante de mutações genéticas, compromete as defesas do organismo e resulta na perda da função dos tecidos ou órgãos afetados (FELICIANO, CHRISTEN e VELHO, 2010).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), são esperados 704 mil casos novos de câncer no Brasil para cada ano do triênio 2023-2025, com destaque para as regiões Sul e Sudeste, que concentram cerca de 70% da incidência (INCA, 2023). No Brasil, o câncer representa a segunda principal causa de morte, apenas atrás das doenças do aparelho circulatório (KUMMAR et al., 2004).

Os processos de invasão e metástase, bem como as anormalidades metabólicas associadas ao câncer, conduzem ao agravamento da doença e à morte do paciente (INCA, 2007; INCA, 2010). Os principais métodos de tratamento atualmente disponíveis incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Mais recentemente, técnicas como a terapia de fotorradiação (KUSUZAKI et al., 2007) e a imunoterapia (HERR e MORALES, 2008) têm sido incorporadas ao arsenal terapêutico. O objetivo da quimioterapia é erradicar as células neoplásicas, enquanto preserva as células normais. No entanto, a maioria dos agentes quimioterápicos age de maneira não-específica, afetando tanto as células malignas quanto as normais, especialmente aquelas de rápido crescimento, como as do trato gastrointestinal, vasos sanguíneos e sistema imunológico. Esse efeito não específico é responsável por muitos dos efeitos colaterais da quimioterapia, como náuseas, perda de cabelo e maior susceptibilidade a infecções. Apesar desses efeitos adversos, o organismo geralmente se recupera após o término do tratamento, e a eficácia clínica desses medicamentos deve ser ponderada em relação à sua toxicidade, buscando um equilíbrio terapêutico favorável (KATZUNG, 2003; KUMMAR et al., 2004).

---

### 3.2 Plantas medicinais, fitoterápicos e oncologia

As plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos são frequentemente classificados como Medicina Alternativa e Complementar. A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), aprovada em 2006, surgiu para atender à demanda da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da população, promovendo o acesso a plantas medicinais e fitoterápicos. Essa política visa à educação contínua de profissionais de saúde sobre o uso seguro dessas terapias, a promoção do uso racional e o estímulo à pesquisa, especialmente no que se refere à biodiversidade nativa (BRASIL, 2012).

Nesse sentido, embora o uso das plantas e fitoterápicos possam trazer benefícios ao tratamento oncológico, é essencial verificar sua fundamentação científica e proceder com cautela. A literatura destaca tanto os potenciais benefícios do uso dessas terapias quanto problemas relacionados a associação ao tratamento antineoplásico (SILVA, 2013). Diversos estudos publicam informações sobre os efeitos quimiopreventivos e antineoplásicos dos produtos naturais derivados de plantas medicinais. Contudo, o principal problema surge quando esses produtos são consumidos simultaneamente com outros medicamentos, uma vez que podem ocorrer interações medicamentosas perigosas (MEIJERMAN, BEIJNEN e SCHELLENS, 2006).

Geralmente isso acontece devido as plantas conterem complexas misturas de substâncias farmacologicamente ativas, ao contrário dos medicamentos alopáticos, que consistem em substâncias químicas individuais. Essa sinergia de substâncias das plantas pode levar a alterações significativas nas concentrações dos medicamentos no organismo, o que, por sua vez, pode representar riscos para a saúde (GELATTI; OLIVEIRA; COLET, 2016).

Dado que o índice terapêutico dos agentes quimioterápicos é frequentemente estreito e que algumas plantas podem alterar a atividade de enzimas envolvidas na biotransformação de medicamentos, as interações medicamentosas resultantes do uso irracional de fitoterápicos podem ter consequências indesejáveis, inclusive comprometer a vida do paciente. Além disso, muitos pacientes oncológicos tendem a omitir o uso desses produtos durante o tratamento com a quimioterapia, o que, em diversos casos, pode ser um fator que contribui para a falha do tratamento (MEIJERMAN, BEIJNEN e SCHELLENS, 2006).

### 3.3 Uso de plantas medicinais e fitoterápicos associado ao tratamento antineoplásico

A maioria dos pacientes oncológicos percebem o uso das plantas medicinais e fitoterápicos de maneira positiva, acreditando que por serem naturais, não trarão malefícios a saúde. Os principais motivos relatados por pacientes oncológicos em associar plantas e fitoterápicos ao tratamento quimioterápico, estão apresentados na TABELA 1 (SPADACIO; BARROS, 2008).

**TABELA 1** - Motivos Relatados para o Uso de Plantas Medicinais por Pacientes Oncológicos

Motivo	Percentual (%)
Alívio dos sintomas da quimioterapia	50
Melhoria do bem-estar geral	30
Influência de familiares ou amigos	10
Recomendação por profissionais da saúde	5
Outros	5

Fonte: Adaptado de VERHOEF et al., 2008; MOLIN et al., 2015.

Estudos mostram um crescente aumento do uso da fitoterapia como uma forma alternativa do tratamento do câncer em todo o mundo. Estima-se que aproximadamente 60% dos pacientes com câncer usam métodos alternativos de tratamento de sua doença. Fatores como a falta de uniformidade no tratamento do câncer, a necessidade de reduzir a ansiedade e de ter o controle de sua saúde são apontados como as possíveis razões para o paciente oncológico buscar a medicina não convencional (POPOCA, et al, 1998).

A utilização de produtos naturais como agentes anticancerosos começou com o uso popular e, através dos anos, foi se incorporando na medicina tradicional e alopática. Muitas drogas que são atualmente utilizadas na quimioterapia foram identificadas e isoladas de espécies vegetais (MICKE et al, 2009).

Segundo Figueiredo (2013) muitos pacientes com câncer utilizam medicina alternativa e complementar juntamente com fármacos antineoplásicos, e mais de 72% deles não informam seu médico sobre isso (MEIJERMAN et al., 2006). De acordo com um estudo conduzido por Caetano (2016), o qual investigou o uso concomitante de antineoplásicos e

fitoterápicos em 331 participantes, revelaram que o câncer de mama foi o mais prevalente, seguido pelo câncer de próstata e câncer de cólon, conforme mostra a TABELA 2.

**TABELA 2** - Frequência do uso de plantas medicinais associadas ao tratamento antineoplásico

<b>Tipo de Câncer</b>	<b>Frequência (%)</b>
Câncer de mama	35,35
Câncer de próstata	10,57
Câncer de cólon	12,00
Outros tipos	42,08

Fonte: Adaptado de Caetano (2016).

O uso concomitante desses produtos aumenta o risco de interações indesejadas, sendo as alterações farmacocinéticas as mais prevalentes, envolvendo mudanças na absorção, distribuição e metabolismo desses agentes. A maioria das interações farmacocinéticas ocorre devido a alterações no metabolismo, frequentemente resultantes de modificações na expressão ou funcionalidade das enzimas do citocromo P450 (CYP 450). A enzima CYP3A4 é especialmente importante no metabolismo dos fármacos antineoplásicos. Interações farmacocinéticas entre plantas e esses agentes ocorrem quando componentes ativos das plantas inibem ou induzem o metabolismo das enzimas. As plantas, ao reduzir a atividade enzimática normal por meio de atividade competitiva, ocorre um mecanismo de inibição; se aumentam a atividade, ocorre um mecanismo de indução. A indução é reversível e os níveis das enzimas podem retornar ao normal se o uso das plantas for descontinuado. Além da CYP3A4, outras isoformas também podem estar envolvidas no metabolismo (MEIJERMAN et al., 2006; SPARREBOOM et al., 2004; TASCAR et al., 2006).

### **3.4 Mecanismos gerais de interação planta-fármaco**

#### **3.4.1 Interações farmacodinâmicas**

As interações farmacodinâmicas causam alterações nas respostas farmacológicas,

influenciando o mecanismo de ação do medicamento e a relação entre sua concentração e o efeito produzido. Essas interações podem aumentar ou reduzir a atividade de um fármaco administrado simultaneamente. Conseqüentemente, isso pode resultar em modificações nos efeitos do medicamento, que podem ser aditivos, sinérgicos ou antagônicos (KANKASA, 2017; FUKUMASU, 2008).

### **3.4.2 Interações farmacocinéticas**

A maioria das interações entre plantas medicinais e fármacos que causam efeitos graves ou até fatais nos pacientes está associada a interações farmacocinéticas. Estas interações envolvem mudanças na forma como os medicamentos são processados pelo organismo e podem afetar a quantidade ou concentração deles. Quando resultam no aumento dos níveis de um determinado fármaco, podem surgir efeitos colaterais graves e/ou toxicidade. Por outro lado, uma diminuição na concentração do medicamento pode levar à redução da sua eficácia ou ao desenvolvimento de resistência. As interações farmacocinéticas são as mais comuns e estão associadas a processos como a absorção, distribuição, metabolização e eliminação (KANKASA, 2017; FUKUMASU, 2008).

#### **3.4.2.1 Absorção**

Tanto plantas medicinais quanto medicamentos administrados por via oral são absorvidos principalmente no estômago e intestinos. Os efeitos dessa coadministração podem incluir alterações no pH intestinal, no fluxo sanguíneo entero-hepático e na velocidade do trânsito gastrointestinal. Se o esvaziamento gástrico for retardado, o medicamento pode permanecer por mais tempo em um ambiente ácido, o que pode levar à sua degradação. Por outro lado, plantas com propriedades laxativas podem acelerar a digestão, diminuindo o tempo disponível para a absorção do medicamento. Mudanças fisiológicas causadas pela alimentação também podem aumentar a absorção e a concentração máxima do medicamento, o que pode resultar em toxicidade. Para evitar esse risco, os médicos oncologistas podem orientar que os quimioterápicos antineoplásicos sejam ingeridos entre as refeições (KANKASA, 2017; FUKUMASU, 2008).

### 3.4.2.2 Distribuição

Após a administração de um fármaco e sua entrada na corrente sanguínea, ele tende a se ligar a proteínas plasmáticas, como albumina, glicoproteínas e imunoglobulinas. Caso um fitoterápico possua componentes ativos com estrutura molecular semelhante ao medicamento, pode ocorrer uma competição pela ligação a essas proteínas plasmáticas. Isso pode resultar em maior biodisponibilidade dos medicamentos anticancerígenos que não se ligam a essas proteínas, aumentando, assim, o risco de interações e potencial toxicidade (FUKUMASU, 2008).

### 3.4.2.3 Metabolização

Uma vez na corrente sanguínea, muitos medicamentos precisam ser metabolizados no fígado, o que pode ativar seus metabólitos ou facilitar sua eliminação. A maioria das interações entre medicamentos e fitoterápicos ocorre devido à indução ou inibição de enzimas de fase I ou fase II. O metabolismo de fase I geralmente introduz grupos funcionais hidrofílicos em compostos lipofílicos ou expõe novos grupos funcionais (KANKASA, 2017).

Durante essa fase, ocorrem reações como oxidação, redução e hidrólise, envolvendo enzimas do complexo do citocromo P450 e outras, como aldeído e álcool-desidrogenases (CHO HJ, 2015). As enzimas das famílias CYP1, CYP2 e CYP3 são as mais abundantes, com isoformas como CYP1A2, CYP2C e CYP3A4, que participam de cerca de 30% do metabolismo dos fármacos. Devido à sua baixa especificidade, essas enzimas podem atuar tanto em substâncias endógenas quanto exógenas. Alguns medicamentos anticancerígenos não necessitam de ativação metabólica para exercer sua ação, enquanto outros, sendo pró-fármacos, precisam ser metabolizados para se tornarem ativos (FUKUMASU, 2008).

A indução dessas enzimas pode aumentar a ativação dos pró-fármacos, elevando a biodisponibilidade dos metabólitos ativos e, conseqüentemente, a toxicidade. Por outro lado, maior metabolização pode acelerar a excreção dos fármacos, diminuindo sua eficácia. Dessa forma, é crucial que a coadministração de fitoterápicos e medicamentos anticancerígenos seja feita com cautela, uma vez que plantas medicinais podem ser potentes indutoras ou inibidoras das enzimas de fase I associadas ao complexo do citocromo P450 (KANKASA, 2017; FUKUMASU, 2008).

As enzimas de fase II, por sua vez, são responsáveis por conjugar xenobióticos ou

metabólitos resultantes da fase I com substratos endógenos, visando à desintoxicação. Esses substratos podem ser açúcares ou aminoácidos, aumentando a polaridade do composto e permitindo sua eliminação (FUKUMASU, 2008).

Entre as principais famílias de enzimas de fase II, destacam-se as GSTs, UGTs, sulfotransferases e N-acetiltransferases. As GSTs, presentes em vários tecidos, desempenham um papel central na desintoxicação de xenobióticos em humanos. Alterações nos níveis dessas enzimas podem modificar a resposta dos pacientes aos quimioterápicos, com o aumento de sua expressão podendo levar à perda de eficácia do tratamento, e a supressão dessas enzimas podendo desencadear toxicidade. Portanto, ao tratar pacientes oncológicos, deve-se considerar o risco de interações medicamentosas devido ao uso concomitante de fitoterápicos, pois essas plantas podem alterar a expressão ou competir com as enzimas de fase II (MAZZARI e PRIETO, 2014).

#### **3.4.2.4 Eliminação**

A excreção de xenobióticos é mediada principalmente por três órgãos: os rins, que são responsáveis por eliminar medicamentos hidrofílicos; o fígado, que, após a biotransformação, excreta os metabólitos pela bile; e os pulmões, que removem substâncias voláteis. Para que a eliminação celular desses xenobióticos ocorra, eles precisam se ligar a proteínas transportadoras que os expulsem do meio intracelular para o extracelular. A expressão dos genes dessas proteínas é crucial na terapia oncológica, pois muitos deles estão relacionados à resistência a múltiplos medicamentos. Um exemplo é a família de proteínas ABC, que são transportadoras dependentes de ATP e desempenham um papel na absorção e eliminação celular de agentes antineoplásicos. Essas proteínas estão localizadas tanto na membrana apical das células epiteliais intestinais, onde facilitam a absorção de substâncias, quanto na membrana das células dos túbulos renais proximais, onde estão envolvidas na excreção de substâncias do corpo. Dentre essas proteínas, a P-gp é a mais importante para o transporte transmembranar de substâncias, desempenhando um papel crucial no efluxo de fármacos e seus metabólitos, o que pode levar a interações farmacocinéticas. A relevância do estudo desses mecanismos reside no fato de que células neoplásicas podem se tornar resistentes aos quimioterápicos ao aumentarem a expressão dessas proteínas, resultando na expulsão do fármaco antes que ele atinja seu alvo biológico, o que reduz a eficácia do tratamento (FUKUMASU, 2008; MAZZARI e PRIETO, 2014)

---

## 3.5 Mecanismos específicos de interação entre agentes antineoplásicos e plantas medicinais

### 3.5.1 Interações mediadas por enzimas

A maioria das interações farmacocinéticas que afetam o metabolismo de quimioterápicos está ligada ao complexo enzimático do citocromo P450, localizado nas membranas do retículo endoplasmático liso em vários tecidos, especialmente no fígado. Essas enzimas, devido à sua baixa especificidade, conseguem metabolizar uma vasta gama de substratos. Além de atuar sobre xenobióticos, o citocromo P450 também participa na metabolização de substâncias endógenas, como colesterol, ácidos biliares, hormônios tireoidianos e ácidos graxos (MARTÍNEZ et al., 2015).

No caso de agentes antineoplásicos, as principais enzimas envolvidas pertencem às famílias CYP: 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 e 3A5. Entre essas, a enzima CYP3A4 destaca-se como a mais significativa no metabolismo de quimioterápicos antineoplásicos. Em termos gerais, a inibição das enzimas CYP450 pode resultar em níveis elevados de fármacos citotóxicos, a menos que o fármaco em questão seja um pró-fármaco inativo, como no caso da ciclofosfamida ou ifosfamida. Por outro lado, a indução dessas enzimas pode levar à redução da eficácia terapêutica dos fármacos, caso eles já estejam ativos farmacologicamente antes da metabolização (MEIJERMAN, BEIJNEN, SCHELLENS, 2007).

### 3.5.2 Interações mediadas por transportadores

Embora a maioria das pesquisas tenha focado nas interações medicamentosas relacionadas ao sistema de citocromos, a influência das proteínas transportadoras em interações tem ganhado cada vez mais atenção. Estas proteínas podem desempenhar um papel crucial na modulação da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos, impactando significativamente a farmacocinética (OGA et al., 2016).

A superfamília das proteínas transportadoras ABC opera exportando seus substratos do interior para o exterior da célula, funcionando como bombas de efluxo que utilizam ATP. Dessa forma, essas proteínas facilitam o transporte de substâncias através das membranas celulares (MARTÍNEZ et al., 2015). Tais transportadores têm um impacto significativo na farmacocinética, eficácia e toxicidade de xenobióticos (incluindo fitoterápicos), uma vez que os

medicamentos coadministrados podem inibir ou induzir essas proteínas (OGA et al., 2016).

Dentro dessa família, a P-glicoproteína (P-gp) é a mais estudada, sendo reconhecida por seu papel na resistência a múltiplos fármacos em terapias antineoplásicas. Além de estar associada a células tumorais, a P-gp também é encontrada em tecidos normais de órgãos humanos como fígado, rins, pâncreas, trato gastrointestinal e barreira hematoencefálica (MARTÍNEZ et al., 2015). Outras subfamílias importantes incluem a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), a bomba de exportação de sal biliar (BSEP) e várias proteínas de resistência a múltiplos fármacos (MRPs) (OGA et al., 2016).

### **3.5.3 Interações “mistas”: mediadas por ação de enzimas e transportadores**

Alguns fitoterápicos são conhecidos por afetar tanto a função das enzimas do citocromo quanto a dos transportadores. A P-gp e o CYP3A4 formam uma barreira eficiente contra muitos medicamentos administrados por via oral, com grande sobreposição em termos de seus substratos. A *Rhodiola rosea* (raiz dourada), usada no tratamento da depressão, demonstrou inibir tanto a P-gp quanto o CYP3A4. Por outro lado, o *Hypericum perforatum* (hipericão), também utilizado como antidepressivo, induz tanto o CYP3A4 quanto a P-gp. (RAHIMI e ABDOLLAHI, 2012).

Os flavonoides quercetina e rutina, presentes em muitas plantas, induzem a atividade tanto da P-gp quanto do CYP3A4, reduzindo a biodisponibilidade da ciclosporina coadministrada. (Yu C, et al, 2011). Essas alterações no efluxo da P-gp e na atividade do CYP450 afetam a farmacocinética dos substratos desses sistemas. Portanto, quando há interações entre plantas medicinais e agentes antineoplásicos, podem ocorrer modificações devido à indução ou inibição de ambos os sistemas, (OGA et al., 2016).

### **3.5.5 Plantas com possíveis interações**

Estima-se que mais de 90% da oxidação dos fármacos seja atribuída a seis principais enzimas da fase I do metabolismo hepático (ativação): CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, explicando o alto potencial de interações dos fármacos ao usar vários agentes terapêuticos simultaneamente (GAUI, 2010). O destino de um fármaco no organismo depende de vários fatores, como taxa de absorção, ligação a proteínas séricas, transferência através de membranas plasmáticas, interação com receptores e organitos celulares, biotransformação e excreção (THOMPSON e

THOMPSON, 1990; FILHO e VIEIRA, 1990). Em cada um desses processos, ocorrem reações específicas catalisadas por enzimas, cuja produção pode ser geneticamente determinada. Genes controlam a produção de enzimas que atuam em diferentes etapas da farmacocinética (NORA et al., 1985; LEHNINGER et al., 1995; KOROLKOVAS e BURCKHALTER, 1988).

Na TABELA 3 abaixo é possível observar algumas plantas medicinais e medicamento fitoterápicos, conhecidos por inibir algumas enzimas CYP.

**TABELA 3** - Interação das Plantas Medicinais com Enzimas do Citocromo P450

<b>Plantas medicinais / fitoterápicos</b>	<b>CYP</b>
Alcaçuz	CYP3A4 hepática, CYP1A2
Alho	CYP2C9, 2C19, 3A4, 3A5, 3A7
<i>Angelica dahurica</i>	Inibição de isoenzimas CYP
Camomila	CYP1A2, 3A4
Camomila alemã ( <i>Matricaria recutita</i> )	Inibição de isoenzimas CYP
Cardomariano	CYP3A4, 2C9, 2C19
Centela ( <i>Centella asiática</i> )	CYP2C9
Chá verde	CYP1A1, 1A2, 3A4, 2A6, 2C19, 2E1
Equinácea	CYP3A4
Erva de são João	CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4
Gingko	CYP2C9, 2C19, 3A4
Ginseng	CYP1A1, 1A2, 1B1, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4
Kaya	CYP1A1, 1A2, 1B1, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4
Unha de gato ( <i>Uncaria tomentosa</i> )	CYP3A4

Fonte: Adaptado de SILVA, 2013; SCOTT E ELMER, 2002

A interação entre plantas medicinais e medicamentos antineoplásicos pode impactar significativamente a eficácia e a segurança dos tratamentos contra o câncer. O QUADRO 1 ilustra como diferentes plantas medicinais e fitoterápicos podem interagir com medicamentos utilizados na quimioterapia, demonstrando o mecanismo de ação dessas

interações e seus potenciais consequências.

### QUADRO 1 - Plantas Medicinais, Interações com Antineoplásicos e Mecanismos de Ação

Planta Medicinal	Nome Científico	Medicamento Antineoplásico	Mecanismo de Interação	Consequência Potencial	Referência
Alho	<i>Allium sativum</i>	Doxorrubicina	Inibição do citocromo P450, efeito anticoagulante	Aumento da toxicidade cardíaca, risco de hemorragias	Fukumasu et al., 2008
Capim Santo	<i>Cymbopogon citratus</i>	Ciclofosfamida	Indução ou inibição do Citocromo P450 2B	Aumento ou diminuição das concentrações plasmáticas da ciclofosfamida	Bachmann et al., 2006
Chá Verde	<i>Camellia sinensis</i>	Bortezomibe	Modulação da P-gp, efeito antioxidante	Redução da eficácia devido à inibição do apoptose celular	Fukumasu et al., 2008
Chokeberry	<i>Aronia melanocarpa</i>	Trabectedina	Inibição enzimática	Aumento da biodisponibilidade e possível rabdomiólise	Strippoli et al., 2013
Curcumina	<i>Curcuma longa</i>	Doxorrubicina	Efeito antioxidante, sinergismo terapêutico	Potencial aumento da citotoxicidade ao câncer	Aggarwal & Sung, 2009
Equinácea	<i>Echinacea purpurea</i>	Docetaxel	Efeito imunomodulador	Potencial para hepatotoxicidade, interferência na resposta imunológica	Meijerman et al., 2006
Erva-de-São-João	<i>Hypericum perforatum</i>	Paclitaxel/ Irinotecano	Indução do citocromo P450	Redução da concentração plasmática do fármaco, redução da eficácia	Rahimi & Abdollahi, 2012
Ginkgo Biloba	<i>Ginkgo biloba</i>	Ciclofosfamida	Efeito antioxidante, efeito anticoagulante	Aumento do risco de sangramento, possível redução da eficácia	Fukumasu et al., 2008
Ginseng	<i>Panax ginseng</i>	Imatinibe	Modulação da P-gp, efeito imunomodulador	Aumento da toxicidade, interferência na resposta imunológica	Wang et al., 2007
Guaraná	<i>Paullinia cupana</i>	Capecitabina	Sinergismo terapêutico	Aumento da toxicidade, potencialização dos efeitos colaterais gastrintestinais	Fukumasu et al., 2008
Raiz de Alcaçuz	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Ciclofosfamida	Modulação do eixo hormonal	Aumento da toxicidade, potencial para hipertensão e retenção de sódio	Williamson et al., 2012
Toranja	Toranja	Erlotinib	Inibição enzimática	Alteração da metabolização	Edwards et al., 1996; Fukumasu et al., 2008
Unha de Gato	<i>Uncaria tomentosa</i>	Ciclofosfamida	Inibição da CYP3A4	Alteração na eficácia dos antineoplásicos metabolizados por CYP3A4	Fukumasu et al., 2008
Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i>	Vincristina	Sinergismo terapêutico	Aumento da sedação	Fukumasu et al., 2008

Fonte: Os autores (2024).

A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), usada para depressão leve a moderada, deve ser evitada por pacientes em tratamento com irinotecano, pois seu uso

---

simultâneo pode diminuir a mielossupressão induzida pelo irinotecano e reduzir os níveis plasmáticos de SN-38 (FUKUMASU et al., 2008; WILLIAMSON et al., 2012). A hipericina, componente ativo do *Hypericum*, pode antagonizar os efeitos do etoposídeo e estimular seu metabolismo hepático pela enzima CYP3A4. O guaraná (*Paulinia cupana*) também pode alterar a biotransformação de fármacos antineoplásicos metabolizados por enzimas CYP450 (FUKUMASU et al., 2008). A *Valeriana officinalis* mostrou efeito inibitório mínimo sobre a CYP3A4, podendo interagir com medicamentos antineoplásicos metabolizados por esta enzima (FUKUMASU et al., 2008). Já a Equinácea, pode provocar trombocitopenia em pacientes em uso de etoposídeo, devido à inibição da CYP3A4 (SCOTT e ELMER, 2002).

O uso das plantas associado a quimioterapia pode acarretar na alteração da expressão ou competição por enzima de fase 2, esse tipo de alteração pode ocorrer, por exemplo, pelo consumo de chá-verde amplamente utilizado tanto pelo seu efeito quimiopreventivo do câncer como pelo seu efeito antineoplásico (HIGDON, 2003). Já foi demonstrado que as catequinas contidas no chá-verde se ligam com maior afinidade a hGST P1-1 que os quimioterápicos antineoplásicos (ciclofosfamida, ifosfamida, melphalan e clorambucil) resultando assim em maior concentração sistêmica destes medicamentos e consequente aumento de toxicidade (ARTALI et al, 2009).

Outra interação não desejada ocorre entre Chokeberry (*Aronia melanocarpa*) e trabectedina. Flavonoides presentes nesta planta, inibe a CYP3A4 no fígado e provoca aumento da biodisponibilidade do antineoplásico, levando a manifestação de um efeito colateral raro que é a rabdomiólise (STRIPPOLI et al., 2013). Ao induzir a CYP3A4 o alho pode reduzir a atividade de alguns antineoplásicos como etoposídeo, paclitaxel e alcaloides da vinca (vincristina e vimblastina). O *Ginkgo biloba* provoca uma discreta inibição nas enzimas do citocromo P450, essa inibição promove excesso de toxicidade do paclitaxel ao inibir o metabolismo do mesmo (BEN-ARYE et al., 2016).

Segundo Edwards et al (1996), diversos quimioterápicos convencionais usados no tratamento do câncer são medicamentos que atuam diretamente nas células neoplásicas, porém outros são pró-drogas, substâncias que necessitam serem biotransformadas para apresentarem seu efeito farmacológico. Assim, deve-se considerar o risco da ingestão concomitante de plantas medicinais e/ou fitoterápicos com outros medicamentos por pacientes oncológicos, uma vez que, estas plantas podem ser fortes indutoras ou inibidoras das enzimas do complexo do citocromo p450. O exemplo clássico é o suco de Toranja (*Grapefruit*), um conhecido inibidor da enzima do complexo do citocromo p450 CYP3A4 nos enterócitos (EDWARDS et al, 1996). Desta maneira, este suco promove maior

biodisponibilidade de diversas substâncias, incluindo-se os vários quimioterápicos antineoplásicos de ação direta, que podem então ter seus efeitos colaterais aumentados, como exemplo, pode se citar o Erlotinib® que é biotransformado principalmente pela CYP3A4 (FUKUMASU et al., 2008).

Bachmann et al (2006) ao realizar uma revisão da literatura, revelou uma interação entre o capim santo (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e o antineoplásico ciclofosfamida. O efeito dessa interação pode variar, com a possibilidade de aumento ou diminuição das concentrações plasmáticas da ciclofosfamida. O beta-mirceno, um componente do capim santo, pode induzir o Citocromo P450 subfamília 2B, levando ao aumento das concentrações plasmáticas da ciclofosfamida. Por outro lado, constituintes como citral e pineno inibem a isoforma 2B1 do Citocromo P450, potencialmente reduzindo as concentrações plasmáticas da ciclofosfamida (BACHMANN et al., 2006).

As plantas medicinais quando associadas a quimioterapia podem prejudicar o tratamento, mas quando utilizadas de maneira adequada, e com o acompanhamento necessário, podem prevenir e auxiliar no tratamento, como no caso da Curcuma longa, tendo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e anticancerígenas. Estudos sugerem que a curcumina pode induzir a apoptose (morte celular programada) em células cancerígenas e inibir a angiogênese, o processo de formação de novos vasos sanguíneos que alimentam o tumor (AGGARWAL, 2009).

O chá-verde, por sua vez, quando não utilizado associado a medicamentos com possíveis interações, possui polifenóis, em especial a epigalocatequina galato que mostra efeitos antiproliferativos em células tumorais, além de melhorar a resposta ao tratamento (YANG, et al, 2009). O Ginseng tem demonstrado efeitos antiproliferativos e apoptóticos em diversos tipos de células cancerígenas (WANG, et al, 2007).

#### **4. CONCLUSÃO**

Diante da crescente popularidade do uso de plantas medicinais e fitoterápicos entre pacientes oncológicos, este estudo reafirma a importância de se considerar as possíveis interações entre esses produtos e os tratamentos antineoplásicos convencionais. A revisão narrativa realizada evidenciou que, embora existam benefícios potenciais no uso de terapias complementares, o risco de interações adversas pode comprometer a eficácia do tratamento oncológico e a segurança do paciente. Assim, é fundamental que médicos e profissionais de saúde estejam cientes dessas interações e que os pacientes sejam

---

---

devidamente orientados sobre os riscos e benefícios do uso de plantas medicinais durante o tratamento do câncer. A continuidade das pesquisas nesta área é essencial para ampliar o conhecimento sobre as interações planta-fármaco e para assegurar a prática clínica baseada em evidências.

## 5. REFERÊNCIAS

AGGAWAL, B. B.; SUNG, B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends in Pharmacological Sciences*. v. 30, n.2, p. 85-94, 2009.

SILVA, A. C. S. Uma atualização sobre a influência das plantas medicinais em tratamentos de quimioterapia. 2013. 73f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Farmacologia Aplicada) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013.

ARAÚJO, E. C.; OLIVEIRA, R. A. G.; CORIOLANO, A. T. et al., Uso de Plantas Medicinais pelos pacientes com câncer de hospitais da rede pública de saúde em João Pessoa (PB). *Revista Espaço para a Saúde*. v. 8, n. 2, p.44-52, jun. 2007.

ARTALI, R.; BERETTA, G.; MORAZZONI, P. et al., A molecular docking investigation into their interaction with glutathione S-transferase (GST P1-1). *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. v. 24, n. 1, p.287-295, 2009.

BACHMANN, K. A. LEWIS, J. D.; FULLER, M. A. et al. Interações medicamentosas. O novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas. ed. 2. São Paulo: Manole, 2006.

BEN-ARYE, E.; SAMUELS, N.; GOLDSTEIN, L. H. et al. Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of middle eastern oncology health care professionals. *Cancer*. v. 15, n. 122, p. 598-610, 2016.

BRANDÃO, H. N.; DAVID, J. P.; COUTO, R. D.; et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Química Nova*. V. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica, 2012. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas\\_integrativas\\_complementares\\_plantas\\_medicinais\\_cab31.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf). Acesso em: 05 set. 2024.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e vigilância de câncer. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil. 2014. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa\\_2014\\_Incidencia\\_cancer\\_brasil.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_2014_Incidencia_cancer_brasil.pdf)

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e vigilância de câncer. Estimativa 2024: Incidência de câncer no Brasil. 2014. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/inca-lanca-a-estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>

CHO, H. J.; YOON, I. S. Pharmacokinetic interactions of herbs with cytochrome p450 and pglycoprotein. Evidence-based Complement Altern Med. 2015.

EDWARDS, D. J.; BELLEVUE, F. H.; WOSTER, P. M. Identification of 6',7'-dihydroxybergamottin, a cytochrome P450 inhibitor, in grapefruit juice. Drug Metab Dispos. v. 24, n. 12, p. 1287-1290, 1996.

FELICIANO, C.; CHRISTEN, K.; VELHO, M. B. Câncer de Colo Uterino: realização do exame colpocitológico e mecanismos que ampliam sua adesão. Revista de enfermagem. v.18, n. 1, p. 75-79, 2010.

FUKUMASU, H.; LATORRE, A. O.; BRACCI, N. et al. Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer. Revista Brasileira de Toxicologia. v. 21, n. 2, p. 49, 2008.

GELATTI, G. T.; OLIVEIRA, K. R.; COLET, C. F. Potenciais interações relacionadas ao uso de medicamentos, plantas medicinais fitoterápicos em mulheres no período do climatério. Journal of Research: Fundamental Care Online. v. 8, n. 2, p. 4328-4346, 2016.

- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The Hallmarks of Cancer. *Cell*, v. 100, n. 1, p.57–70, 2000.
- HERR, H. W.; MORALES, A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *Journal of Urology*. v.179, n. 1, p.53 – 56, 2000.
- HIETALA, M.; HENNINGSON, M.; INGVAR, C. et al. Natural remedy use in a prospective cohort of breast cancer. *Acta oncologica*. v. 50, n. 1, p. 134-143, 2011.
- HIGDON, J. V.; FREI, B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. v. 43, n. 1, p. 89-143, 2003.
- KANSARA, M.; JANI, A. Possible interactions between garlic and conventional drugs: a review. *Pharmaceutical and Biological Evaluations*. v. 4, n. 2, p. 73-81, 2017.
- KATZUNG, G. B. *Basic and Clinical Pharmacology*. ed. 9. EUA: United States of America 2004.
- KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. *Química farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.
- KUMMMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. et al. *Pathology Basis of Disease*. 7th ed. China: WB Saunders. 2004.
- KUSUZAKI, K.; MURATA, H.; MATSUBARA, T. et al. Review. Acridine orange could be an innovative anticancer agent under photon energy. *In Vivo*. v.21, n. 2, p.205-214, 2007.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica*. 2. ed. São Paulo: Savier, 1995.
- MARTÍNEZ I.; GARCIA A.; RODEIRO I. et al. Plantas medicinales reportadas con reacciones adversas en Cuba: Potenciales interacciones con fármacos de uso convencional. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. v. 3, n. 2, p. 37-44, 2015.
- MAZZARI, A, L. D. A.; PRIETO J. M. Herbal medicines in Brazil: Pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. *Frontiers in Pharmacology*. v. 9, n. 5, p. 162, 2014.

MEIJERMAN, I.; BEIJNEN, J. H.; SCHELLENS, J. H. M. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *Oncologist*. v. 11, n. 7, p. 742-752, 2007.

MENDES, K. D. S., SILVEIRA, R. C. C. P., & GALVÃO, C. M. (2008). Revisão integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. 17(4), 758-764. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>

MICKE, O.; BRUNS, F.; GLATZEL, M. et al. Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology. *European Journal of Integrative Medicine*. v. 1, n. 1, p. 19-25, 2009.

MOLIN, G. T. D.; CAVINATTO, A. W.; COLET, C. F. Utilização de plantas medicinais e fitoterápicos por pacientes submetidos à quimioterapia de um centro de oncologia de Ijuí/RS. *O Mundo da Saúde*, v.39, n. 3, p. 287-298, 2015.

NOBLE, R. L. The discovery of the vinca alkaloids—chemotherapeutic agents against cancer. *Biochemistry and Cell Biology*. v. 68, n. 12, p. 1344-1350, 1990.

OGA, E.; SEKINE, S.; SHITARA, Y. Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions: Insight into Mechanisms and Consequences. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. v. 41, n. 2, p. 93-108, 2016.

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

OLIVEIRA, L. A. R.; MACHADO, R. D.; RODRIGUES, A. J. L. Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da Unidade Oncológica de Anápolis. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai.*, v. 16, n. 1, p.32 – 40, 2014.

SPADACIO, C.; BARROS, N. F. Uso de medicinas alternativas e complementares por pacientes com câncer: revisão sistemática. *Revista Saúde Pública*, v.42, n.1, p.158-64, 2008.

PAN, Y.; ABD-RASHID, B. A; ISMAIB, Z. et al. In vitro modulatory effects on three major

---

---

human cytochrome P450 enzymes by multiple active constituents and extracts of *Centella asiatica*. *Journal of Ethnopharmacology*. v.130, n. 2, p. 275–283, 2010.

PERANDIN, D.; MAIOLI, M. A.; SANTOS, P. R. S. et al. Proteção do dano oxidativo hepático induzido por ferro pelo extrato aquoso da planta *Plectranthus barbatus*. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. v.17, n.1, p.9-17, 2015.

POPOCA, J.; AGUILAR, A.; ALONSO, D. et al. Cytotoxic activity of selected plants used as antitumorals in Mexican traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 59, n. 3, p. 173-177, 1998.

RAHIMI R.; ABDOLLAHI M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. v. 8, n. 6, p. 691-708, 2012.

ROWINSKY, E. K.; DONEHOWER, R. C. Paclitaxel (Taxol). *New England Journal of Medicine*. v. 332, n. 15, p. 1004-1014, 1995.

RUIZ, A. L. T. G.; TAFFARELLO, D.; SOUZA, V.H.S. Farmacologia e Toxicologia de *Peumus boldus* e *Baccharis genistelloides*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. v.18 n. 2, p.295-298, 2008.

SCOTT, G. N.; ELMER, G. W. Update on natural product-drug interactions. *American Journal of Health-System Pharmacy*. v.15, n. 59, n. p. 339-347, 2002.

SILVA, P. A.; RIUL, S. S. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. *Revista Brasileira de Enfermagem*. v. 64, n. 6, p. 1016-1021, 2011.

SPARREBOOM, A.; COX, M. C.; ACHARYA, M. R. et al. Herbal remedies in the United States: potencial adverse interactions with anticancer agents. *Journal of Clinical Oncology* v. 15, n. 22, p. 2489-2503, 2004.

STRIPPOLI, S. et al. Herbal-drug interaction induced rhabdomyolysis in a liposarcoma patient receiving trabectedin. *Complementary and Alternative Medicine*, v.13, n. 199, p.199-203, 2013.

TASCILAR, M.; JONG, F. A.; VERWEIJ, J. et al. Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. *The Oncologist*. v.11, n. 7, p.732-741, 2006.

CAETANO, N. L. B. Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por pacientes em tratamento antineoplásico: possíveis interações. 2016. 54f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Sergipe – SE, 2016.

VERHOEF, M.; BOON, H.; PAGE, S. Talking to cancer patients about complementary therapies: is it the physician's responsibility? *Current Oncology*. v. 15, n.2 p. 88-93, 2008a.

VIEIRA R, C. F. Estudo de plantas medicinais e/ou produtos à base de plantas medicinais como tratamento complementar, por pacientes atendidos no Centro de Pesquisas Oncológicas - CEPON/SC. 2008. 176f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina -SC, 2008.

WANG, W.; ZHAO, Y.; RAYBURN, E. R. et al. In vitro anti-cancer activity and structure-activity relationships of natural products isolated from fruits of *Panax ginseng*. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. v. 59 n. 5, p. 589-601, 2007

WILLIAMSOM, E.; DRIVER, S.; BAXTER, K. Interações medicamentosas de stockley: plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos. ed. 1. São Paulo: Artmed, 2012.

Yang, C. S.; Wang, X.; Lu, G. et al. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nature Reviews Cancer*. v. 9 n. 6, p. 429-439, 2009.

YU C.; WU P.; HOU Y. ET AL. Quercetin and rutin reduced the bioavailability of cyclosporine from Neoral, an immunosuppressant, through activating P-glycoprotein and CYP 3A4. *Journal of Agricultural and Food Chemistry - ACS Publications*. v. 59, n. 9, p. 4644-4688, 2011.

**\*Autor(a) para correspondência:**

**Victoria Romaniv**

**Email: vitoria.luizar20@gmail.com**

**Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR), Curitiba, Paraná, Brasil.**

**RECEBIDO: 16/141/52024 ACEITE: 18/11/2024**