

FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ  
CURSO DE FARMÁCIA

DOMINIQUE EVELYN DE SOUSA

**PLANTAS MEDICINAIS E SUAS INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS NO  
TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

MOSSORÓ/RN

2020

DOMINIQUE EVELYN DE SOUSA

**PLANTAS MEDICINAIS E SUAS INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS NO  
TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso II  
apresentado à Faculdade Nova Esperança de  
Mossoró (FACENE/RN) como exigência para  
obtenção do título de Bacharelado em  
Farmácia.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dra. Luanne Eugênia  
Nunes

MOSSORÓ/RN

2020

S725p Sousa, Dominique Evelyn de.  
Plantas Medicinais e suas interações com medicamentos  
no tratamento oncológico: uma revisão integrativa /  
Dominique Evelyn de Sousa. – Mossoró, 2020.  
65f. : il.

Orientador: Profa. Dra. Luanne Eugênia Nunes.  
Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade  
Nova Esperança de Mossoró.

1. Plantas medicinais. 2. Câncer. 3. Interação. I. Nunes,  
Luanne Eugênia. II. Título.

CDU 633.88:616-006

DOMINIQUE EVELYN DE SOUSA

**PLANTAS MEDICINAIS E SUAS INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS NO  
TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à faculdade nova esperança de Mossoró como requisito para a obtenção do grau de farmacêutica.

**Aprovado em:** 10 / 06 / 2020

**BANCA EXAMINADORA**

*Luanne Eugênia Nunes*

---

Profª. Dra. Luanne Eugênia Nunes  
Orientadora

*Danillo Alencar Roseno*

---

Prof. Ms. Danillo Alencar Roseno  
Membro (FACENE/RN)

*Ítalo Diego Rebouças de Araújo*

---

Prof. Ms. Ítalo Diego Rebouças de Araújo  
Membro (FACENE/RN)

Á Deus por ser essencial em minha vida, meu guia, fortaleza e meu refúgio. Ao meu pai/avô (*in memoriam*) pelos valores que em transmitiu. Á minha avó/mãe, pelo carinho, amor e força. Á minha mãe, pelo apoio e incentivo.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, por ter sido o grande provedor da minha vida, pela força concedida a cada dia para que eu possa prosseguir, e permitir mais esta conquista. É imensurável seu amor, cuidado, proteção e presença em todos os momentos.

Aos familiares, em especial ao meu Amado Pai/avô (*in memoriam*), Manoel Aldo de Souza, que sempre me incentivou, e que sem medir esforços sempre fez tudo para que eu pudesse alcançar meus objetivos. Serei eternamente grata ao senhor. Eu te amarei incondicionalmente.

A minha amada avó/mãe, Maria Antônia de Souza, pela compreensão, e pelo amor incondicional e genuíno. A senhora é a minha base, e meu maior exemplo de delicadeza e sabedoria. Obrigada por tantos ensinamentos repassados e pelas melhores risadas.

A minha mãe, Aldaraisa Semirames da Silva Sousa Nunes por ser minha fonte de afeto, amor, força e inspiração. Obrigada por me apoiar sempre, me encorajando e me conduzindo nessa jornada e me ajudando a chegar até aqui. Amo você.

As minhas irmãs, Alderizy Linares e Thaynara Taminy, por todo apoio, carinho e força explicitados em todos os momentos desta difícil e gratificante jornada. E, as minhas sobrinhas, Livy Saavedra e Lourdes Maria por todo carinho e cumplicidade.

A minha Tia, Zélia Maria de Sousa Firmino, por ser luz na minha vida e sempre está presente em momentos marcantes. Amo você.

Aos meus amigos, pelas orações, paciência, companheirismo, ajuda e suporte em todo este percurso. Por dividirem comigo, alegrias e tristezas, sendo âncoras em temporais. Vocês são anjos do senhor na minha vida.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Luanne Eugênia Nunes, por todo aprendizado adquirido, pela orientação, dedicação, paciência e disponibilidade para discutir, esclarecer dúvidas e sugerir melhorias que foram inestimáveis e fundamentais para concretização deste trabalho. Você é um exemplo de uma profissional admirável.

A banca examinadora composta pelos docentes, Prof. Ms. Danillo Alencar Roseno e Prof. Ms. Ítalo Diego Rebouças de Araújo por terem aceitado participar. Muito obrigada por fazerem parte desse momento tão especial em minha vida. Vocês são fontes de inspiração.

A todos os professores, obrigada por toda educação e dedicação transmitida.

A Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN) por todos os conhecimentos adquiridos e partilhados durante todos esses anos.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma estiveram comigo nessa caminhada.

Tudo posso naquele que me fortalece. Filipenses 4:13

## RESUMO

O câncer é uma patologia caracterizada pelo crescimento desordenado das células, de forma agressiva e incontrolável, e que acomete diversos tecidos ou órgãos. Os pacientes diagnosticados com esta doença deparam-se com a realidade da terapia antineoplásica, a quimioterapia. Esta, por sua vez, tem como finalidade destruir células cancerosas, mesmo que, por sua falta de seletividade, cause a morte de células saudáveis, gerando efeitos colaterais conhecidos e indesejados. Esses doentes buscam por uma alternativa não convencional a fim de tratar ou minimizar os efeitos indesejados adquiridos da terapêutica oncológica, fazendo assim o uso de plantas medicinais principalmente por acreditar que produtos naturais são isentos de nocividade. No entanto, os fármacos utilizados no tratamento oncológico apresentam margens terapêuticas estreitas, o que significa que alterações na farmacocinética, afeta a biodisponibilidade dos fármacos. Sendo assim, com o uso inadequado e indiscriminado destes produtos naturais no tratamento oncológico, elevam-se os riscos de potenciais interações entre planta e medicamento. Por este fato, pesquisas nessa área e formas de controle devem ser desenvolvidas. Diante disso, o presente trabalho teve objetivo de realizar uma revisão integrativa de literatura que aborda o conhecimento produzido e publicado nos bancos de dados sobre as plantas medicinais utilizadas pela população para o tratamento oncológico, bem como as interações indesejáveis que possam surgir entre as plantas e os medicamentos quimioterápicos. Usou-se com base de dados *LILACS*, *Scielo* e *PubMed*, utilizando os seguintes descritores: Plantas medicinais Oncológica Fitoterapia, Plantas, Câncer, Oncologia, CYP450, Medicina Complementar, Pacientes Oncológicos, Medicamentos Fitoterápicos e Interação. Incluiu-se no estudo artigos em português, inglês ou espanhol, publicados sem limite de tempos. Nesta busca foram encontrados 412 artigos, sendo que após a leitura do título e resumo foram selecionados 11 artigos, dos quais 7 são referentes ao uso das plantas com fins curativos ou paliativo e 4 contendo as interações medicamentosas. Os resultados apontaram que as plantas medicinais podem influenciar no metabolismo de muitos outros medicamentos, podendo causar interações indesejáveis quando administrados concomitantemente, afetando o sistema do citocromo P450, alterando as isoformas CYP3A4. Tais interações podem ocorrer entre o Ginkgo, Valeriana, alho, Ginseng. As principais consequências podem alterar nos perfis de eficácia e segurança dos mesmos, contribuindo para o desenvolvimento de consequências graves aos pacientes. Deste modo, conclui-se que é de extrema importância o reconhecimento dessas interações medicamentosas, por parte dos profissionais de saúde, com a finalidade de evitar danos na saúde do paciente e obter maiores informações para conscientização do uso racional das plantas medicinais.

**Palavras-chave:** Plantas Medicinais. Câncer. Interação.

## ABSTRACT

Cancer is a pathology characterized by the disordered growth of cells, in an aggressive and uncontrollable way, which affects several tissues or organs. Patients diagnosed with this disease face the reality of antineoplastic therapy, chemotherapy. This, in turn, aims to destroy cancer cells, even if, due to their lack of selectivity, it causes the death of healthy cells, generating known and undesired side effects. These patients look for an unconventional alternative in order to treat or minimize the unwanted effects acquired from cancer therapy, thus using medicinal plants mainly because they believe that natural products are free from harm. However, drugs used in cancer treatment have narrow therapeutic margins, which means that changes in pharmacokinetics affect the bioavailability of drugs. Therefore, with the inappropriate and indiscriminate use of these natural products in cancer treatment, the risks of potential interactions between plant and medicine are increased. For this reason, research in this area and forms of control must be developed. In view of this, the present study aimed to carry out an integrative literature review that addresses the knowledge produced and published in the databases on medicinal plants used by the population for cancer treatment, as well as the undesirable interactions that may arise between plants and chemotherapy drugs. It was used with LILACS, SciELO and PubMed databases, using the following descriptors: Medicinal plants, Oncological, Phytotherapy, Plants, Cancer, Oncology, CYP450, Complementary Medicine, Oncological Patients, Herbal Medicines and Interaction. The study included articles in Portuguese, English or Spanish, published without time limits. In this search, 412 articles were found, and after reading the title and summary, 11 articles were selected, of which 7 refer to the use of plants for curative or palliative purposes and 4 containing drug interactions. The results showed that medicinal plants can influence the metabolism of many other drugs, and can cause undesirable interactions when administered concomitantly, affecting the cytochrome P450 system, changing the CYP3A4 isoforms. Such interactions can occur between Ginkgo, Valerian, garlic, Ginseng. The main consequences can change their efficiency and safety profiles, contributing to the development of serious consequences for patients. Thus, it is concluded that it is extremely important for health professionals to recognize these drug interactions, in order to avoid damage to the patient's health and obtain more information to raise awareness of the rational use of medicinal plants.

**Keywords:** Medicinal Plants. Cancer. Interaction

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-Desenvolvimento do câncer.....	18
Figura 2- Etapas do desenvolvimento do câncer.....	19
Figura 3- Incidência do câncer entre homens e mulheres.....	21
Figura 4- Classificação do tratamento quimioterápico.....	22
Figura 5-Rotas biossintéticas do metabolismo secundário.....	27
Figura 6- Estrutura molecular dos terpenos.....	28
Figura 7-Estrutura molecular dos compostos fenólicos.....	29
Figura 8-Estrutura molecular dos compostos nitrogenados.....	29
Figura 9-Enzimas CYP450 humanas responsáveis pelo metabolismo de fase I.....	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Incidência estimada em homens no ano de 2020.....	20
Tabela 2-Incidência estimada em mulheres no ano de 2020. ....	20
Tabela 3-Principais mecanismos de ação dos medicamentos antineoplásicos .....	22
Tabela 4-Reações adversas observadas com administração de plantas medicinais e fitoterápicos. ....	37
Tabela 5 - Fármacos antineoplásicos conhecidos como substratos do citocromo P450.....	41
Tabela 6- Distribuição das referências bibliográficas obtidas nas Bases de Dados Consultadas .....	48
Tabela 7-Artigos utilizados para captação dos dados referentes ao uso das plantas medicinais. ....	50
Tabela 8-Artigos utilizados para captação dos dados referentes as interações medicamentosas. ....	53

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

a.C. – Antes de Cristo.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

d. C. – Depois de Cristo.

INCA – Instituto Nacional do Câncer.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

MS – Ministério da Saúde.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

PNPIC – Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares.

PNPMF – Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicas.

PUBMED – U.S National Library of Medicine National Institutes of Health.

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada.

RN – Rio Grande do Norte.

RENISUS- Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS.

SCIELO – *Scientific Electronic Library Online*.

SINITOX- Sistema Nacional de Intoxicação

SC – Santa Catarina

SE - Sergipe

SUS – Sistema Único de Saúde.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	16
1.2 HIPÓTESES .....	17
1.3 OBJETIVOS .....	17
<b>1.3.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>17</b>
<b>1.3.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>17</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
2.1 CARACTERIZAÇÃO GERAL DO CÂNCER.....	18
2.2 PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NA TERAPIA ONCOLÓGICA .....	21
2.3 PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS NA MEDICINA POPULAR.....	24
<b>2.3.1 História da Fitoterapia.....</b>	<b>24</b>
<b>2.3.2 Principais Biomoléculas Ativas das Plantas Medicinais .....</b>	<b>27</b>
<b>2.3.3. A utilização das plantas medicinais na Oncologia .....</b>	<b>30</b>
2.4 PRINCIPAIS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS ORIUNDOS DE PLANTAS MEDICINAIS.....	32
2.5 LEGISLAÇÃO E POLÍTICAS PÚBLICAS APLICADAS A PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS.....	33
2.6 ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO USO DE PLANTAS MEDICINAIS .....	36
<b>2.6.1 O uso racional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.....</b>	<b>36</b>
<b>2.6.2. Classificação dos efeitos adversos associados a plantas medicinais.....</b>	<b>38</b>
<b>2.6.3. Potenciais interações entre plantas medicinais e/ou fitoterápicos e medicamentos antineoplásicos .....</b>	<b>39</b>
<b>2.6.3.1-Sistema de isoenzimas do citocromo p450.....</b>	<b>40</b>
<b>2.6.3.2-Interações mediadas por transportadores .....</b>	<b>44</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>45</b>
3.1 TIPO DA PESQUISA.....	45
3.2 LOCAL DA PESQUISA .....	45
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	45
3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	46
3.5 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS .....	46
3.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	47
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>48</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>57</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>58</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Dados publicados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), classifica o câncer como a doença mais relatada na sociedade atual. No Brasil, existe uma estimativa de incidência para o ano vigente, conforme a localização primária do tumor e sexo, totalizando 625.370 casos novos (INCA, 2019).

O câncer é definido como o crescimento desordenado das células, de forma agressiva e incontrolável, e que acomete diversos tecidos ou órgãos, como próstata, mama, bexiga, cólon, pulmão, pele, estômago, intestino, entre outros. A formação desta patologia é dividida em três estágios, iniciação, promoção e progressão, sendo somente no último em que aparecem os tumores e sintomas (ALMEIDA, *et al.*, 2005).

As neoplasias possuem diversos tratamentos regulares, incluindo a quimioterapia. Esta, por sua vez, tem como finalidade destruir células cancerosas, mesmo que, por sua falta de seletividade, cause a morte de células saudáveis, gerando efeitos colaterais conhecidos e indesejados. Sendo assim, estes doentes buscam por uma alternativa não convencional a fim de tratar ou minimizar os efeitos indesejados adquiridos da terapêutica oncológica, fazendo assim o uso de fitoterápicos e/ou plantas medicinais (ALMEIDA *et al.*, 2005; CHENG *et al.*, 2010).

Desde épocas remotas, as sociedades humanas acumulam informações e experiências sobre o ambiente que as cerca, e as plantas sempre tiveram fundamental importância por suas potencialidades terapêuticas aplicadas ao longo de gerações (RANGEL; BRAGANÇA, 2009). Os recursos naturais permaneceram como forma alternativa de tratamento em várias partes do mundo, observando que nas últimas décadas houve uma valorização do emprego de preparações à base de plantas para fins terapêuticos (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada nº 10 de 09 de março de 2010, as plantas medicinais podem ser definidas como: “espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos”. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 80% da população em países em desenvolvimento faz uso de práticas tradicionais para cuidados básicos da saúde, sendo que 85 % dos tratamentos envolvem as plantas (NEVES, 2007; ROSA *et al.*, 2011).

De acordo com Araújo (2014), a fitoterapia vem crescendo de forma notável nos últimos anos, acredita-se que hoje, 25% de todas as prescrições mundiais são de fitoterápicos.

No entanto, com o uso indiscriminado destes recursos naturais associados com a terapia com os fármacos antineoplásicos, pode resultar em efeitos farmacológicos indesejáveis, causando interações entre as plantas e os medicamentos. Uma vez que possuem índice terapêutico estreito, levando ao aumento dos efeitos colaterais ou mesmo a perda de sua ação citotóxica, comprometendo a eficácia e segurança da terapêutica (FUKUMASU *et al.*, 2008; VALERIANO *et al.*, 2017).

Conforme Silva (2015) estas interações ocorrem quando os constituintes ativos da planta, inibem ou induzem as enzimas envolvidas na farmacocinética dos antineoplásicos, ao nível da fase de metabolização onde se verificam frequentemente os resultados das interações farmacológicas com significado clínico, uma vez que as plantas e outros produtos naturais podem afetar as enzimas do complexo CYP450 (Citocromo P450), alterando a biodisponibilidade dos fármacos e causando um aumento ou diminuição da concentração plasmática dos fármacos.

Um exemplo de uma interação não desejada pode ser observada com o uso da Erva de São João (*Hypericum perforatum*), associado a quimioterápicos como irinotecan, etoposídeo e paclitaxel, que ao induzir a CYP3A4, reduz a atividade destes fármacos; Enquanto que, o Ginkgo biloba provoca uma discreta inibição na enzima do complexo citocromo P450, a partir desta inibição é observada um aumento da toxicidade do paclitaxel resultado da inibição do metabolismo desta substância (GOEY; BEIJNEN; SCHELLENS, 2014; BEN-ARYE *et al.*, 2015).

O surgimento de tais interações indesejadas promove um risco acrescentado para o doente. Este risco, está relacionado com a falta de conhecimento prévio sobre a verdadeira atividade terapêutica das plantas. Sabendo disto, há desvantagens significativas na utilização concomitante dos recursos naturais durante o tratamento quimioterápico (SÁ, 2017; TASCILAR *et al.*, 2006).

Desta Forma, como medida de contenção dos riscos causados pelo uso irracional de plantas medicinais, Ribeiro (2013), exalta o papel do farmacêutico como o profissional da saúde com o melhor perfil para a condução de todas as ações destinadas à melhoria do acesso e uso racional dos medicamentos, a partir de ações de cuidado ao paciente, oferecida pela atenção farmacêutica.

Maciel e colaboradores (2002), afirmam que no Brasil, as plantas medicinais da flora nativa são consumidas com pouca ou nenhuma comprovação de suas propriedades farmacológicas. A toxicidade dessas plantas resulta em um sério problema de saúde pública. As pesquisas realizadas para a avaliação do uso seguro e correto de plantas e fitoterápicos no

Brasil ainda são precárias, assim como o controle da comercialização pelos órgãos oficiais em feiras livres, mercados ou lojas de produtos naturais.

Assim, esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa de literatura sobre a utilização das plantas medicinais no tratamento oncológico, bem como as principais interações medicamentosas. Trata-se de uma revisão que aborda uma área tão complexa e delicada que contribuem na melhoria dos tratamentos e terapias aplicados na oncologia.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A relevância do presente estudo se dá por compilar os achados acerca das plantas medicinais e interações entre os agentes antineoplásicos em um único documento. Uma vez que se entende que é a construção teórica, uma ferramenta capaz de atuar como mobilizadora e transformadora da realidade assistencial.

Diante deste contexto, é de muito valor terapêutico a utilização de estratégias que assegurem uma maior adesão às terapias contínuas que visem à melhoria no estado de saúde dos pacientes e ao incremento da eficiência econômica e social dos sistemas de saúde, emerge a necessidade de desenvolver um estudo cuja finalidade é compreender sobre a utilização das plantas medicinais no auxílio do tratamento antitumoral, bem como as interações mais frequentes e de maior relevância farmacológica (VIEIRA, 2008).

Desta forma, uma revisão unindo informações já existentes e atuais sobre o tema acrescenta e incentiva mais uma área farmacêutica. Sendo assim, possui importância tanto para a sociedade, principalmente aqueles integrantes que buscam conhecimentos sobre a patologia em que vivem, como também para os profissionais atuantes e estudantes que podem vir a desenvolver outras técnicas, melhorando as terapias e auxiliando ainda mais esses pacientes.

## 1.2 HIPÓTESES

H0: As plantas medicinais são utilizadas por pacientes oncológicos e provocam interações medicamentosas entre os agentes quimioterápicos.

H1: As plantas medicinais são utilizadas por pacientes oncológicos e não provocam interações medicamentosas entre os agentes quimioterápicos.

H2: As plantas medicinais não são utilizadas por pacientes oncológicos.

## 1.3 OBJETIVOS

### 1.3.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão integrativa sobre as plantas medicinais utilizadas concomitante com o tratamento quimioterápico e as interações que possam surgir entre as plantas e os medicamentos quimioterápicos.

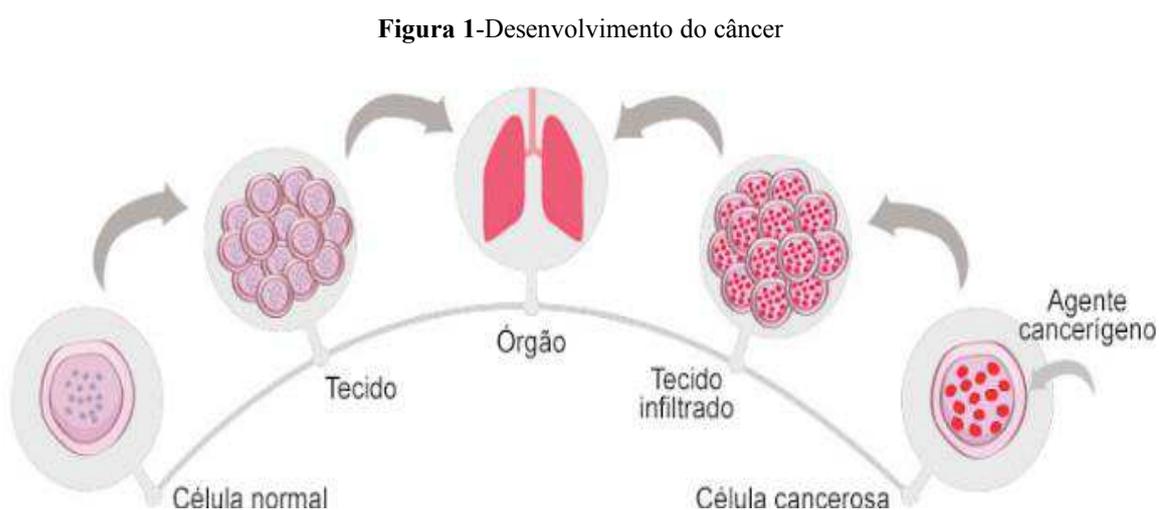
### 1.3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as principais plantas medicinais com indicações terapêuticas no tratamento oncológico;
- Discutir sobre os riscos da utilização de plantas medicinais na oncologia;
- Identificar se há a diferença de utilização entre as faixas etárias e o gênero;
- Descrever as interações entre as plantas medicinais e quimioterápicos;

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 CARACTERIZAÇÃO GERAL DO CÂNCER

O câncer é definido como o crescimento desordenado e incontrolável de células doentes (mutantes), proporcionando a formação de tumores malignos (Figura 1). Pode-se proliferar pelo corpo do hospedeiro acometendo diversos órgãos e tecidos, fenômeno conhecido como metástase (INCA, 2019).



Fonte: INCA (2019).

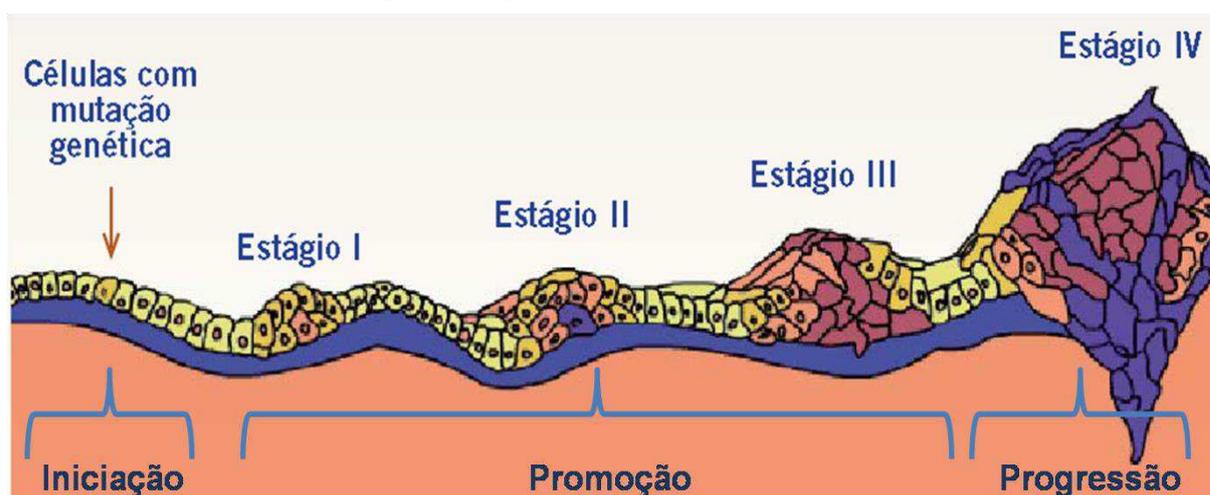
Conforme Almeida e colaboradores (2005), o processo de carcinogênese, ou seja, de formação de câncer, em geral dá-se lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa origine um tumor detectável. Esse processo passa por 3 estágios (Figura 2) antes de chegar ao tumor, são eles:

- Estágio de iniciação: É o primeiro estágio da carcinogênese. Nele as células sofrem o efeito de um agente carcinogênico (agente oncoiniciador) que provoca modificações em alguns de seus genes. Nesta fase as células encontram-se geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente.
- Estágio de Promoção: As células geneticamente alteradas sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um longo e continuado contato com o agente

cancerígeno promotor. A suspensão do contato muitas vezes interrompe o processo nesse estágio.

- Estágio de progressão: É o terceiro e último estágio e caracteriza-se pela multiplicação descontrolada, sendo um processo irreversível. O câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença.

**Figura 2-** Etapas do desenvolvimento do câncer



Fonte: INCA (2019).

Segundo o INCA (2019), existem diversas causas para o desenvolvimento do câncer, sendo classificadas como externas e internas. A primeira, são relacionadas a fatores ambientais e socioculturais do paciente, denominadas cancerígenas ou carcinógenos, como por exemplo, fumo, exposição solar, alimentação, medicamentos e poluição. A segunda, a causa é genética, ou seja, a capacidade do sistema imunológico do paciente de tentar se defender contra antígenos (células, moléculas ou micro-organismos considerados estranhos ou com atividade alterada, que estimule uma resposta imune), ou de doenças preexistentes, respectivamente. Essas causas podem se inter-relacionar, aumentando a susceptibilidade da doença.

Assim, no Brasil existe uma incidência estimada conforme a localização primária do tumor e sexo. Com um total de 625.370 casos, como apresentado nas tabelas 1 e 2, em casos dos homens atingiram 309.230 casos, sendo que 65.840, quase 30%, são de câncer de próstata; e 316.140 o total em mulheres, sendo o câncer de mama o maior número, com 66.280 casos, quase 30% deste total (INCA, 2019).

**Tabela 1-** Incidência estimada em homens no ano de 2020

<b>Localização Primária</b>	<b>Casos Novos</b>	<b>%</b>
Próstata	65840	29,2
Traqueia, Brônquio e Pulmão	20520	9,1
Cólon e Reto	17760	7,9
Estômago	13360	5,9
Cavidade Oral	11180	5
Esôfago	8690	3,9
Bexiga	7590	3,4
Laringe	6470	2,9
Leucemias	5920	2,6
Sistema Nervoso Central	5870	2,6
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	225460	100
Todas as neoplasias	309230	

Fonte: INCA (2019).

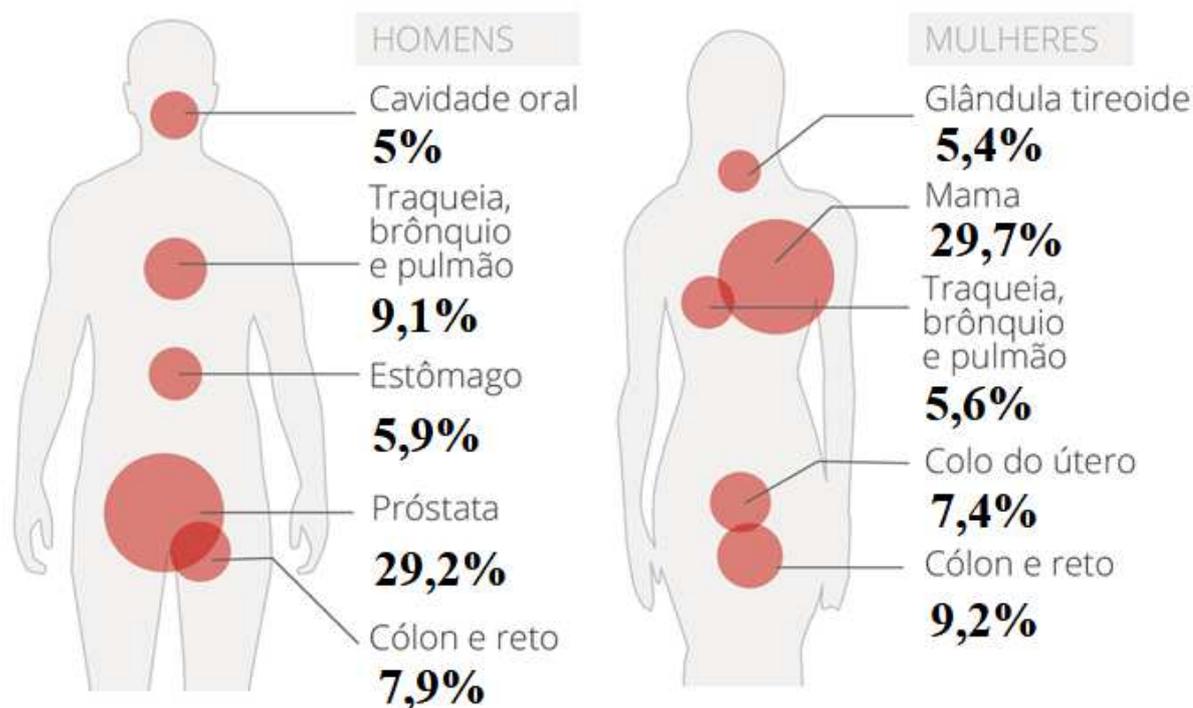
**Tabela 2-** Incidência estimada em mulheres no ano de 2020

<b>Localização Primária</b>	<b>Casos Novos</b>	<b>%</b>
Mama Feminina	66280	29,7
Cólon e Reto	20470	9,2
Colo do útero	16590	7,4
Traqueia, Brônquio e Pulmão	12440	5,6
Glândula Tireóide	11950	5,4
Estômago	7870	3,5
Ovário	6650	3
Corpo do útero	6540	2,9
Linfoma não Hodgkin	5450	2,4
Sistema Nervoso Central	5220	2,3
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	222980	100
Todas as Neoplasias	316140	

Fonte: INCA (2019).

Na figura a seguir, apresenta uma ilustração segundo os dados das tabelas anteriores, entre homens e mulheres com a sua respectiva porcentagem do câncer.

**Figura 3-** Incidência do câncer entre homens e mulheres

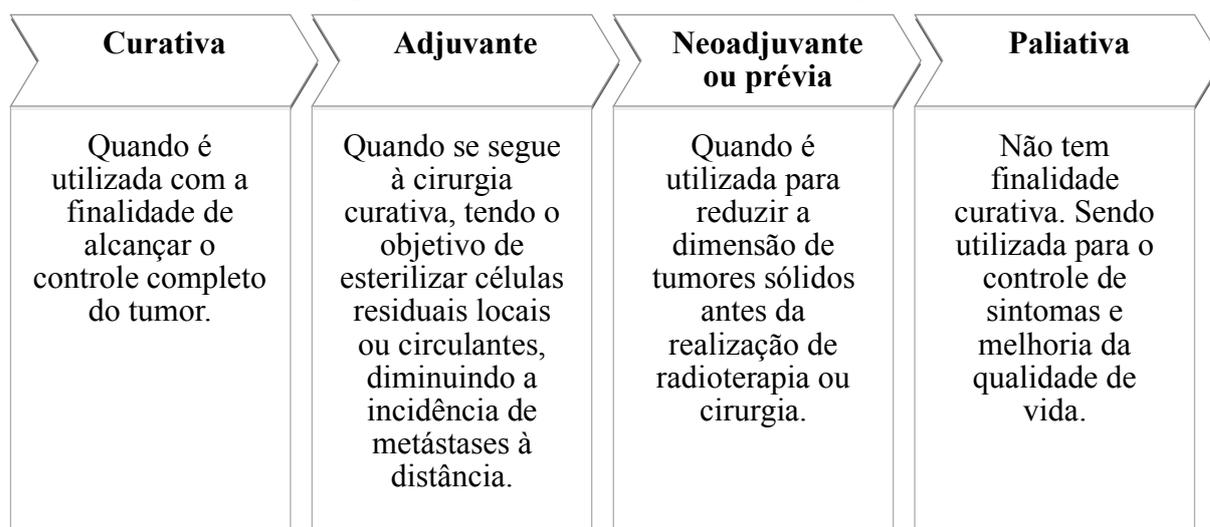


Fonte: <https://glo.bo/2XMr3CG>.  
Adaptado com os dados do INCA 2019.

## 2.2 PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NA TERAPIA ONCOLÓGICA

Para o tratamento de doenças oncológicas existem vários protocolos que abordam um número considerado de opções farmacológicas e cirúrgicas. Zardeto-Sabec e colaboradores (2019) destacam a quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, imunoterapia e a intervenção cirúrgica como formas terapêuticas mais promissoras no tratamento do câncer.

De acordo com Bonassa e Gato (2012), o tratamento mais comum dessas doenças, principalmente em casos de metástase, é a quimioterapia. Este é um tipo de tratamento que utiliza fármacos com o intuito de matar ou inibir o crescimento de células tumorais. Na figura a seguir, apresenta a classificação de acordo com sua finalidade.

**Figura 4-** Classificação do tratamento quimioterápico

Fonte: BONASSA & GATO (2012).

No entanto, os agentes antineoplásicos podem ser classificados de acordo com a fase do ciclo celular em que atuam (SILVA, FONSECA, RODRIGUES, 2005). Os agentes antineoplásicos que atuam diretamente sobre uma fase do ciclo celular são conhecidos como agentes de ciclo celular específico, já os que apresentam ação independente de fase do ciclo celular são chamados de agentes de ciclo celular não específico ou inespecífico (SILVA, 2013).

Com base nas diferentes categorias e mecanismo de ação dos agentes antineoplásicos (alquilantes, citotóxicos relacionados com alquilantes, antimetabólitos, inibidores da topoisomerase I e II, citotóxicos que se intercalam com o DNA, citotóxicos que se intercalam com a tubulina e inibidores da tirosinacinasas), pode-se personalizar a terapêutica para a doença instalada (SILVA, 2013).

Na Tabela a seguir, estão resumidos os principais medicamentos antineoplásicos, listando as classes de fármacos disponíveis e a diversidade de mecanismos de ação.

**Tabela 3-** Principais mecanismos de ação dos medicamentos antineoplásicos

<b>Grupo</b>	<b>Subgrupos</b>	<b>Mecanismo de Ação</b>	<b>Exemplos</b>
Citotóxico	Alquilantes e citotóxicos relacionados	Formam ligações cruzadas com os filamentos de DNA, impedindo a sua replicação	Ciclofosfamida Clorambucil Cisplatina
	- Antimetabólitos	São incorporados no material genético ou combinam-se irreversivelmente	Metotrexato Citarabina

		com enzimas celulares, de modo a comprometerem a divisão celular.	Gemcitabina 5-Fluorouracilo Mercaptopurina
	Inibidores da Topoisomerase I e II	Inibindo estas enzimas, impedem a replicação do DNA.	Irinotecano Etoposido
	Citotóxicos que se intercalam no DNA	Intercalam-se na dupla hélice de DNA e bloqueiam a ação do complexo RNA polimerase.	Aclarrubicina Epirubicina
	Citotóxicos que interferem com a tubulina	Atuam em fases específicas do ciclo celular (metáfase). Ligam-se à tubulina e impedem a sua polimerização, não havendo formação do fuso mitótico.	Alcalóide da vinca (ex., vincristina) Paclitaxel Colchicina
	Inibidores das tirosinacinasas	Inibem a oncoproteína BCR-Abl, associada à leucemia mieloide crónica (imatinib). Podem ser utilizados noutros tumores que expressam receptores com domínios de tirosinacinasase.	Imatinib Lapatinib
	Outros citotóxicos	-	Asparaginase Hidroxiureia
Hormonas e Anti-hormonas	Hormonas	Apresentam vários mecanismos de ação. São particularmente importantes no tratamento do cancro da mama, do endométrio ou da próstata.	Procarbazona Análogos da GnRH
	Anti-hormonas		Aminoglutetimida Anastrozol Tamoxifeno
Modificadores da Resposta Biológica	Estimuladores do sistema imunitário	Estimulam a resposta antitumoral do sistema imunitário (por exemplo, linfócito T, células K, células NK, macrófagos e linfócitos B).	Interferão alfa-2A Interleucina-2 Filgrastim

Anticorpos Monoclonais	Apresentam diferentes mecanismos de ação de acordo com o alvo contra o	Rituximab Trastuzumab
---------------------------	---	--------------------------

qual são produzidos.

---

**Fonte:** (ALMEIDA *et al.*, 2005; SILVA, 2013).

O objetivo primário da quimioterapia é destruir as células neoplásicas, preservando as normais. Entretanto, a maioria dos agentes antineoplásicos atua de forma não-específica, afetando tanto células malignas quanto normais, particularmente as células de rápido crescimento, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico. Isto explica a maior parte dos efeitos colaterais da quimioterapia: náuseas, perda de cabelo e susceptibilidade maior às infecções. (KATZUN; MASTERS; TREVOR, 2003; KUMMAR *et al.*, 2004). Por este motivo, que vários pacientes oncológicos procuram métodos alternativos, recorrendo às plantas medicinais e outros produtos à base de plantas, como fitoterápicos.

## 2.3 PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS NA MEDICINA POPULAR

### 2.3.1 História da Fitoterapia

Desde o início dos tempos, as plantas medicinais são utilizadas como principal recurso por possuir propriedades de aliviar dores e tratar males. Ao longo dos séculos, ao redor do mundo, as tradições sobre plantas medicinais e sua utilização, foram criadas pela própria sociedade. Certos costumes e usos, podem parecer estranhos, mágicos, outros racionais, sensatos, mas todos são tentativas de vencer doenças e queixas, melhorando a qualidade de vida (CHEVALLIER, 2017).

No mundo todo, a fitoterapia é uma prática muito antiga. Na antiguidade, pode-se citar os médicos famosos, como Hipócrates e Avicenna, que já faziam uso das Plantas Mediciniais. Essa prática é seguida há muitos séculos, em países como a china. No Brasil, as espécies vegetais eram utilizadas pelos povos indígenas em rituais de cura, e os povos africanos que faziam sua associação com rituais religiosos (FERRO, 2006).

De acordo com Ferro (2006), Papiro de Ebers (1500 a.C) foi o primeiro manuscrito conhecido, descoberto e traduzido pelo egiptólogo alemão Georg Ebers, onde traz descrita detalhadamente uma coleção de 800 fórmulas e indicações de 700 drogas locais e exóticas, usadas no tratamento de doenças da patologia interna, de afecções oculares,

ginecológicas e dermatológicas. Inicialmente, no antigo Egito, os conhecimentos médicos foram divulgados mais tarde para a mesopotâmia.

O conhecimento egípcio foi aperfeiçoado e herdado inicialmente por gregos e mais tarde por romanos. Na Grécia, inicia-se no período de Hipócrates (460-377 a.C), considerado o pai da medicina, que utilizava a droga vegetal em suas terapias e incorporava novos conhecimentos acerca das substâncias químicas extraídas dos vegetais. Isolou-se a morfina, a estricnina e a emetina. Publicou a obra *Corpus Hippocraticum*, onde, para cada enfermidade, descreve um remédio vegetal e o tratamento correspondente (FERRO, 2006). Segundo Monteiro e Brandelli (2017), os registros da utilização da fitoterapia são mais recentes.

Denominado como o pai da botânica, Teofrasto (370-286 a.C) sistematizou o conhecimento sobre plantas medicinais no Tratado de Odores, incluindo propriedades medicinais, preparações e usos. Discípulo de Aristóteles (384-322 a. C), realizou importantes trabalhos da época. Escreveu *História Plantarum*, onde descreveu inúmeras plantas medicinais, determinando peculiaridades e qualidades médicas das ervas, observando, cuidadosamente, aspectos farmacêuticos e farmacológicos (FERRO, 2006).

O médico grego militar Dioscórides (78-100 d. C) no início da era cristã, acompanhando os exércitos romanos na Península Ibérica, conseguiu um enorme conhecimento sobre plantas naquela região. No seu tratado *De Matéria Médica*, inventariou cerca de 600 produtos de origem vegetal, animal e mineral, sendo alguns utilizados até hoje (FERRO, 2006).

Intitulado como o pai da farmácia, o grego Galeno (131-201 d. C), foi o primeiro grande observador dos fenômenos biológicos. Restringiu seu nome ao que é denominado atualmente de *farmácia galênica*, em que as plantas não são usadas somente em formas de pó, mas em manipulações utilizando solventes, favorecendo para conservação e concentração dos componentes ativos das plantas, sendo utilizadas no preparo de diversas formas galênicas (FERRO, 2006).

Conforme Ferro (2006), no decorrer da Idade Média (476-1453 d.C), ocorreu uma pausa e até um regresso na evolução da Arte de Curar, pois apenas a igreja tinha acesso ao conhecimento. Durante esse período, essa estagnação da terapêutica quanto ao uso de novos fármacos, foi estabilizado pelos árabes que tiveram acesso à diversidade das plantas, depois de administrar o comércio do oceano Índico e os caminhos das caravanas provenientes da Índia e África. Então, foi no Renascimento que se ocorreu a descobertas de novos

conhecimentos das plantas medicinais e suas aplicações, através da experimentação, valorização e da observação direta, vindas de viagens para as Índias e América.

O médico suíço Paracelso (1493-1541), também conhecido como o “Pai da farmacoquímica”, na Idade Moderna, no princípio do século XVI, relacionou as propriedades das plantas de acordo com a forma, cor e morfologia, implantando a teoria da similitude ou teoria dos sinais, na qual se curava uma determinada doença com algo que tivesse semelhança com ela (FERRO, 2006).

A partir do século XV, ocorreu uma preocupação em catalogar um elevado número de vegetais, classificando-os e identificando-os de acordo com a procedência e características dos princípios ativos. Com essa classificação, em 1737, resultou na publicação do *Systema Naturae*, de Lineu (FERRO, 2006).

Segundo Ferro (2006), a primeira referência no Brasil sobre plantas medicinais, foi feita por Pero Vaz de Caminha, em uma carta feita para o rei D. Manuel, no século XVI, relatando o descobrimento de novas terras e suas características. O primeiro farmacêutico a atuar no Brasil, no período de 1560, foi o jesuíta José de Anchieta, onde possuía várias anotações sobre plantas, seus usos e sua toxicidade.

Então, foi só no ano de 1817-1835 que o Botânico, chamado Augustin François César publicou o livro de Plantas Usuais do Povo Brasileiro, onde ele coletou cerca de sete mil espécies vegetais, entre elas muitas medicinais, e que pode ser lido na biblioteca de botânica da Universidade de Paris. Os botânicos e outros naturalistas descobriram muitas espécies novas e descreveram em mais de dez livros sobre o assunto, onde eles estudaram profundamente a flora e fauna brasileiras. Em 1820, na América do Norte, as primeiras indústrias de ervas medicinais começam a ser instaladas (FERRO, 2006).

Com o isolamento dos constituintes dotados de ação farmacológica, no final do século passado (1860-1890), inicia uma nova fase da utilização científica das plantas medicinais, com a substituição progressiva destas e dos seus extratos pelos compostos reconhecidos como responsáveis pela sua ação farmacológica. As atividades de vários produtos naturais, ou dos seus constituintes habitualmente empregados na medicina, bem como a sua origem e descoberta de novas moléculas naturais de elevada ação farmacológica, foram permitidas a partir das experiências de Claude Bernard (1813-1878) e dos conhecimentos mais detalhado do seu modo de atuação (FERRO, 2006).

A primeira *Pharmacopeia dos Estados Unidos do Brasil*, foi publicada em 1929, por Rodolfo Albino Dias da Silva, chamada de “Farmacopeia Verde”, enfatizando a

farmacognosia no país, incluindo mais de 280 monografias e 183 espécies de plantas medicinais brasileiras (FERRO, 2006).

No Brasil, até o século XX, a fitoterapia foi a terapêutica predominante. No entanto, com o advento da industrialização e o avanço da tecnologia no que diz respeito à elaboração de fármacos sintéticos, houve um aumento por parte da população, deixando-se de lado as plantas medicinais, dando lugar as drogas sintéticas, e a partir daí, deu-se início a um forte declínio de prescrições médicas de produtos vegetais, que foram substituídas pelo uso de medicamentos industrializados (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006).

### 2.3.2 Principais Biomoléculas Ativas das Plantas Medicinais

Conforme Monteiro e Brandelli (2017), todos os metabólitos secundários podem ser resumidos a partir do metabolismo da glicose, via três intermediários principais: o ácido chiquímico, o acetato e o mevalonato. A primeira via, é precursor de taninos hidrolisáveis, cumarinas, alcalóides derivado dos aminoácidos aromáticos; fenilpropanoides compostos que têm em comum a presença de um anel aromático em sua constituição e lignanas, e ao passo que os derivados do mevalonato originam os esteroides e terpenoides.

Ainda de acordo com Monteiro e Brandelli (2017), existem três grandes grupos de metabólitos secundários, são eles: terpenos, compostos fenólicos e alcaloides. Os terpenos são feitos a partir do ácido mevalônico ou do piruvato, enquanto os compostos fenólicos são derivados do ácido chiquímico ou ácido mevalônico. Por fim, os alcaloides são derivados de aminoácidos, os quais são derivados do ácido chiquímico.

Figura 5-Rotas biossintéticas do metabolismo secundário



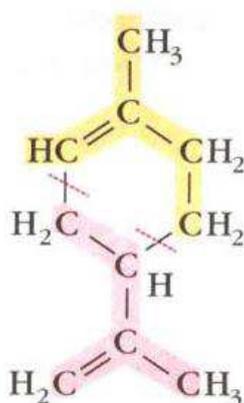
Fonte: Monteiro & Brandelli (2017).

A seguir, será fornecida uma visão geral desses grupos metabólitos, segundo Monteiro e Brandelli (2017):

- **TERPENOS**

Derivados da via acetato-mevalonato, estes são classificadas de acordo com o número de unidade de isopreno. Os mais comumente encontrados são monoterpeno, sesquiterpeno, diterpeno e terpenoides. Entre os triterpenos estão duas classes de substâncias esteroides e saponinas, quando são ligados ao açúcar.

**Figura 6-** Estrutura molecular dos terpenos

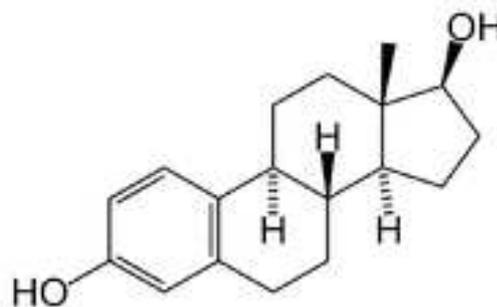


**Fonte:** Monteiro & Brandelli (2017).

- **COMPOSTOS FENÓLICOS**

São compostos que costumam ser voláteis e conforme o número de unidades de fenol na molécula, podem ser classificados em fenóis simples ou polifenóis. Entre os polifenóis, destacam-se os seguintes: flavonoides incluem flavonoides, flavonas, isoflavonas, flavanonas e antocianidina; antraquinonas; isoflavonoides e taninos.

**Figura 7-**Estrutura molecular dos compostos fenólicos

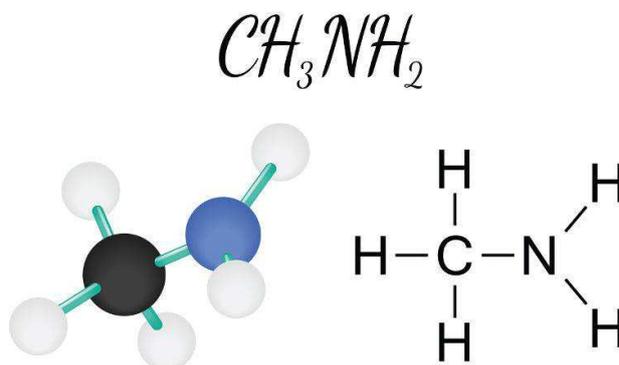


**Fonte:** Monteiro & Brandelli (2017).

- **COMPOSTOS NITROGENADOS**

Essa classe é reconhecida pela presença de substâncias que possuem marcante efeito no Sistema Nervoso Central (SNC), os mais conhecidos são os alcalóides e glicosídeos cianogênicos, a primeira é utilizado muitas delas largamente como venenos ou alucinógenos, entre eles a cocaína, a codeína, a cafeína, a nicotina e a atropina, e o segundo são usados como substâncias de defesas contra herbívoros, insetos e moluscos.

**Figura 8-**Estrutura molecular dos compostos nitrogenados



**Fonte:** Monteiro & Brandelli (2017).

Sendo assim, os metabólitos secundários derivados da via chiquimato como citado acima são os fenilpropanóides, lignanas, alcaloides e cumarinas. Os flavonoides; antraquinonas e taninos da rota do ácido chiquímico e do acetato. Os derivados da via mevalonato são os esteroides, terpenoides, carotenoides e saponinas (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017).

### 2.3.3. A utilização das plantas medicinais na Oncologia

Quando se aborda o tema sobre a utilização das plantas medicinais, inicialmente é fundamental apresentar alguns constituintes ativos das plantas. Estes caracterizam quimicamente a espécie vegetal, ou seja, marcador fitoquímico, ou farmacologicamente para o caso dos marcadores farmacológicos. Desta maneira, os marcadores podem ser compreendidos como componentes que são existentes na matéria-prima do vegetal, e são utilizados como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos, preferencialmente o próprio princípio ativo (CARVALHO, 2005).

Desta forma, conhecer um pouco desses grupos contidos nas plantas, ajuda a entender como elas agem no corpo, de acordo com o autor Chevallier (2017). A seguir, serão abordados alguns destes princípios ativos:

- Flavonoides: São compostos que atuam como pigmentos, dando cor, geralmente amarela ou branca, a flores e frutos. Possuem diversos usos medicinais como, anti-inflamatórias, antialérgicas, antiulcerogênicas, antivirais, antiproliferativas, antioxidantes, hepatoprotetoras, antitrombóticas e anticarcinogênicas.
- Taninos: São compostos polifenólicos e são frequentes em frutos verdes. São utilizados como antissépticos, adstringentes, antidiarreicos, cicatrizantes de feridas, queimaduras e inflamações, devido à capacidade de precipitar proteínas.
- Terpenos: compõem alguns óleos essenciais e, por isso, atuam na atração de polinizadores. Possuem ainda ação inseticida, hepatoprotetora, analgésica, anti-inflamatória, antimicrobiana, hemolítica, entre outras.
- Antraquinonas: Têm efeito laxativo irritante no intestino grosso, causando contrações das paredes intestinais e estimulando o movimento intestinal.
- Cumarinas: são utilizadas para dermatoses, psoríase, vitiligo e outras doenças de pele, são ainda, anticoagulante e laxativo, como as antraquinonas.
- Saponinas: Desempenham funções, antifúngica, antimicrobiana, antiparasitária, antiviral, citotóxica e antitumoral.
- Alcaloides: possuem propriedade antibacteriana, antifúngica, antiplasmódica e antitumoral.

Segundo Silva (2012), alguns dos principais metabólitos de plantas podem causar danos ao organismo, caracterizando sua toxicidade, como por exemplo, os glicosídeos

cianogênicos, alcaloides como aconiina, alcaloides de vinca como a vincristina e a vimblastina, o taxol, flavonoides e terpenoides.

Da identificação do material vegetal, pode-se citar vários exemplos de agentes anticancerígenos de sucesso na prática clínica da medicina atual. Dentre as plantas medicinais com atividade anticancerígena podemos citar o Ginseng (*Panax ginseng*), o Ipê-roxo (*Handroanthus impetiginosus*), sua casca é utilizada por possuir atividades anti-inflamatórias, anti-tumoral, cicatrizantes e antibacterianas e o alho (*Allium sativum* L.), bastante utilizado para o tratamento de diversas doenças, inclusive o câncer (MORAES, ALONSO, OLIVEIRA-FILHO, 2011; SILVA, 2012).

No Brasil, um estudo realizado por Vieira (2008) sobre o uso de plantas medicinais, com atividade antitumoral, caracterizou a utilização como tratamento complementar por pacientes atendidos no Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) na cidade de Florianópolis-SC, onde a prevalência de uso dessa prática alternativa pelos entrevistados foi de 54%.

Outro estudo semelhante foi realizado em pacientes atendidos pelo sistema único de saúde no município de Aracaju-SE, no qual levantaram 20 espécies que acreditavam possuir eficácia na cura do câncer ou contribuir para tal, onde, semelhantemente, as que mais foram citadas: a erva-cidreira (*Melissa officinalis* L.), o capim santo (*Cymbopogon citratus*), a camomila (*Matricaria chamomilla*) e o boldo (*Peumus boldus*). (ARCANJO; BATISTA, 2017). Colaborando assim com as pesquisas desenvolvidas por Peixoto e colaboradores (2015), e Oliveira, Machado e Rodrigues (2014). Das plantas mais utilizadas destacam-se o noni (*M. citrifolia*), babosa (*A. vera*) e a graviola (*A. muricata*), o noni foi citado como antitumoral, enquanto a babosa para tratamento de reações adversas do câncer.

A *Morinda Citrifolia* L., conhecida por noni, ganha destaque como importante planta medicinal pelo uso popular como antineoplásico, sendo utilizado como terapia coadjuvante no tratamento de câncer como os da cavidade abdominal, fígado, pulmão, pele e entre outros (ARAÚJO *et al.*, 2007).

A *Aloe Vera* L., conhecida popularmente como babosa, contém uma substância denominada antraquinonas, um composto da planta que pode provocar dores abdominais, diarreia sanguinolenta, hemorragias gástricas e nefrite. O sintoma mais importante nos quadros de intoxicação é a diarreia. No entanto, devido a sua atividade laxante, pode aumentar a motilidade intestinal, diminuindo a permanência do antineoplásico no trato gastrointestinal, alterando a absorção, conseqüentemente diminuindo a sua eficácia. Ademais, um estudo

realizado com isoenzimas humanas demonstrou que esta planta inibe a atividade da CYP3A4 (MOLIN; CAVINATTO; COLET, 2015; SILVA, 2015).

A graviola (*Annona muricata*) é rica em compostos bioativos que apresentam atividades biológicas antitumoral, antifúngica, antiviral e de inibição de enzimas, cujas funções estão intimamente relacionadas com a conformação molecular destes ciclopeptídeos (WU *et al.*, 2007).

Ainda de acordo com o estudo de Oliveira, Machado e Rodrigues (2014), existem algumas plantas medicinais que são utilizadas para o controle dos efeitos colaterais de diversos tratamentos, como o uso do alecrim (*Salvia rosmarinus*) para alívio do mal-estar após as sessões de quimioterapia, o barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman Mart.*) na cicatrização de feridas (câncer de pele) e a camomila (*Matricaria chamomilla L.*) para aliviar as queimaduras provenientes da radioterapia.

Outro estudo de Caetano e colaboradores (2016), evidencia o uso da aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*) para combater tumores e melhorar a qualidade de vida e o gengibre (*Zingiber officinale*) para o melhorar a imunidade. Ademais, a maioria das plantas são utilizadas por estes pacientes objetivando a finalidade terapêutica como: fortificante, digestivo, antigripal, analgésico, antitérmico, diurético, calmante e outros (CAETANO, *et al.*, 2016).

#### 2.4 PRINCIPAIS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS ORIUNDOS DE PLANTAS MEDICINAIS

Alguns medicamentos utilizados na quimioterapia são isolados a partir de plantas ou derivados naturais. Pode-se citar dentre eles a vimblastina e a vincristina. Essas substâncias são alcaloides isolados de Vinca de Madagáscar (*Catharanthus roseus*). A vincristina é utilizada para casos de leucemia, enquanto a vimblastina é indicada em casos de câncer de mama, leucemia, linfoma, câncer de pulmão e testicular (SILVA, 2012).

O taxanos são agentes antineoplásicos derivados da casca do *Taxus brevifolia*, e incluem o paclitaxel e o docetaxel. Esta planta ao qual se extrai o taxol, possui uma alta atividade antitumoral no tratamento quimioterápico. O primeiro é indicado principalmente para tratamento do câncer de mama e de ovário, mas também pode ser utilizado em tumores epiteliais, como o do pescoço, esôfago e pulmão. Enquanto, o segundo é um análogo

semissintético do paclitaxel, e também é aprovado para o uso contra o câncer de mama e de pulmão (ABREU; SILVA; OLIVEIRA, 2017; BERTINO; SALMON, 2001).

Segundo Schenkel, Gosmann e Petrovick (2007) outros fármacos importantes no âmbito terapêutico desenvolvido a partir de plantas medicinais, são o etoposídeo e teniposídeo isolados a partir da Mandrágora Americana (*Podophyllum peltatum*). O etoposídeo é indicado, em combinação com outros, principalmente para o tratamento de câncer testicular, podendo também ser utilizado contra o câncer de pulmão, linfomas e leucemia monocítica (BERTINO; SALMON, 2001).

Outros princípios ativos são o irinotecano e topotecano isolados de Camptotecina (*Camptotheca acuminata*), o irinotecano exibe significativa atividade contra os carcinomas gástrico, pulmonar, pancreático e cervical, e ainda tumores do sistema nervoso central de grau elevado, linfomas e leucemia (GRIVICICH *et al.*, 2001).

## 2.5 LEGISLAÇÃO E POLÍTICAS PÚBLICAS APLICADAS A PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS

O Brasil é um país que possui uma estrutura adequada para plantas medicinais e fitoterápicos, bem como planejamento de incentivo à pesquisa destes. Nesse sentido, com o objetivo da utilização racional, existem políticas e acordos nacionais e internacionais, baseados em preceitos de segurança, eficácia, qualidade e desenvolvimento ambiental sustentável (BRASIL, 1998).

No ano de 2004 foi aprovada a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) por meio da Resolução nº 338/2004 do Conselho Nacional de Saúde, apresentando definições de Atenção Farmacêutica e Assistência Farmacêutica, focando na Política Nacional de Medicamentos. Nesta perspectiva, esta, por sua vez, evidencia em seus eixos estratégicos, a necessidade de definição e pactuação de ações intersetoriais para utilização das espécies vegetais e medicamentos fitoterápicos no processo de atenção à saúde, com respeito aos conhecimentos tradicionais incorporados, embasamento científico, no processo de incorporação da fitoterapia e incentivo à produção nacional, com a utilização da biodiversidade existente no país (BRASIL, 2004).

Nos anos anteriores, analisaram uma grande necessidade em resgatar esse conhecimento empírico, alterando em científico através da implantação de políticas públicas e

de estímulo a pesquisas que proporcione o acesso às plantas medicinais e fitoterápicos para toda a população brasileira (CUNHA, 2005).

De acordo com Brasil (2006), nos últimos dez anos as políticas públicas relacionadas às plantas medicinais e fitoterápicos avançaram, após a publicação da Portaria 971 (em 03 de maio de 2006) e do Decreto 5.813 (em 22 de junho de 2006). Estes referem-se da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, uma pelo Ministério da Saúde e a outra por Decreto Presidencial, respectivamente ressaltando a utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos.

Segundo Monteiro e Brandelli (2017) nos anos 1970, desde a criação de MT pela OMS MT/MCA e seus produtos, principalmente as plantas, têm se tornado cada vez mais objeto dessas políticas públicas. As abordagens de tais sistemas e recursos envolvem uma investigação para incentivar os mecanismos naturais de prevenção de agravos e recuperação da saúde por meio de tecnologias eficazes e seguras, com o foco no desenvolvimento do vínculo terapêutico e na integração do ser humano com o meio ambiente e com a sociedade.

Dentre as diretrizes estabelecidas na PNPIC estão a estruturação e o fortalecimento da atenção em PIC no SUS, mediante incentivos à inserção em todos os níveis da atenção com ênfase na atenção básica. Na segunda diretriz citada, são ações a serem realizadas: a elaboração da Relação Nacional de Plantas Medicinais (RENAPLAN) e (RENAFITO) que trata da Relação Nacional de Fitoterápicos (BRASIL, 2006). Portanto, de acordo com o autor referido, as diretrizes contempladas na PNPIC regulamentaram o uso de plantas medicinais e fitoterapia no SUS.

Nesta perspectiva, percebeu-se a necessidade de construção de uma política nacional. Sendo assim, em 2006, foi aprovada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos pelo decreto da Presidência da República nº 5.813, que tem como finalidade geral garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade (BRASIL, 2006).

Desta maneira, foi aprovado através da Portaria Interministerial nº 2960 em 9 de dezembro de 2008, o programa Nacional de Plantas Medicinais, que também criou o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, com o intuito de trazer ações imprescindíveis para a melhoria do acesso da população às plantas medicinais e fitoterápicos, além do uso sustentável da biodiversidade brasileira e da valorização e preservação do conhecimento tradicional associado das comunidades e povos tradicionais (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017).

Em 2009, no Brasil, outra importante medida foi criada para enfatizar e fortalecer o MS pelas plantas, resultando em um projeto nacional, no qual foi publicada a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) no qual constam as 71 plantas medicinais (BRASIL, 2009). Conforme Monteiro e Brandelli (2017) os princípios nesses programas e, nas duas políticas citadas, está relacionada com a regulamentação da produção, distribuição e uso sustentável da biodiversidade.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) as plantas medicinais e os produtos obtidos das mesmas, tanto no Brasil como no mundo, podem ser regulamentadas de diversas formas e em diferentes categorias (OMS, 2005). No Brasil, as primeiras diretrizes adotadas para a utilização das plantas medicinais foram os regulamentos portugueses implantados no país no século XVI, relacionados às atividades de saúde. Eram empregados os Regimentos Portugueses, além de Portugal, às Províncias Ultramarinas, perdurando no Brasil até a vinda da Família Real Portuguesa em 1808. A obra oficial de referência utilizada para produção, nessa época era o *Codex Medicamentarius Gallicus*. Com a independência, pouco foi acrescentado de normativas para comércio de plantas medicinais (MARQUES; PETROVICK, 2007).

No Brasil, existem diversas regulamentações sobre o registro e o controle de fitoterápicos e plantas medicinais. Seguindo as normativas para registro de medicamentos fitoterápicos, até 2004, as espécies vegetais medicinais podiam ser regulamentadas como medicamentos, o que deixou de ser permitido com a publicação da resolução nº 48 de 16 de março de 2004 (BRASIL, 2004).

As espécies vegetais tanto podem ser utilizadas como matéria-prima para indústria de cosméticos, conforme as resoluções nº 211 de 14 de julho de 2005 e nº 343 de 13 de dezembro de 2005, como também podem ser regulamentadas para chá na área de alimentos, conforme a resolução nº 277 de 22 de setembro de 2005. Todas as plantas que podem ser notificadas estão disponíveis numa lista fechada disponível nas resoluções nº267 de 22 de setembro de 2005 (BRASIL, 2005) e nº 219 de 22 de dezembro 2006 (BRASIL, 2006). Desta forma, no que concerne à área das atribuições do profissional farmacêutico tem a Resolução nº 477 de 28 de maio de 2008, esta dispõe sobre as atribuições do farmacêutico no âmbito das plantas medicinais e fitoterápicos e dá outras providências (BRASIL, 2008).

Assim, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou uma norma para melhor regulamentar a produção e uso de espécies vegetais medicinais, a resolução nº 10 de 09 de março de 2010. Para cada espécie, foram padronizadas indicações

terapêuticas, forma de uso, quantidade a ser ingerida e os cuidados e restrições a serem observados no seu uso, conforme informações de uso tradicional (BRASIL, 2010).

## 2.6 ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO USO DE PLANTAS MEDICINAIS

### 2.6.1 O uso racional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

Segundo Bite e Silva (2017), a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos é uma tradição brasileira. Contudo, devido às reações adversas que esses medicamentos podem provocar, existe uma preocupação em relação aos riscos que esse tipo de tratamento possui. Além disso, há evidências de que o uso de plantas medicinais concomitante com alguns medicamentos antineoplásicos pode causar interações, como por exemplo a diminuição da eficácia e até problemas de saúde (SILVA, 2013).

Carvalho e colaboradores (2007), afirmam para que o uso inadequado desses recursos naturais não provoque reações adversas a sua utilização deve ocorrer de maneira orientada e regulamentada. Segundo Monteiro e Brandelli (2017), um dos problemas relacionados a utilização das espécies vegetais é a automedicação e o desconhecimento sobre preparo e a utilização. Logo, faz-se necessário o controle desses produtos e a conscientização da população acerca dos riscos inerentes ao uso indiscriminado de técnicas alternativas com profissionais de saúde.

De acordo com Silveira, Bandeira e Arrais (2008), a propaganda e a divulgação que gira em torno do uso de plantas medicinais como produtos naturais e saudáveis, é um dos principais fatores para o aumento desse tipo de tratamento alternativo. A utilização destas plantas no país brasileiro, é ocasionado também pelos diversos motivos, como socioeconômicos, pela dificuldade de acesso da população à assistência médica e farmacêutica e o custo dos medicamentos industrializados (VEIGA JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

Segundo Casarin, Heck e Schwartz (2005) a frequência maior de uso está entre os pacientes do sexo feminino, comprovando um maior envolvimento da mulher na busca pelo processo de cura, tanto na medicina alopática quanto nas práticas de medicina não-convencional, tanto para ela quanto para sua família.

No que se refere a idade, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ressalta a prevalência com idade superior a 60 anos, a estimativa é somente 24% do total, o que demonstra maior incidência de câncer em idosos. Esse dado é compreendido visto que há

uma relação direta entre a ocorrência de neoplasias e o processo de envelhecimento, fator esse associado à prolongada exposição aos fatores ambientais ou carcinógenos endógenos e ao seu efeito cumulativo (BELON, 2006; IBGE, 2008).

Segundo Brasil (2014), a definição dos fitoterápicos é como “produto obtido da matéria-prima ativa vegetal, e que não possui substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, podendo ser simples ou composto, o primeiro ocorre quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, e o segundo é quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal”. Assim, pode-se notar a diferença entre plantas medicinais e fitoterápicos, na qual a primeira é utilizada diretamente para obtenção de ação farmacológica, enquanto o segundo é obtido a partir de vegetais.

A utilização de medicamentos é um processo bastante complexo. Segundo o Ministério da Saúde (MS) relata que o uso racional de medicamento pode ser compreendido como “o processo que entende a prescrição adequada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições apropriadas; do consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado” (CAMARGO, 2015). Nesse sentido, de acordo com o autor Wong (2003), pode-se perceber que a utilização indiscriminada de remédios caseiros e associação de fármacos eleva o risco de toda a população, provocando morbimortalidades causadas pelos efeitos adversos e toxicidade.

Desta forma, foram informados mais de 2600 casos de efeitos adversos incluindo 101 mortes relacionados ao uso desses produtos, no período entre janeiro de 1993 e outubro de 1998, O banco de dados da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) possuía, mais de 20 mil notificações de efeitos adversos de medicamentos, até o ano de 2010, sendo que 77 dessas notificações incluíam plantas medicinais ou fitoterápicos (SILVEIRA, 2007). A tabela seguinte mostra algumas das principais espécies de vegetais e os efeitos que o uso crônico podem causar.

**Tabela 4**-Reações adversas observadas com administração de plantas medicinais e fitoterápicos.

<b>Nome popular/nome científico</b>	<b>Efeitos Adversos</b>
Erva-de-são-joão/ <i>Hypericum perforatum</i>	Alterações gastrointestinais
Kava kava/ <i>Piper methycticum</i>	Dificuldade visual e Hepatite
Valeriana / <i>Valeriana officinalis</i>	Sedação excessiva, tremores, cefaleia, insônia
Babosa/ <i>Aloe vera</i>	Diarreia
Chá-verde/ <i>Camellia sinensis</i>	Hepatotoxicidade

Ginkgo / <i>Ginkgo biloba</i>	Alterações gastrointestinais
Equinácea/ <i>Echinacea angustifolia</i>	Anestesia da língua
Sene / <i>Cassia acutifolia</i>	Diarreia, cólicas e necrose centrilobular
Tanaceto / <i>Tanacetum parthenium</i>	Úlceras, salivações e edema da mucosa da língua e lábio

---

Fonte: SALVI (2008).

### 2.6.2. Classificação dos efeitos adversos associados a plantas medicinais

É de extrema importância o estudo dos efeitos adversos desses medicamentos e deve ser realizado. Segundo Rossato et al. (2012), os efeitos mais comuns é a hipersensibilidade podendo variar de uma dermatite temporária a um choque anafilático. Desta forma, faz necessário citar as classificações destes efeitos, conforme o autor Calixto (2000) relacionados ao uso das plantas medicinais, classificando-a em reações intrínsecas e extrínsecas:

- **Reações Intrínsecas**

São aquelas que dependem da constituição química. E, pode ser relacionado a sua toxicidade, a uma elevada dosagem e/ou a interação com outros fármacos. A primeira está relacionada com o uso inadequado, existem evidências de casos registrados pelo Sistema Nacional de Intoxicação (SINITOX), em que somente em 2002 foram registrados 1.728 casos de intoxicação humana por plantas no país (CAMPESATO; FACHINNI, 2005).

A segunda, está relacionada com o uso prolongado. Uma vez em que são utilizados em problemas moderados que acomete a maioria da população, como: obesidade, insônia, constipação, hemorroidas, dor nas articulações, etc. Vale ressaltar, que a planta medicinal é um agente xenobiótico, ou seja, é um composto que ao organismo humano pode ser estranho e como tal os produtos de sua biotransformação são potencialmente tóxicos, não havendo somente efeitos imediatos e facilmente correlacionados com sua ingestão que se instalam a longo prazo e de forma assintomática, podendo levar a um quadro clínico severo, algumas vezes fatal. E, por fim as interações podem ocorrer indução, ou inibição dos medicamentos alopáticos. (LAPA et al., 2004).

- **Reações Extrínsecas**

Conforme Silveira, Bandeira e Arrais (2008), ainda apontam para reações causadas por erros externos durante o processamento da fabricação de fitoterápicos. Esses efeitos são denominados pelos autores de “reações extrínsecas” e serão citadas em sequência: Falta de padronização na preparação; Contaminação; Adulteração; Preparação ou estocagem incorreta/Rotulagem inapropriada.

Diante deste contexto, Tascilar e colaboradores (2006), afirmam que, se tratando de medicamentos antineoplásicos, os quais apresentam um baixo índice terapêutico, isto pode ter consequências importantes, levando a uma toxicidade ou a diminuição da atividade terapêutica.

### **2.6.3. Potenciais interações entre plantas medicinais e/ou fitoterápicos e medicamentos antineoplásicos**

Dentre os problemas explorados anteriormente, um problema grave que também deve ser analisado é a ingestão simultânea de plantas medicinais e/ ou fitoterápicos administrado concomitante com outros medicamentos (HOEFLER; WANNMACHER, 2012). Segundo os autores Monteiro e Brandelli (2017), o responsável principal pelas modificações nos efeitos de determinada substância quando administrada em conjunto com outra é o princípio ativo. Desta maneira, não são apenas as substâncias presentes nos medicamentos alopáticos que sofrem interações, mas também as existentes em plantas empregadas na preparação de chás, xaropes caseiros e/ou medicamentos fitoterápicos.

Nesse contexto, a administração concomitante de substâncias químicas e naturais pode provocar alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, sendo as alterações farmacocinéticas as mais conhecidas e podendo envolver alterações na absorção, distribuição, metabolismo desses agentes. A maioria das interações medicamentosas por fitoterápicos ocorrem por indução ou inibição de fase I ou fase II. (FUKUMASU *et al.*, 2008).

Conforme Sá (2017), as interações farmacocinéticas compreendem alterações na forma como os fármacos chegam ao organismo e podem influenciar a quantidade ou concentração dos mesmos. Se estas interações ocasionarem no aumento dos níveis de um determinado fármaco, podem acarretar a efeitos secundários graves e/ou toxicidade.

Contrariamente, se houver diminuição da concentração de um fármaco, pode ter consequências uma menor eficácia.

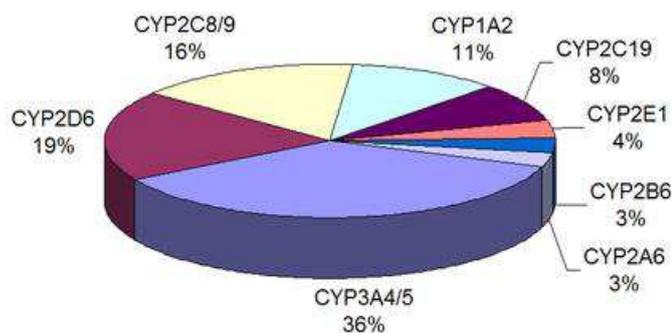
As enzimas desse sistema, em especial as que compõem a família CYP3A4, possuem baixa seletividade e são capazes de ligar e metabolizar uma grande variedade de substratos (TOPLETZ *et al.*, 2013; POULOS, 2014). Deste modo, deve-se considerar o risco de interação medicamentosa pela ingestão concomitante de plantas medicinais com quimioterápicos em doentes oncológicos, uma vez que, estas plantas podem ser fortes indutoras ou inibidores das enzimas do complexo CYP450 (FUKUMASU *et al.*, 2008).

### 2.6.3.1-Sistema de isoenzimas do citocromo p450

O complexo do citocromo P450 (CYP450) é uma família de hemoproteínas responsável pela fase I do metabolismo de vários xenobióticos e algumas substâncias endógenas. (GOEY; BEIJNEN; SCHELLENS, 2014). Segundo Rendic e Di carlo (1997), o principal órgão com o maior teor de enzimas desse sistema é o fígado. As enzimas são responsáveis por 60-65% da biotransformação de todos os medicamentos. Destas 30%-36% se referem à CYP3A4, que metaboliza cerca de 60% de todos os medicamentos. Enquanto 16-20% são metabolizados pela família CYP2C, 10-12% pela CYP1A2 e 3-6% pela CYP2E1 (RENDIC; DI CARLO, 1997).

Desta forma, na figura seguinte pode-se observar algumas das isoformas de CYP450 e a sua contribuição na metabolização enzimática de fármacos.

**Figura 9**-Enzimas CYP450 humanas responsáveis pelo metabolismo de fase I



**Fonte:** Guengerich, 2003.

Na tabela 5 mostra alguns fármacos quimioterápicos conhecidos como substratos do citocromo P450. Na primeira coluna apresenta os agentes antineoplásicos, enquanto a segunda coluna mostra as isoenzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo, respectivamente. No qual pode-se observar que de todas estas famílias de enzimas, a que tem maior impacto no metabolismo de quimioterápicos antineoplásicos é a CYP3A4.

**Tabela 5** - Fármacos antineoplásicos conhecidos como substratos do citocromo P450

<b>Agentes Antineoplásicos</b>	<b>Isoenzimas da Citocromo P450 envolvidas no metabolismo</b>
Bussulfano	3A4
Cisplatina	2E1, 3A4
Ciclofosfamida	2B6, 2C9, 3A4
Citarabina	3A4
Dacarbazina	1A1, 1A2, 2E1
Docetaxel	1B1, 3A4, 3A5
Doxorrubicina	2D6, 3A4
Erlotinibe	1A1, 1A2, 3A4
Etoposídeo	1A2,2E1, 3A4, 3A5
Gefitinibe	3A4
Hidroxiureia	Isoenzima específica não declarada
Idarrubicina	2D6, 2C9
Ifosfamida	2A6, 2B1, 2B6, 2C9, 2C18, 2C19, 3A4, 3A5
Imatinibe	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4
Irinotecano	3A4, 3A5
Mitoxantrone	Isoenzima específica não declarada
Paclitaxel	2C8, 3A4, 3A5
Procarbазina	1A, 2B
Tamoxifeno	1A1, 1A2, 1B1, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5
Teniposide	3A4, 3A5
Topotecano	3A4
Toremifeno	1A2,3A4
Tretinoína	2CB,2C9,2E,3A4

Vimblastina	3A4
Vincristina	3A4
Vinorelbina	3A4

---

Fonte: GAUI (2010).

Um exemplo de interação não desejada ocorre entre Chokeberry (*Aronia melanocarpa*) e trabectedina. Um dos flavonoides presentes nessa planta medicinal inibe a CYP3A4 no fígado e provoca aumento da biodisponibilidade do antineoplásico, levando a manifestação de um efeito colateral raro que é a rabdomiólise, lise do músculo esquelético (STRIPPOLI *et al.*, 2013).

Alguns exemplos de plantas medicinais capazes de inibir ou induzir as enzimas do citocromo P450 (CYP450) serão citadas a seguir:

- **Alho (*Allium sativum*)**

Este produto natural é mais utilizado nos dias atuais, devido às suas propriedades anti-hipertensivas, antilipídêmicas, e também pelas propriedades antineoplásicas e antimicrobianas. O *Allium sativum* pode alterar os níveis plasmáticos, uma vez que são metabolizados pelo CYP450, ao inibir CYP3A4 no qual constitui o mesmo complexo enzimático de alguns fármacos, como a citarabina e a fludarabina (ALSANAD; WILLIAMSON; HOWARD, 2014).

- **Alecrim (*Rosmarinus officinalis*)**

O alecrim é utilizado como planta medicinal devido às suas propriedades estimulante, antirreumática, diurética, analgésica e antiepilética. Ademais, é usado na prevenção do câncer. Esta planta exerce uma ação inibitória sobre a CYP3A4, pode ser observada a inibição em alguns estudos de doxorubicina e vimblastina mediado por este transportador (CHO, YOON, 2015).

- **Camomila (*Matricaria chamomilla*)**

Uma das plantas mais populares para o tratamento da dispepsia, cólica e inflamação é a camomila, sendo também utilizada devido à sua ação calmante. A camomila

pode inibir as isoenzimas CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4, responsáveis pelo metabolismo de determinados fármacos antineoplásicos como, por exemplo, a ciclofosfamida, e paclitaxel ou o fluorouracilo. Desta forma, aumenta as concentrações plasmáticas destes fármacos e, conseqüentemente, os efeitos adversos e toxicidade da terapêutica. Devido à possível atividade estrogênica no organismo, não deve ser utilizada por doentes com cancro de mama, ovário, útero ou qualquer outra condição que possa ser agravada pela exposição ao estrogênio. (GANZERA; SCHNEIDER; STUPPNER, 2006).

- **Capim santo (*Cymbopogon citratus*)**

Conforme Bachmann (2006), esta planta possui uma propriedade chamada de beta-mirceno, onde pode haver a indução enzimática do citocromo P450, especificamente a subfamília 2B1, e pode provocar uma diminuição dos níveis de ciclofosfamida na circulação plasmática.

- **Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*)**

No mundo todo, a erva de S. João é conhecida pelas suas propriedades antidepressivas, sendo também utilizada no tratamento da ansiedade (HAEFELI; CARLS, 2014). Esta planta interage praticamente com todos os fármacos antineoplásicos por indução da CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4. (GOEY; BEIJNEN, SCHELLENS, 2014).

- **Gengibre (*Zingiber officinale*)**

O gengibre é muito utilizado no tratamento de náuseas e dispepsia, pois atua como agonista dos receptores colinérgicos do trato gastrointestinal. Um estudo realizado com extrato de gengibre demonstrou o seu efeito inibitório ao nível da CYP2C19 e CYP3A4. (CHO; YOON, 2015).

- **Valeriana (*Valleriana officinalis*)**

De acordo com Fukumasu e colaboradores (2008), a valeriana está indicada para distúrbios de sono e ansiedade. Até o momento, os ensaios clínicos desenvolvidos forneceram

poucas informações sobre suas possíveis interações medicamentosas. Algumas literaturas como: Donovan e colaboradores (2004), indicam que doses excessivas dos extratos à base de valeriana podem inibir a expressão das isoformas CYP3A4 e nenhum efeito sobre a CYP2D6.

Sendo assim, a maioria das interações descritas acima é do tipo farmacocinética, onde a planta medicinal altera o metabolismo dos fármacos antineoplásicos através das ações sobre as enzimas do citocromo P450. Diminuindo a concentração plasmática de medicamentos que são metabolizados por enzimas e podendo também aumentar a expressão, aumentando os níveis plasmáticos dos medicamentos, podendo até gerar ou aumentar sua toxicidade (SILVA, 2013).

### **2.6.3.2-Interações mediadas por transportadores**

Embora a maioria dos estudos apresente mais nas interações medicamentosas através da ação dos citocromos, a influência das proteínas transportadoras na presença de interações está cada vez mais a ser documentada, pois foi revelado que podem desempenhar um papel importante na modulação da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco, alterando a farmacocinética (OGA *et al.*, 2016).

Algumas destas serão apresentadas a seguir: Proteínas transportadoras dependentes de ATP (família ABC); Interações mediadas por transportadores de soluto (SLC); Interações “mistas”: mediadas por ação de enzimas e transportadores; e, por fim a influência dos receptores nucleares, como: O receptor de pregnano X (PXR); receptor constitutivo do androstano (CAR); e Receptor de ligação à vitamina D (SÁ, 2017).

Portanto, de acordo com o autor Carvalho (2004), várias plantas medicinais e/ou fitoterápicos têm sido utilizados pela população de forma empírica. Desta forma, entende-se que é fundamental que este uso seja do conhecimento do Farmacêutico, pois é a mais importante fonte de informações para o paciente que se automedica, podendo orientar sobre: indicações, uso correto e prevenir interações entre as plantas e os medicamentos, melhorando a terapia medicamentosa e diminuindo o risco de reações adversas (SILVA, 2015).

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 TIPO DA PESQUISA

A pesquisa consiste em uma revisão de literatura integrativa, baseada no referencial de Mendes, Silveira e Galvão (2008, p.759), onde explicitam que “a revisão integrativa trata-se de um método em que as pesquisas são sumarizadas e conclusões são estabelecidas considerando o delineamento da pesquisa; conseqüentemente, possibilita a síntese e a análise do conhecimento científico”, ou seja, esta pesquisa tem a finalidade de reunir, avaliar e sintetizar resultados de pesquisas sobre um delimitado tema ou questão de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado.

De acordo com estes autores, as etapas da revisão integrativa se constituem em seis etapas:

- 1) Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa;
- 2) Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura;
- 3) Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos;
- 4) Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa;
- 5) Interpretação dos resultados e
- 6) Apresentação da revisão/síntese do conhecimento, a fim de obter um melhor entendimento da temática selecionada baseada em estudos anteriores.

#### 3.2 LOCAL DA PESQUISA

O levantamento bibliográfico foi baseado em publicações científicas das principais plataformas de bases de dados eletrônicas, como *LILACS*, *Scielo* e *PubMed*

#### 3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

As amostras utilizadas foram captadas de artigos científicos encontrado a partir da triagem de publicações segundo as palavras-chaves: Plantas medicinais Oncológica

Fitoterapia, Plantas, Câncer, Oncologia, CYP450, Medicina Complementar, Pacientes Oncológicos, Medicamentos Fitoterápicos e Interação, mediante combinações com o uso dos operadores booleanos AND e OR.

### 3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Foram utilizados como instrumento de coleta um computador com acesso à internet e a busca realizada nas Bases de Dados Científicos do site da Biblioteca Virtual em Saúde. As bases de Dados utilizados foram *LILACS*, *SciELO* e *PubMed*.

Para garantir que o processo de escolha dos artigos fosse de qualidade foram utilizados os seguintes critérios:

- Critérios de inclusão: artigos publicados nas bases de dados selecionadas e sem limite de tempo; artigos que atendam aos assuntos do estudo; e artigos no idioma português, inglês ou espanhol que abordassem a temática em questão.

- Critérios de exclusão: artigos disponíveis em resumo, editoriais e cartas ao editor; artigos que não atendam à questão norteadora que compôs esse estudo; artigos com publicações repetidas de um mesmo artigo nas diferentes bases de dados, e artigos pagos.

Para subsidiar essa pesquisa utilizou-se como questionamento problema: “Quais são as principais plantas medicinais utilizadas como método alternativo para o tratamento oncológico”. “O uso concomitante causa interação”. “E, quais são as plantas que podem provocar a interação pelo uso associado entre quimioterápicos”.

### 3.5 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS

Após realizar a utilização das palavras-chaves foram lidos os títulos, aqueles que apresentavam um título compatível com a pesquisa foram selecionados para a leitura do resumo. Nos casos em que os títulos e os resumos não se mostraram suficientes para definir a seleção primária, partiu-se para leitura criteriosa dos resultados da publicação. Os artigos que apresentaram resultados coerentes com o questionamento da pesquisa foram utilizados como dados da pesquisa.

### 3.6 ANÁLISE DOS DADOS

A triagem dos artigos selecionados e que se enquadraram melhor ao tema da revisão, passaram por uma análise crítica dos dados trabalhados. Foi elaborado um instrumento com a finalidade de extrair e analisar as informações contidas nos estudos incluídos, tal instrumento foi composto dos seguintes itens: referência, autores, títulos, ano da publicação, e descritores utilizados. Posteriormente, a integração das evidências durante a discussão dos dados e a síntese das várias fontes.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao realizar-se a pesquisa nos Bancos de Dados vinculados à Biblioteca Virtual em Saúde pode-se recuperar quatrocentos e doze (412). Destes 412 artigos recuperados, 160 foram recuperados da Base de Dados *LILACS*, dos quais 19 foram selecionados, pelo título e resumo, porém apenas 3 artigos continham os critérios elencados pela pesquisa. Já na Base de Dados do *SciELO* foram recuperados 189 artigos, dos quais 23 foram analisados e somente 7 selecionados. Enquanto na Base de Dados *PubMed* foram recuperados 63 artigos, dos quais 9 foram analisados e somente 1 foi selecionado para fazer parte do aprofundamento da pesquisa, conforme mostra a Tabela 6.

**Tabela 6-** Distribuição das referências bibliográficas obtidas nas Bases de Dados Consultadas

Banco de Dados	Descritores utilizados	Artigos obtidos	Resumos analisados	Artigos utilizados
LILACS	Fitoterapia OR Plantas AND Câncer	59	05	0
	Plantas medicinais oncológica	0	0	0
	Cyp450 AND Fitoterapia OR Plantas	05	0	0
	Medicina Complementar AND Câncer	70	11	01
	Plantas Medicinais AND Oncologia OR Pacientes Oncológicos	02	01	01
	Cyp450 AND antineoplásicos AND Plantas	0	0	0
	Plantas Medicinais OR Medicamento fitoterápico AND Interações	24	02	01
TOTAL	-----	160	19	03
SciELO	Fitoterapia OR Plantas AND Câncer	133	09	04
	Plantas medicinais oncológica	02	02	01
	Cyp450 AND Fitoterapia OR Plantas	04	03	02
	Medicina Complementar AND Câncer	14	02	0
	Plantas Medicinais AND Oncologia OR Pacientes Oncológicos	06	0	0

	Cyp450 AND antineoplásicos AND Plantas	01	0	0
	Plantas Medicinais OR Medicamento fitoterápico AND Interações	29	02	0
TOTAL	-----	189	23	07
	Fitoterapia OR Plantas AND Câncer	27	05	0
	Plantas medicinais oncológica	0	0	0
	Cyp450 AND Fitoterapia OR Plantas	26	04	01
	Medicina Complementar AND Câncer	10	0	0
PubMed	Plantas Medicinais AND Oncologia OR Pacientes Oncológicos	0	0	0
	Cyp450 AND antineoplásicos AND Plantas	0	0	0
	Plantas Medicinais OR Medicamento fitoterápico AND Interações	0	0	0
TOTAL	-----	63	09	01
TOTAL FINAL	-----	412	51	11

**Fonte:** Tabela construída pela autora (2020).

Na Tabela 6 a quarta coluna informa o quantitativo de resumos que foram selecionados para a leitura do resumo a fim de realizar uma triagem dos artigos que realmente continham dados compatíveis com os objetivos do trabalho. Nem todos foram selecionados pois não estavam disponíveis para acesso, e entre outros critérios compatíveis com os critérios de exclusão dispostos nos materiais e métodos. Ademais, não foram contabilizados os artigos repetidos na quarta coluna da tabela.

A partir dos dados expostos na Tabela 6, também pode-se inferir que há poucos estudos publicados com a abordagem das plantas medicinais utilizadas para o tratamento oncológico, bem como as interações indesejáveis que possam surgir com o uso concomitante,

pois observa-se que dentre os 412 artigos encontrados apenas 11, dos quais 7 são referentes ao uso das plantas com fins curativos ou paliativo e 4 contendo as interações medicamentosas.

Dentre os artigos selecionados, o período de publicação variou entre os anos de 2009 a 2017. Na Tabela 7 estão elencados o ano de publicação, os autores dos artigos selecionados, as principais plantas citadas para o tratamento oncológico, bem como a finalidade terapêutica.

**Tabela 7**-Artigos utilizados para captação dos dados referentes ao uso das plantas medicinais.

<b>Nº</b>	<b>Ano</b>	<b>Autores</b>	<b>Principais Plantas</b>	<b>Finalidade Terapêutica</b>
1	2009	Cruz, Barros e Hoehne	Boldo, Camomila, erva-doce, erva-cidreira, babosa e Graviola.	Curativa e Paliativa
2	2011	Vanini <i>et al.</i>	Ipê roxo, Babosa, Camomila, marcela e Cavalinha	Curativa e Paliativa
3	2012	Diaz <i>et al.</i>	Anamú, babosa, noni. Chá-verde, calêndula e graviola	Curativa e Paliativa
4	2014	Oliveira; Machado e Rodrigues	Alecrim, Barbatimão, Camomila, Noni, Babosa, Graviola e Romã	Curativa e Paliativa
5	2015	Molin; Cavinatto e Colet	Graviola, Babosa, Camomila, Avelós, Malva, Espinheira-Santa, Cogumelo do Sol, Limão, Cavalinha, Alho e Boldo	Curativa e Paliativa
6	2015	Caetano <i>et al.</i>	Ameixa, Babosa, Camomila, Erva doce, Malva Branca, Noni, Pixilinho e Velaminho	Curativa e Paliativa
7	2017	Juanbeltz <i>et al.</i>	Açafrão, garra de gato, alcaçuz, tomilho, cardo, erva-cidreira e echinacea	Paliativa

**Fonte:** Tabela construída pela autora (2020).

Na Tabela 7, verifica-se que não houve um período de tempo predominante para a publicação dos artigos, com exceção do ano de 2015 que teve dois artigos publicados. Quanto à origem das publicações, foram selecionados 2 artigos internacionais, dos quais eram provenientes de países da Espanha e Colômbia. Em relação ao cenário nacional, foram identificados 5 artigos publicados. Já no que diz respeito as considerações metodológicas dos

artigos selecionados, identificou-se que estes utilizaram delineamento descritivo e transversal com abordagem qualitativo e quantitativo.

No que se refere ao local da coleta de dados, 85,7% dos estudos selecionados foram realizados em instituições públicas ou filantrópicas. Já no que diz respeito ao instrumento da coleta de dados, pôde-se observar que as pesquisas utilizaram entrevistas com aplicação de questionários semiestruturados para obtenção dos dados da pesquisa. Enquanto os objetivos das pesquisas analisadas, todas tinham a pretensão de realizar o levantamento etnobotânico das principais plantas citadas pela população para o tratamento oncológico. Quanto ao gênero, o sexo feminino foi predominante.

Casarin, Heck e Schwartz (2005) em seu estudo, relatam que a frequência do uso ser predominante entre os pacientes do sexo feminino comprova o maior envolvimento da mulher na busca pelo processo de cura, tanto na medicina dita alopática quanto nas práticas alternativas. No que tange à faixa etária das pesquisas analisadas, pôde-se notar que houve a prevalência do uso entre os pacientes com idade superior a 59 anos. Esse dado é análogo com a estatística do IBGE (2008), demonstrando maior incidência desta patologia em idosos.

Para Jaconodino, Amestoy, Thofehr (2008), a busca por produtos naturais está presente em pacientes oncológicos, devido ao método alopático que desencadeia efeitos adversos, como a queda dos cabelos, náuseas e vômitos, entre outros. Isso acaba incentivando o uso de outras medidas terapêuticas a fim de auxiliar à terapêutica convencional.

Porém, muitos fatores têm contribuído para o uso indiscriminado, entre eles, o difícil acesso da população à assistência médica e farmacêutica, o custo dos medicamentos industrializados, bem como a falsa ideia de que as plantas medicinais comercializadas são seguras, já que são de fonte natural não provocam malefícios para a saúde (VEIGA JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

No entanto, tal crença se torna preocupante, já que alguns estudos como o de Oliveira e Gonçalves (2006) advogam do potencial de toxicidade para várias espécies, antes usadas sem restrições e de forma indiscriminada. Segundo Silveira e colaboradores (2008), este mito muitas vezes é estimulado pela publicidade que não faz referência aos possíveis riscos da utilização de plantas medicinais. Diante deste contexto, Tascilar e colaboradores (2006), afirmam que esses fatores contribuem para consequências importantes, se tratando de medicamentos antineoplásicos, os quais apresentam um baixo índice terapêutico.

De acordo com os artigos, foi detectado que 85,7% dos estudos selecionados ressaltaram a prevalência do uso das práticas alternativas entre os pacientes oncológicos. Dentre as terapias integrativas e complementares citadas pelos participantes, encontram-se a

utilização das plantas medicinais. No estudo realizado por Juanbeltz e colaboradores (2017) verificou cerca de 89% dos pacientes afirmaram fazer uso de algum tipo de planta medicinal associadas a terapia anticâncer, buscando a cura para o tratamento ou contribuindo para tal. Este dado é condizente com estimativas nacionais que apontam cerca de 80% da população brasileira consomem plantas medicinais e/ou produtos à base de plantas. (RODRIGUES; SIMONI, 2010).

Ao observar-se os dados expostos na tabela 07, sobre as plantas mais citadas para o tratamento dos sintomas colaterais, principalmente como formas adjuvante destacam-se: Alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) para o alívio do mal estar após as sessões de quimioterapia, Barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman* Mart.) na cicatrização de feridas e a camomila (*Matricaria chamomilla* L.) para aliviar as queimaduras provenientes da radioterapia (OLIVEIRA; MACHADO; RODRIGUES, 2014). O Boldo (*Pneus boldus*) para enjoos e problemas de digestão, Erva-doce (*Pimpinella anisun*) e Erva-cidreira (*Melissa officinalis*) para tratar a ansiedade (CRUZ; BARROS; HOEHNE, 2009).

No combate as complicações da patologia, levantaram 7 espécies que acreditavam possuir eficácia ou contribuir para tal, e as que mais se sobressaíram foram o Noni (*Morinda citrifolia*), Babosa (*Aloe Vera*), Graviola (*Annona muricata*). A graviola e a babosa também figuram plantas medicinais utilizadas pela população atendidas no centro de pesquisas oncológicas no município de Florianópolis-SC, realizado por Vieira (2008) onde foram citados pelos entrevistados como antitumoral.

De modo geral, as terapias integrativas relatadas nos estudos, propiciaram aos pacientes oncológicos maior bem-estar, melhorando os sintomas com o uso de práticas alternativas e complementares. Os resultados observados estão em concordância com a pesquisa de Araújo e colaboradores (2007) que também apontam ter obtido melhora efetiva dos sintomas.

Em comum acordo com os estudos, de Oliveira, Machado e Rodrigues (2014) e o de Molin, Cavinatto e Colet (2015), relatam que a maioria dos participantes das pesquisas afirmaram que o uso foi baseado no conhecimento popular das plantas, principalmente por familiares, amigos ou vizinhos, bem como a maior parte dos pacientes não informavam esta prática para o médico, sendo relatado, que os médicos não perguntam no momento da consulta, justificando que este profissional nunca questiona sobre esta prática, ou alguns acreditam que o médico possa ser contra o uso.

No entanto, segundo Cheng e colaboradores (2010), o nível de desconhecimento dos médicos e farmacêuticos mostram ser preocupante, já que deveriam estar cientes dos

riscos e benefícios potenciais que podem surgir do uso destas duas práticas do tratamento. Contudo, essa comunicação deveria ser clara, permitindo ao profissional farmacêutico direcionar e orientar sobre as indicações, salientar os efeitos adversos, bem como os riscos que possam surgir com o uso concomitante de tratamentos alternativos.

No estudo desenvolvido por Molin, Cavinatto e Colet (2015), verificou-se que a utilização inadequada pelos entrevistados pode estar relacionada a falta de orientação e acompanhamento profissional, podendo gerar riscos à saúde dos usuários, sendo este mais grave em pacientes oncológicos submetido a quimioterapia que são pacientes suscetíveis, para os quais um uso inadequado pode prejudicar o tratamento. Esse resultado é condizente ao que foi apresentado pelo estudo de Caetano e colaboradores (2015), que também apontam a falta de orientações específicas sobre as mesmas. Sendo assim, isso comprova a falta de orientação dos pacientes sobre o perigo de reações adversas e interações medicamentosas.

Elias e Alves (2002) relatam em sua pesquisa, uma apreensão quanto as razões para o seu uso, a saber: carência de comprovação científica, falta de regulamentação, propaganda exacerbada nos meios de comunicação e os efeitos adversos possíveis e a qualificação dos profissionais. Assim, Oliveira, Machado e Rodrigues (2014) recomendam investimentos em pesquisas direcionadas ao uso seguro de plantas medicinais. Para isto, se faz necessário que os profissionais de saúde estejam preparados para fornecer orientações adequada ao paciente e que haja um cuidado por parte dos pesquisadores e da mídia, científica ou não, na divulgação das informações geradas.

Diante deste contexto, as plantas medicinais e/ou fitoterápicos, apesar de serem de origem natural, podem inibir ou induzir os efeitos do tratamento convencional (SILVA, 2013). No entanto, para subsidiar nas discussões sobre interações medicamentosas, tornou-se necessário utilizar três artigos de levantamento bibliográfico, e somente um artigo foi estudo in vitro, uma vez que o fenômeno discutido nessa revisão integrativa apontou para assuntos que careciam de informações. A seguir, foram dispostos os dados dos quatro artigos para o aprofundamento e sanar os pontos levantados pela pesquisa.

**Tabela 8-** Artigos utilizados para captação dos dados referentes as interações medicamentosas.

<b>Nº</b>	<b>Ano</b>	<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Possíveis efeitos</b>	<b>Referências</b>
1	2008	Alexandre, Bagatine e Simões	Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos a base de ginkgo ou	Efeito semelhante aos hormônios estrogênico	Palmer, Montgomery, Monteiro, 1978; Punnonen, Lukola 1980; Greenspan,

			ginseng		1983; Micromedex, 2006
2	2008	Alexandre; Bagatine e Simões	Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho	Redução na expressão da isoenzimas	Donovan <i>et al.</i> ,2004; Foster <i>et al.</i> , 2004
3	2008	Fukumasu <i>et al.</i>	Fitoterápicos e interações medicamentosas na terapia do câncer	Inibição ou Indução	Edwards, Bellevue, Woster, 1996; Gurley, <i>et al.</i> 2005; Mannel, 2004
4	2014	Gao <i>et al.</i>	Evaluation of genipin on human cytochrome P450 isoenzymes and P- glycoprotein in vitro	Inibição	Gao <i>et al.</i>

---

**Fonte:** Tabela construída pela autora (2020).

Analisando os dados expostos na tabela 8, pode-se verificar que houve a prevalência dos estudos no ano de 2008, com exceção ao ano de 2014 que obteve somente uma pesquisa. Já no que diz respeito ao risco da ingestão concomitante de plantas medicinais é significativo, uma vez que, podem ser fortes inibidoras ou indutoras das enzimas do complexo do citocromo p450 (FUKUMASU *et al.*, 2008).

Conforme dito anteriormente, as alterações relacionadas à farmacocinética dos antineoplásicos podem ocorrer por indução ou inibição de fase I ou fase II. Em humanos, as principais enzimas relacionadas a biotransformação de xenobióticos pertencem as famílias 1,2 e 3, sendo as CYP1A2E, CYP2D6, CYP2D9 e CYP3A4, responsáveis por metabolizar a grande maioria dos fármacos. Entretanto, a enzima CYP3A4 possui uma maior prevalência (FUKUMASU *et al.*, 2008).

O exemplo clássico é o Genipin, um conhecido inibidor da enzima do complexo do citocromo P450, afetando a CYP3A4. Desta maneira, este recurso natural promove maior biodisponibilidade de diversas substâncias, incluindo-se os vários quimioterápicos

antineoplásicos de ação direta, que podem então ter seus efeitos aumentados, como por exemplo, pode-se citar o Erlotinibe, que é metabolizado principalmente pela isoformas CYP3A4 (GAO, *et al.*, 2014).

Alexandre, Bagatini e Simões (2008), relatam em estudo, a ocorrência das interações quanto ao uso de Valeriana e Alho. Verificou-se que tais plantas podem alterar os perfis farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos de diversos fármacos, podendo provocar consequências graves no paciente. Em relação a farmacocinética destas substâncias, se identificou uma alteração da biodisponibilidade dos fármacos metabolizados pelo sistema do complexo P450, alterando a expressão das isoformas CYP3A4, CYP2C9 e CYP2E1. Assim, de acordo com os autores citados, teoricamente, em doses excessivas de Valeriana e Alho, podem afetar a biodisponibilidade de fármacos dependentes das isoformas CYP3A4, como ciclofosfamida.

Alexandre, Bagatini e Simões (2008) analisaram também as interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. Verificou-se que o ginkgo pode interferir com fármacos metabolizados pelo sistema P450, alterando as isoformas CYP3A4. Esse dado é condizente a pesquisa realizada por Fukumasu e colaboradores (2008) que relatam o efeito inibitório destas espécies sobre esta enzima. Enquanto o ginseng, também pode provocar interações. Alguns relatos de estudos demonstram que este recurso natural possui atividade semelhante aos hormônios estrogênio. Devido a esse possível efeito estrogênico, deve-se evitar o uso de medicamentos à base de ginseng em pacientes com câncer de mama. (PALMER; MONTGOMERY, MONTEIRO, 1978; PUNNONEN; LUKOLA, 1980; GREENSPAN, 1983).

Em um levantamento bibliográfico realizado por Fukumasu e colaboradores (2008), foram descritos alguns exemplos de plantas com efeitos inibitórios ou indutórios. Exemplos citados por estes autores incluem o Suco de Toranja, um inibidor da enzima do complexo do citocromo P450, e a Erva de São João que possui um efeito indutor. Porém, tais interações fornecem poucas informações sobre suas possíveis interações medicamentosas. No entanto, esse fato demonstra a necessidade de executar estudos com seres humanos que apresentam alterações nos perfis de eficácia e segurança dos mesmos, verificando os efeitos potenciais de interação medicamentosa.

Em síntese e com base nos estudos levantados, Alexandre, Bagatini, Simões (2008) advogam que a utilização das plantas medicinais e/ou medicamentos fitoterápicos é um fenômeno universal e têm aumentado nos últimos anos. Muitos fatores contribuem para esse crescimento, entre eles, o alto custo dos medicamentos industrializados, o difícil acesso da

população à assistência médica, bem como a tendência ao uso de origem natural (VEIGA JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

Assim, como as plantas e os fitoterápicos são caracterizados como misturas complexas de componentes químicos, eles podem apresentar diversos mecanismos de ação. Por este fato, quando administrados concomitantemente com fármacos podem provocar intoxicações devido as interações medicamentosas. Haja vista que, a grande maioria dos medicamentos apresentam baixo índice terapêutico. Desta maneira, é importante salientar que o consumo deve ser acompanhado por profissional farmacêutico, através de orientações sobre o uso racional, evitando a automedicação, e a interrupção do tratamento. Oferecida por uma atenção farmacêutica e contribuindo para a promoção da saúde (ALEXANDRE; BAGATINI; SIMÕES, 2008; FUKUMASU, *et al.*, 2008; MOLIN; CAVINATTO; COLET, 2014).

## 5 CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que os pacientes oncológicos buscam as plantas medicinais como forma complementar de tratamento, aliado à cura ou contribuir para tal. Com base na tabulação dos dados e discussão dos resultados pode-se inferir que a faixa etária predominante foram os pacientes superiores aos 60 anos de idade e o gênero da população usuária foi o sexo feminino. As principais plantas medicinais citadas com finalidade paliativa foram a erva-cidreira, erva-doce, camomila, e a espinheira-santa. Enquanto que, para tentar combater as complicações da patologia, as que mais se sobressaíram foram o Noni, Babosa, Graviola.

É importante destacar que os fitoterápicos são medicamentos que influenciam no metabolismo de muitos outros medicamentos, podendo causar interações quando administrados concomitantemente. Neste estudo, constatou-se que as plantas como Valeriana, Alho, Suco de Toranja, Ginkgo, Ginseng e a Erva de São João alteram a biodisponibilidade dos fármacos dependentes das isoformas CYP3A4, como Erlotinibe, Ciclofosfomida, Paclitaxel e Docetaxel.

As principais consequências dessas interações são modificações nos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos, com a potencial alteração nos perfis de eficácia e segurança dos mesmos. Tais interações podem contribuir para o desenvolvimento de reações adversas e outras consequências graves aos pacientes. Desta forma, é de extrema importância o reconhecimento dessas interações medicamentosas, por parte dos profissionais de saúde, com a finalidade de evitar danos na saúde do paciente e obter maiores informações para conscientização do uso racional das plantas medicinais.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, M.C.; SILVA, P. H.; OLIVEIRA, Y.R. **Vegetais cultivados em quintais rurais piauienses com indicação anticâncer: uma busca pelo conhecimento tradicional.** *Ciência e Natura*. v. 39, n. 1, p. 22-32, 2017.
- ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C. M. O. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 3, p. 455-463, 2008.
- ALMEIDA, V. L. D. et al., **Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-celular Específicos e Ciclo-celular Não Específicos que interagem com o DNA: uma introdução.** *Quim. Nova*, Belo Horizonte, v. 28, n. 1, p. 118-129, set. 2005.Ç
- ALSANAD, S.M; WILLIAMSON, E.M; HOWARD, R.L. **Câncer Patients at Risk of Herb/Food Supplement-Drug Interactions: A Systematic Reviem.** *Phytotherapy Research*. v. 28, p.1749- 1755, 2014.
- ANDRADE, L.N. et al., **Uso de plantas medicinais e fitoterápicos por pacientes submetidos a tratamento Antineoplásicos no serviço de saúde privado no estado de Sergipe-Brasil.** *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT*, v. 5, n. 1, p. 163, 2018.
- ARAÚJO, E. C. 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*, Londrina, v.8, n.2, p.44-52, jun.2007.
- ARAÚJO L.L.N. **Características morfofisiológicas, produção e composição de óleo essencial em folhas de *Tetradenia riparia* (Hochst) C\odd- Lamiaceae cultivada em diferentes níveis de sombreamento.** [Dissertação]. Goiás: Universidade Federal de Goiás.2014.
- ARCANJO, G. D. B.; BATISTA, A. M. **Caracterização do uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos utilizados por pacientes com câncer atendidos pelo Sistema Único de Saúde no município de Aracaju SE.** 2017.
- BELON, A.P. **Evolução e diferenciais sócio-demográficos da mortalidade por câncer de colo de útero, mama feminina e próstata entre idosos no Estado de São Paulo de 1980 a 2000.** Dissertação (Mestrado em Demografia) – Universidade de São Paulo. 2006.
- BERTINO, J. R; SALMON, S.E. Princípios de terapia do câncer. In: BENNETT, G. **Tratado de medicina interna.** 21 ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, p. 1178-1194, 2001.
- BEN-ARYE, E. *et al.*, Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of Middle Eastern oncology health care professionals. *Cancer*. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n°267, de 22 de setembro de 2005. **Regulamento Técnico de Espécies Vegetais para o Preparo de Chás.** Diário Oficial da União. Brasília, DF, 23 de ago, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº219, de 22 de dezembro de 2006. **Aprova a inclusão do uso de espécies vegetais e parte(s) de espécies vegetais para o preparo de chás.** 26 de dez, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº277, de 22 de setembro de 2005. **Regulamento Técnico para Café, Cevada Chá, Erva-Mate e produtos solúveis.** Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 de ago, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 211, de 14 de julho de 2005; e RDC nº 342 de 13 de dezembro de 2005. **Regulamento técnico para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências.** Diário Oficial da União. Brasília, DF, 23 de ago, 2005.

BRASIL, Constituição Federal. **Dispõe sobre as atribuições do farmacêutico no âmbito das plantas medicinais e fitoterápicos e dá outras providências.** Resolução nº 477 de 28 de maio de 2008.

BRASIL. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. **Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos.** Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, Seção 1, p. 2. 23 jun. 2006.

BRASIL. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS. Secretaria de Atenção à Saúde.** Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Portaria no. 971, de 03 de maio de 2006. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde.** Diário Oficial da União, Brasília, DF, 4 de maio de 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos.** Brasília: MS; 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 26 de 13 de maio de 2014. **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos,** 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 3916 de 30 de outubro de 1998. **Aprova a Política Nacional de Medicamento, cuja íntegra consta do anexo desta Portaria.** 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica, **Práticas Integrativas e Complementares, Plantas Mediciniais e Fitoterapia na Atenção Básica,** 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RDC nº 10, 9 de março de 2010. **Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências** [Resolução na internet] [acesso em 10 abr 2020]. Disponível em: [http://189.28.128.11/dab/docs/legislacao/resolucao10\\_09\\_03\\_10.pdf](http://189.28.128.11/dab/docs/legislacao/resolucao10_09_03_10.pdf). Acesso em 11 de mai. de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 48 de 16 de março de 2004. **Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.** 2004.

BACHMANN, K.A. **Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas: apresentando um guia completo dos substratos, inductores e inibidores das enzimas do Citocromo P450.** Manole, 2006.

BITE, J. A.; SILVA, D.R; M. **O uso racional de Plantas medicinais e Fitoterápicos.** 2017.

BONASSA, E. M. A.; GATO, M. I.R. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. In: **Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos.** p. 644-644,2012.

CAETANO, N. L. B. et al. Plantas medicinais utilizadas pela população do município de Lagarto-SE, Brasil–ênfase em pacientes oncológicos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 4, p. 748-756, 2015.

CAETANO, N. L.B. et al. **Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por pacientes em tratamento antineoplásico: possíveis interações.** 2016.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**,v. 33, n. 2, p. 179-189, 2000.

CHEVALLIER, A. **O grande livro das plantas medicinais: História e tradição, propriedades, usos e tratamentos caseiros.** Publifolha, 2017.

CHENG, C et al. Evidence- Based Management of Herb-Drug Interaction in Cancer Chemotherapy. **Explore**, v.6, p.324-329,2010.

CHO, H.J.; YOON, I.S. - **Pharmacokinetic Interactions of Herbs with Cytochrome P450 and P-glycoprotein.** Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine. 2015.

CAMARGO, F. R. **Promoção da saúde Materno-Infantil: grupo reflexivo sobre o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos na gravidez e lactação.** 2015.

CAMPESATO, V. R.; FACHINNI, L. S. **Uso de plantas medicinais durante a gravidez e risco para malformações congênitas.** 2005. 2005. Tese (Doutorado)–Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. 2005.

CASARIN, S.T; HECK, R.M; SCHARTZ, E. O uso de práticas terapêuticas alternativas, sob a ótica do paciente oncológico e sua família. **Família, Saúde e Desenvolvimento**, v.7, n.1, p.24-31, jan/abr.2005.

CRUZ, C. T.; BARROS, N.F.; HOEHNE, E. L. Evidências sobre o uso de práticas alternativas e complementares no tratamento convencional de neoplasias mamárias. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 55, n. 3, p. 237-246, 2009.

CARVALHO, J. C. T. **Formulário médico-farmacêutico de fitoterapia.** Pharmabooks, 2005.

- CARVALHO, A. C. B. et al. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. **T&C Amazônia**, v. 5, n. 11, p. 26-32, 2007.
- CARVALHO, J.C.T. **Fitoterápicos: anti-inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas**. Tecmed, 2004.
- CUNHA, A.P. **Aspectos Históricos sobre Plantas Medicinais, seus constituintes activos e fitoterapia**. v.17, n.02, 2005. Disponível em [http://www.esalq.usp.br/siesalq/pm/aspectos\\_historicos](http://www.esalq.usp.br/siesalq/pm/aspectos_historicos). Acesso em 28 de abril de 2020.
- DIAZ, L. A. et al. Plant-based Complementary and alternative medicine used by breast cancer patients at the Hospital Universitario San Ignacio in Bogotá, Colombia. **Universitas Scientiarum**, v. 17, n. 3, p. 291-302, 2012.
- DONOVAN, J. L. et al. Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. **Drug metabolism and disposition**, v. 32, n. 12, p. 1333-1336, 2004.
- EDWARDS, D. J.; BELLEVUE, F. H.; WOSTER, P. M. Identification of 6', 7'-dihydroxybergamottin, a cytochrome P450 inhibitor, in grapefruit juice. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 24, n. 12, p. 1287-1290, 1996.
- ELIAS, M. C.; ALVES, E. Medicina não-convencional: prevalência em pacientes oncológicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 523-32, 2002.
- FERRO, D. **Fitoterapia: conceitos clínicos**. São Paulo: Atheneu, 2006.
- FOSTER, B.C, et al., An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 4, p. 176-184., 2004.
- FUKUMASU, H. et al. Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 21, n. 2, p. 49-59, 2008.
- GOEY, A.K.L.; BEIJNEN, J.H.; SCHELLENS, J.H.M. - Herb-drug **interactions in oncology**. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. v.95, p. 354–355, 2014.
- GAO, L.N. et al. Avaliação da genipina em isoenzimas do citocromo P450 humano e glicoproteína P in vitro. **Fitoterapia**, v. 98, p.130-136, 2014.
- GANZERA, M.; SCHNEIDER, P.; STUPPNER, H. - **Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents of human cytochrome P450 enzymes**. *Life Science*. v.78, p. 856–861,2006.
- GUENGERICH, F. Peter. Cytochromes P450, drugs, and diseases. **Molecular interventions**, v. 3, n. 4, p. 194, 2003.
- GURLEY, B. J. et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly. **Drugs & aging**, v. 22, n. 6, p. 525-539, 2005.

GAUI, M.F.D. Interações medicamentosas no paciente oncológico. **Onco&**. v. 3, p. 19-23, 2010.

GREENSPAN, E. M. Ginseng and vaginal bleeding. **Jama**, v. 249, n. 15, p. 2018-2018, 1983.

GRIVICICH, I. et al. Irinotecan and oxaliplatin: an overview of the novel chemotherapeutic options for the treatment of advanced colorectal cancer. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 9, p. 1087-1103, 2001.

HAEFELI, W.E.; CARLS, A. - Drug **interactions with phytotherapeutics in oncology**. Expert Opinion Drug Metab. Toxicol. v. 10(3), p. 359–377,2014.

HOEFLER, R.; WANNMACHER, L. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Population Projection of Brazil IBGE: Brazilian population aging is in an accelerated rhythm and will stop increasing in 3<sup>o</sup> years, 2008**. Disponível em: < [https://www.ibge.gov.br/en/home-eng.html?id\\_noticia=1272](https://www.ibge.gov.br/en/home-eng.html?id_noticia=1272)> Acesso em: 05 de maio de 2020.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Coordenação de prevenção e vigilância de câncer. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2019.

JUANBELTZ, R. et al. Complementary medicine use in cancer patients receiving intravenous antineoplastic treatment Uso de medicina complementar em pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico intravenoso. **HOSPITALARIA**, 2017.

JACONODINO, C. B.; AMESTOY, S. C.; THOFEHRN, M. B. A utilização de terapias alternativas por pacientes em tratamento quimioterápico. **Cogitare Enfermagem**, v. 13, n. 1, 2008.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S.; TREVOR, A. Drugs used in disorders of coagulation. **Basic and clinical pharmacology**, v. 12, p.1088.2003.

KUMMAR, V.; et al. **Pathology Basis of Disease**,7th edn., WB Saunders, China, p.1552, 2004.

LAPA, A.J *et al.*, **Farmacognosia e toxicologia de produtos naturais**. In: SIMÕES.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R (Org.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: Ed. Da UFRGS; Florianópolis: Ed. Da UFSC, P. 247-262, 2004.

MACIEL, M. A. M. et al. **Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares**. Química Nova, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002.

MANNEL, M. Drug interactions with St John's wort. **Drug safety**, v. 27, n. 11, p. 773-797, 2004.

MARQUES L.C; PETROVICK P.R. **Normatização de produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil**. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR, editora. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6 ed. Florianópolis: Editora da UFRGS, Editora da UFSC; 2007.

MICROMEDEX. **Drug-Reax Interactive Drug Interactions: Ginseng 2006**. <http://cdrompro.com.br/micromedex/trial.html>, acesso em: 27 de abril de 2020.

MENDES, K.D.S; SILVEIRA, R.C.C.P; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto e Contexto – Enfermagem**. São Paulo, v.17, n.4, p.758-764, 2008.

Ministério de Saúde. Resolução CNS NO 338, de 06 de maio de 2004. **Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília (DF); Ministério da Saúde; 2004.

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. **Mundo saúde (Impr.)**, p. [287-298], 2015.

MONTEIRO, S.C; BRANDELLI, C. L. C. **Farmacobotânica: Aspectos Teóricos e Aplicação**. Artmed Editora, 2017.

MORAES, L. G.; ALONSO, A. M.; OLIVEIRA- FILHO, E. C. Plantas medicinais no tratamento do câncer: uma breve revisão de literatura. **Universitas: Ciências da Saúde**. v. 9, n. 1, p. 77-99, 2011.

NEVES, M. C. M. **Plantas medicinais: diagnóstico e gestão**. 35. ed. Brasília: IBAMA, 2007.

OMS. **National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines – Report of a WHO global survey**. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2005.

OGA, E. F. et al. 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, 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.

OLIVEIRA, F.Q.; GONÇALVES, L.A. **Conhecimento de toxicidade por usuários de Belo Horizonte, Minas Gerais**. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.3, n.2, p.36-41, 2006.

PALMER B.V, MONTGOMERY, A.C.V, MONTEIRO, J.C.M.P. Ginseng and mastalgia. **British medical jornal**, v. 1, n. 6127, p.1284, 1978.

PEIXOTO, M.I et al., Uso de plantas medicinais para tratar câncer por pacientes de Campina Grande-PB. **Anais CIEH**, v. 2, n. 1, p. 2318-0854, 2015.

PUNNONEN, R. LUKOLA. A. Estrogen-like effect of ginseng. **British medical journal**, v. 281, n. 6248, p. 1110, 1980.

POULOS, T.L. **Cytochrome P450 dynamics in Fity Years of Cytochrome P450 Research**, p.75-94, Tokyo: Springer, 2014.

RANGEL, M.; BRAGANÇA, F.C.R. Representações de gestantes sobre o uso de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai.**, v.11, n. 1, p. 100-9, jan-mar, 2009.

RENDIC S, DI CARLO FJ. **Human cytochorme P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors**. Drug Metab Rev. 29, p.413-580, 1997.

RESOLUÇÃO, Nº. 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012 (BR). **Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. **Diário Oficial da União**, v. 13, 2013.

RIBEIRO, D. A., et al. **Estudo exploratório sobre a formação do profissional farmacêutico na área de plantas medicinais e fitoterápicos em universidades públicas e privadas do Estado do Rio de Janeiro**, 2013.

ROSA, C, DA. CÂMARA, S. G, BÉRIA, J.U. **Representações e intenção de uso da Fitoterapia na atenção básica à saúde**, *Ciência & Saúde Coletiva*, v.16, n.1, p.311-318,2011.

ROSSATO, A. E. et al. **Fitoterapia racional: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos**. *Fitoterapia Racional*, v. 15, 2012.

RODRIGUES, A.G.; SIMONI, C. Plantas medicinais no contexto de políticas públicas. **Informe Agropecuário**, Belo Horizonte, v.31, n.225, p.7-12, 2010.

SÁ, M. V. B. B. et al., **Interações entre agentes antineoplásicos e plantas medicinais**. Tese de Doutorado, 2017.

SALVI, R. M.; HEUSER, E. D. **Interações: medicamentos x fitoterápicos: em busca de uma prescrição racional**. EdiPUCRS, 2008.

SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P.R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. **Farmacognosia: das plantas ao medicamento**. Florianópolis: Editora da UFSC; Porto Alegre, cap. 15, p.372-400, 2007.

SHIMADA, Cristiane S. **Práticas integrativas em oncologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 41-75 p, 2013.

SILVA, T. P. **Plantas medicinais e o profissional de saúde: interações em oncologia**. 2015.

SILVA, C.A.P. **Avaliação da citotoxicidade do extrato de Spilanthes oleracea e seu potencial uso no tratamento do câncer**. [monografia]. Paraíba: Curso de Ciências Biológicas. Faculdade de Educação e Artes. Universidade do Vale do Paraíba, 2012.

SILVA, M.B.; FONSECA, C.A.; RODRIGUES, A.J.L – **Terapia medicamentosa do câncer**. In “III Seminário de Iniciação Científica e I Jornada de Pesquisa e Pós-Graduação da UEG”. v. 3, 2005.

SILVA, A. C. **Uma atualização sobre a influência das Plantas Medicinais em tratamentos de quimioterapia**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia Aplicada). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2013.

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

SILVEIRA, P. F. da. **Perfil de utilização e monitorização de reações adversas a fitoterápicos do programa farmácia viva em uma unidade básica de saúde de Fortaleza**. Tese de Doutorado. 2007.

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

TUROLLA, M.S.R.; NASCIMENTO, E.S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v.42, n.2, p.289-306, abr./jun.2006.

TASCILAR, M. et al., Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. **The oncologist**, v.11, p.732-741,2006.

TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B. CENTA, M. L. **Fototerapia Popular: A Busca Instrumental Enquanto Prática Terapêutica**, v. 15, n. 1, 2006.

TOPLETZ, A.R.; et al. The relative contributions of CYP3A4 and CYP3A5 to the metabolismo of vinorelbine. **Drug Metabolism & Disposition**, v.41, n.9, p.1651-1661, 2013.

VEIGA JUNIOR, V.F; PINTO, A.C; MACIEL, M.A.M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v.28, n.3, p.519-528, 2005.

VANINI, M. et al. Uso de plantas medicinales por pacientes oncológicos y familiares en un centro de radioterapia. **Enfermería global**, v. 10, n. 1, 2011.

VALERIANO, A.C.F.R. et al., O uso da fitoterapia na Medicina por Usuários do SUS, Uma Revisão Sistemática. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, vol.10, n.33, p.219-236, 2017.

VIEIRA, R.C.F. **Estudo do uso de plantas medicinais e/ou produtos à base de plantas medicinais como tratamento complementares, por pacientes atendidos no Centro de Pesquisa Oncológicas – CEPON/SC**. Dissertação (Mestrado em Farmácia). Programa de Pós-graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

WU, L.; et al., Study on the spatial structure of annomuricatin A, a cyclohexapeptide from the seeds of *Annona muricata*. **Journal of Molecular Structure**, v.827, p.145-148, 2007.

WILLINMSON, E.; DRIVER, S.; BASTER, K (2012) - **Interações medicamentosas de stockley: plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos**. Porto Alegre: Artmed (2012).

WONG, A. Os usos inadequados e os efeitos adversos de medicamentos na prática clínica. **Jornal de Pediatria**, v.79, n.5, p.378-80, 2003.

ZARDETO- SABEC, G. et al., Plantas medicinais e fitoterápicos por pacientes submetidos a tratamento antineoplásicos no serviço de saúde privado no estado de Sergipe-Brasil. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde- UNIT**, v.5, n.1, p.163, 2018.