

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 16 (9)

September 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/16920231776>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1776>



Possíveis interações medicamentosas entre varfarina, camomila (*Matricaria chamomilla*) e guaco (*Mikania glomerata*)

Possible drug interactions between warfarin, chamomile (*Matricaria chamomilla*) and guaco (*Mikania glomerata*)

Corresponding author

Vinicius Bednarczuk Oliveira

Centro Universitário Internacional

vinicius.bednarczuk@hotmail.com

Resumo. O presente estudo aborda as interações medicamentosas entre anticoagulantes e plantas medicinais, cuja potencialidade tóxica precisa ser considerada, notadamente devido à biotransformação que ocorre durante o processamento; e o fato de que sua utilização, concomitantemente a determinados fármacos, pode comprometer seriamente a saúde do paciente. O objetivo do estudo compreende aprofundar conhecimentos sobre essas interações medicamentosas com ênfase na combinação Camomila e/ou Guaco com medicamentos anticoagulantes. A metodologia compreendeu uma revisão de literatura, com base em publicações disponibilizadas em repositórios científicos. O resultado do estudo enfatiza a pouca divulgação sobre as reações adversas relacionadas ao uso de chás e medicamentos fitoterápicos combinados com alopáticos, e evidencia a importância de conhecer os farmacodinâmicos das plantas medicinais, como forma de garantir uma terapia medicamentosa eficaz e segura. Espera-se, assim, contribuir para ampliar as discussões sobre o tema, reafirmando a importância que as plantas medicinais têm na sociedade, mas sem perder de vista a segurança necessária à saúde e a vida do paciente.

Palavras-chave: Interação medicamentosa. Fitoterápicos. Anticoagulantes. Cumarina. Varfarina.

Abstract. The present study addresses the drug interactions between anticoagulants and medicinal plants, whose toxic potentiality needs to be considered, notably due to the biotransformation that occurs during processing; and the fact that its use, concomitantly with certain drugs, can seriously compromise the patient's health. The objective of the study is to deepen knowledge about this drug, interactions with emphasis on the combination of Chamomile and / or Guaco with anticoagulant drugs. The methodology comprised a literature review, based on publications made available in scientific repositories. The results of the study emphasize the low disclosure of adverse reactions related to the use of herbal teas and herbal medicines combined with allopathic ones, and highlights the importance of knowing the pharmacodynamics of medicinal plants as a way to guarantee an effective and safe drug therapy. It is hoped, therefore, to contribute to broadening the discussions on the subject, reaffirming the importance that medicinal plants have in society, but without losing sight of the safety necessary for the health and life of the patient.

Keywords: Drug interaction. Phytotherapics. Anticoagulants. Coumarin. Warfarin.

Introdução

O uso das plantas medicinais é uma prática tão antiga quanto a espécie humana, sendo difundida em diferentes civilizações ao longo dos séculos (GASPAR, 2008; RODRIGUES et al., 2014). Assim, se compreende como planta medicinal, toda e qualquer planta que tenha em qualquer de suas partes ou órgãos, substâncias que podem aliviar sintomas e

curar diversas patologias e têm tradição de uso como remédio ou prevenção de enfermidades em uma população ou comunidade, por meio de chás, infusões, macerados, sucos, entre outras formas de utilização (BRASIL, 2004; AMOROZO, 2008; OMS, 2008; SANTOS, 2018). Toda planta medicinal utilizada em medicamentos é um xenobiótico, produto estranho ao organismo humano, e nele introduzido com

finalidades terapêuticas; por isso, deve ser considerada a potencialidade tóxica das plantas devido à biotransformação que ocorre durante as etapas do processamento: coleta, estabilização e secagem, uso da folha íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada, e formas de preparo (SIMÕES et al., 2008).

As plantas medicinais são a base dos fitoterápicos, medicamentos obtidos com o emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cujos efeitos e riscos são comprovados assim, não se considera medicamento fitoterápico aquele que contém substâncias ativas isoladas, bem como sua associação com extratos vegetais (SIMÕES et al., 2008; SANTOS, 2018). Um aspecto importante do medicamento fitoterápico, é que embora considerado seguro, seu uso pode provocar efeitos indesejados, com contraindicações devido aos riscos dele decorrentes (ALEXANDRE et al. 2008).

A interação medicamentosa trata-se da associação de dois ou mais medicamentos fitoterápicos ou alopáticos em qualquer combinação, exigindo cuidado e orientação profissional, uma vez que cada fármaco pode agir de forma independente, sem interferir na ação do outro, ou promover reações adversas, provocando desde o aumento ou a diminuição do efeito terapêutico ou tóxico de um deles ou de ambos (JACOMINI, SILVA, 2014).

Por essa razão, é fundamental conhecer os efeitos das interações entre medicamentos, notadamente aqueles que podem acarretar consequências críticas, como a interferência na coagulação, que ocorre, por exemplo, quando do uso popular, como a Camomila - *Matricaria chamomilla* L e o Guaco - *Mikania glomerulata* Sprengl, têm em sua composição a Cumarina, um anticoagulante potente, com propriedades farmacodinâmicas que, em combinação com medicamentos anticoagulantes à base de Varfarina, podem acarretar sérios riscos à saúde (LORENZI, MATOS, 2008; CIPLAM, 2017, TEIXEIRA SANTOS, 2018).

Outro aspecto relevante é o fato de que os anticoagulantes orais estão entre as drogas com maior número de interações medicamentosas; um fator preocupante, tendo em vista que o uso concomitante de vários medicamentos é uma prática comum em pacientes com problemas cardiovasculares (TELES et al., 2012).

Diante desse contexto, o presente artigo objetivou apontar as características medicinais da Camomila e do Guaco, e as propriedades de interação farmacodinâmica da Cumarina presente nessas plantas com os medicamentos anticoagulantes à base de Varfarina; assim como descrever os principais medicamentos que utilizam a substância Varfarina em sua composição, além de analisar os riscos decorrentes da interação de medicamentos à base de Varfarina com Camomila e/ou Guaco.

Contextualização e análise

A metodologia adotada compreendeu uma pesquisa bibliográfica, a partir de publicações disponibilizados em repositórios científicos como PubMed, MedLine, Lilacs, Bireme e Scielo. Foram selecionados artigos científicos publicados contendo em seu título e/ou corpo do texto, os seguintes descritores: Interação medicamentosa, Plantas medicinais, Fitoterápicos, Camomila, Guaco, Anticoagulantes, Cumarinas e Varfarinas. Os textos passaram por leitura seletiva, e aqueles que atenderam aos critérios da pesquisa foram utilizados na construção do referencial teórico do presente artigo de revisão.

Anticoagulantes, plantas medicinais e o risco das interações

Em estudo sobre a fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise, Franco (2001, p. 229) destaca “[...] complexas interações entre proteases plasmáticas e seus cofatores, que culminam na gênese da enzima trombina, que, por proteólise, converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel”.

Nesse modelo, a coagulação ocorre por meio de ativação proteolítica, sequencial de zimógenos, por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que, então, converte a molécula de fibrinogênio em fibrina. O esquema divide a coagulação em uma via extrínseca (envolvendo componentes do sangue, mas, também, elementos que usualmente não estão presentes no espaço intravascular) e uma via intrínseca (iniciada por componentes presentes no intravascular), que convergem no ponto de ativação do fator X (“via final comum”) (FRANCO, 2001, p. 229-230).

O autor ressalta, ainda, a importância da homeostasia e do papel das reações hemostáticas em doenças hemorrágicas e trombóticas e apresenta o esquema de cascata da coagulação – proposto por Macfarlane e Davie & Ratnoff, em 1964, onde se observa distintamente as duas vias de coagulação oral: CAPM (cininogênio de alto peso molecular) e PK (pré-caliceína) (FRANCO, 2001).

Outra hipótese defende que outros mecanismos hemostáticos, fisiologicamente relevantes, estejam associados com três complexos enzimáticos pro-coagulantes: serinoproteases dependentes de vitamina K (fatores II, VII, IX e X) associadas a cofatores (V e VIII), localizados em uma superfície de membrana contendo fosfolípideos (JENNIS, MANN, 1998; COLAMNN et al., 2001).

Franco (2001) explica que as reações bioquímicas da coagulação do sangue devem ser reguladas, de modo a evitar ativação excessiva do sistema, formação inadequada de fibrina e oclusão vascular. A resposta para eventos dessa natureza é a

hemostasia, processo que, como explica Santana (2006), “[...] permite a circulação do sangue em seu estado fluído, resultante do equilíbrio entre pró-coagulantes e anticoagulantes, envolvendo vasos, plaquetas, proteínas de coagulação, da fibrinólise e anticoagulantes naturais”. Nessa mesma linha de pensamento, Borlina et al. (2009) observam que a coagulação do sangue, embora faça parte do mecanismo hemostático, consiste na formação de uma massa sólida composta por uma rede de fibrina na qual estão aderidos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas e, quando ocorre no interior de um vaso, recebe o nome de trombose, desencadeando quadros de tromboembolismo venoso, oclusão arterial aguda e valvulopatias com posterior colocação de prótese valvar e fibrilação atrial, condições que recebem indicações de uso de anticoagulantes.

Até o início deste século, a hemostasia, terapêutica mais utilizada no tratamento das patologias tromboembólicas, se baseava no uso de heparina, em suas formas não fracionada ou de baixo peso molecular, e de antagonistas da vitamina K, principalmente o Acenocumarol, comercializado como Sintrom®; e a Varfarina, que pode ser encontrada pelos nomes comerciais de Coumadin®, Marevan® ou Varfine® (JACOMINI, SILVA, 2014). Atualmente novos grupos de anticoagulantes orais vêm sendo utilizados, como os inibidores do fator Xa: a Rivaroxabana, comercializada como Xarelto®; o Apixabana, disponível no comércio como Eliquis®; a Edoxabana, produzida por diferentes laboratórios como Edoxaban®, Lixiana®; e os inibidores diretos da trombina, como a Dabigatrana, vendida com o nome de Pradaxa®. Essa nova classe de anticoagulantes apresenta baixo risco de sangramentos e interação mínima com outros fármacos (EGGRES, ARAUJO, 2015; FERNANDES, 2016).

Contudo, os medicamentos à base de Varfarina são de uso bastante comum por pacientes que já apresentaram alguma forma de trombose,

posto que atuam eficazmente na prevenção do aparecimento de novos trombos nos vasos sanguíneos (EGGRES, ARAUJO, 2015; FERNANDES, 2016). E, embora essa classe de anticoagulantes seja recomendada para diferentes doenças, as interações com outros fármacos, com álcool, com alguns alimentos e mesmo com medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais, são um fator de risco à saúde do paciente, exigindo observância às recomendações de uso (SILVEIRA, 2002; BORLINA et al., 2009; CRFRGS, 2017).

As plantas medicinais são usadas para tratar diversas enfermidades, mas, assim como promovem alívio, podem causar reações indesejadas, como intoxicações, edemas (inchaços) e até a morte, como qualquer outro medicamento usado sem a devida cautela (ANVISA, 2018).

Os efeitos farmacodinâmicos da Cumarina e da Varfarina - seu anticolagulante mais potente

A interação medicamentosa de determinados fármacos com fitoterápicos ou plantas medicinais oferece um risco real à saúde, pois pode potencializar a farmacodinâmica, interferir na absorção, ação ou eliminação de outro medicamento (BOLINA et al., 2009; CIPLAM, 2017; CRFRS, 2017); como se observa no caso das Cumarinas - lactonas do ácido o-hidroxi-cinâmico presentes nos vegetais como cereja, maracujá, morango, folhas do agrião, canela, Camomila e Guaco, dentre outras. Essas substâncias estimulam as enzimas anticâncer; apresentam atividade antibiótica, broncodilatadora, fungicida, espasmolítica, vasodilatadora, antitrombótica, além de auxiliarem na coagulação sanguínea (BRAGA, 2011; AMARAL, 2009).

No caso da Camomila e do Guaco, as propriedades de interação farmacodinâmica de Cumarinas (Quadro 1), presentes nessas plantas, potencializam a ação de medicamentos alopáticos anticoagulantes à base de Varfarina (BOLINA et al., 2009; CIPLAM, 2017; CRFRS, 2017).

Quadro 1 - Interações da varfarina com camomila/guaco

Interações da varfarina	Camomila	Guaco
<p>As interações podem ser divididas em efeitos Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos</p> <p>Interações que modificam a farmacocinética da varfarina incluem: alterações na absorção, que diminui o efeito anticoagulante;</p> <p>Interações que modificam a farmacodinâmica da varfarina incluem sinergismo (comprometimento da hemostasia e síntese diminuída de fatores da coagulação, conforme observada nas doenças hepáticas), antagonismo competitivo (vitamina K) e alteração da alça de controle fisiológico da vitamina K (resistência hereditária aos anticoagulantes orais).</p>	<p>A camomila pode estar ligada com sinergismo de efeito quando associada a anticoagulantes dependentes da vitamina K1, pois pode inibir a CYP3A4, enzima que pertence ao complexo hepático citocromo P4502.</p>	<p>Rico em cumarinas, seu uso prolongado pode provocar acidentes hemorrágicos, pelo antagonismo à vitamina K, lipossolúvel, essencial para a formação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X</p>

Fonte: Czelusniak et al. (2012); Teles et al. (2012); CRF-RS (2017).

Existe um risco implícito no consumo indireto de Cumarina, combinado com medicamentos

anticoagulantes, administrados como profilática e para tratamento de fenômenos tromboembólicos; e dentre as demais drogas anticoagulantes de uso oral, a mais frequentemente utilizada é a Varfarina – composto 4-hidroxiCumarina, que pode apresentar um risco maior de hemorragia se utilizada concomitantemente a outros medicamentos (TELES et al., 2012; ABREU, 2018; PINHEIRO, 2018; UFMG, 2018).

A Varfarina – ou Warfarina, Marevan, Varfine ou Coumadin - é um potente anticoagulante habitualmente indicado para pacientes com fibrilação atrial/auricular; antecedentes de trombose ou embolia; e/ou aqueles que fazem uso de válvulas cardíacas artificiais (PINHEIRO, 2018). Metabolizada no fígado por meio da hidroxilação e conjugação realizada por enzimas microssomais, a Varfarina é absorvida por completo e chega à circulação sanguínea nas primeiras quatro horas, iniciando o efeito anticoagulante em 24 horas, atuando como um antagonista da vitamina K, inibindo redutases envolvidas na síntese de hidroquinona a partir do epóxido, como a epóxido-redutase; e a inibição da conversão cíclica da vitamina K induz a produção e a secreção hepática de proteínas descarboxiladas ou parcialmente carboxiladas, que apresentam 10 a 40% da atividade biológica normal (TELES et al., 2012).

Camomila: propriedades medicinais e riscos relacionados ao uso

A Camomila *Matricaria chamomilla* L, pertencente à família Asteraceae, dotada de flores brancas, semelhantes a uma pequena margarida, é uma planta herbácea anual, que no Brasil vem sendo amplamente cultivada na Região Sul do país, devido às exigências climáticas de sua espécie. Apresenta talo ereto, sólido, medindo entre 30 e 60 cm de altura, com ramos compridos e delgados; folhas numerosas e alternadas (CIPLAM, 2017).

Planta medicinal amplamente utilizada como calmante natural e no tratamento de ansiedade insônia, má digestão e diversos problemas estomacais; resfriados, inflamações nasais e sinusites (COSTA, DONI, 2008; KAVANDI et al., 2011), a Camomila é reconhecida também por sua ação antinevrálgica, no combate a urticárias e inflamações de garganta (GASPAR, 2008); e por sua capacidade de interferir no mecanismo de que o corpo processa determinadas drogas provavelmente através do sistema enzimático hepático citocromo P450 e por potencializar os anticoagulantes (LORENZI, MATOS, 2008; CIPLAM, 2017).

O Conselho Regional de Farmácia do Rio Grande do Sul – CRFRS ressalta que devido aos aspectos farmacodinâmicos da Cumarina, a utilização da Camomila pode apresentar um risco a pessoas com problemas cardíacos/circulatórios, notadamente porque a planta pode estar ligada com sinergismo de efeito quando associada a anticoagulantes

dependentes da vitamina K1, pois pode inibir a CYP3A4, enzima que pertence ao complexo hepático citocromo P450. A Varfarina é o principal anticoagulante que interage com a Camomila, uma vez que um dos componentes da Camomila, a Cumarina, reage de forma sinérgica com aquele fármaco, resultando em anticoagulação supratrapêutica (CRFRS, 2017).

Guaco: propriedades medicinais e riscos relacionados ao uso

O Guaco é uma planta do tipo subarbusto silvestre, escandente, de folhagem densa e perene, que apresenta caule cilíndrico e ramificado. A coloração do caule muda de acordo com a idade da planta, que quando jovem, apresenta coloração verde-claro, arroxeadada e cinza escura nas partes suberificada; e estando seco, apresenta fratura fibrosa e aspecto estriado no sentido longitudinal. As folhas são pecioladas, cordiforme-deltoides, ovallanceoladas, tri ou pentanervadas e agudas no ápice. As flores são esbranquiçadas, carnosas, com inflorescência panícula tirsoide. O ramo pode alcançar até 30 cm de comprimento, apresentando uma junção de capítulos em glomérulos. A planta nasce e cresce espontaneamente nas margens de rios, especialmente onde há mata primária, capoeiras, orla de matas, terrenos de aluvião, várzeas sujeitas a inundações, mas adapta-se facilmente ao cultivo doméstico (CZELUSNIAK et al., 2012).

Trata-se de uma planta indicações/ações terapêuticas na cultura popular desde há séculos, devido às propriedades medicinais das folhas, que incluem ação tônica, depurativa, promove a broncodilatação e o relaxamento da musculatura lisa respiratória, além de apresentar ação anti-inflamatória, antialérgica e antimicrobiana, além de estimulante do apetite e antigripal (LORENZI, MATOS, 2008; MOURA et al., 2008; TEIXEIRA, SANTOS, 2018).

Principais compostos presentes na camomila e no guaco

Os estudos de Gaspar (2008); Lorenzi, Matos (2008); Kavandi et al. (2011); CIPLAM (2017); CRFRS (2017) descrevem os compostos presentes na Camomila, destacando que a Camomila tem mucilagens em sua composição, rica em polissacarídeos, que devido às suas propriedades expectorante e antitussígena, se mostra eficaz no tratamento de inflamação das vias respiratórias; assim como em irritações do trato digestivo e inflamação intestinal.

Quanto ao Guaco, por se tratar de uma planta que - assim como a Camomila - contém Cumarina (ANVISA, 2008), há risco de interação sinérgica com a Varfarina, e aumento de sangramento em pacientes com níveis supratrapêuticos de anticoagulação, por isso, seu

uso não é recomendado para pacientes com histórico de doença cardiovascular (CRFRS, 2017).

Quadro 2 – Principais compostos presentes na camomila e no guaco

Compostos	Camomila	Guaco
Óleo essencial	Entre 0,3 – 1,5%, composto de sesquiterpenos etílico como o alfa bisabolol (45%), principais componentes bioquímicos de ação terapêutica das plantas aromáticas e medicinais	Limoneno, elemeno, copaeno, humeleno, elemol, biciclogermacreno, espatulenol
Flavonoides	Apigenina - compostos naturais que apresentam estruturas fenólicas variáveis, que tem capacidade anticancerígena e antioxidante	Flavonóis - ênfase nas quercetinas, com grande potencial anti-inflamatório e antioxidante
Cumarinas	Herniarina e umbeliferona - heterosídeos constituídos de diversas propriedades, como os furano-derivados, que atuam sobre o vitiligo, e o dicumarol, que é anticoagulante	Lactonas do ácido o-hidroxi-cinâmico (na ordem de 0,30 ± 0,01%)

Fonte: Adaptado de CIPLAM (2017); CRFRS (2017); Kavandi et al. (2011); ANVISA (2008); Gaspar (2008); Lorenzi, Matos (2008).

Pesquisas realizadas por Tsai et al. (2012); Amaral (2009) demonstram que extratos secos da planta podem interagir, sinergicamente “*in vitro*”, com alguns antibióticos como tetraciclina, cloranfenicol, gentamicina, vancomicina e penicilina; além disso, os marcadores de Cumarina apresentam índices de: 0,525 – 4,89 mg/ dose diária (BRASIL, 2004), o que leva os medicamentos à base de Guaco a uma moderada interação com anticoagulantes, com risco de sangramento nas coagulopatias e dengue.

Estudos clínicos realizados por Czelusniak et al. (2012), Chaves et al. (2010); e Freitas (2006), considerando a Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco, mostram que a plantas medicinais que contêm Cumarina têm seu uso desaconselhado para crianças de até um ano de idade, gestantes e idosos, devido aos riscos de acidentes hemorrágicos, pelo antagonismo à vitamina K.

A crença na "naturalidade inócua" dos fitoterápicos e plantas medicinais não é facilmente contradita, pois as evidências científicas de ocorrência de intoxicações e efeitos colaterais relacionados com o uso de plantas medicinais consistem em informações que dificilmente chegam ao alcance dos usuários atendidos nos serviços de saúde pública caracterizado como indivíduos de baixa escolaridade e acervo cultural. [...] Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) 65 a 80% da população mundial, especialmente em países em desenvolvimento, ainda confiam nos produtos a base de plantas medicinais no tratamento de suas doenças, ou utiliza a medicina tradicional (ou alternativa, não convencional, não ortodoxa ou medicina complementar) na atenção primária à saúde. [...] Esses produtos são utilizados para várias finalidades, sob diversas combinações (com

medicamentos alopáticos, homeopáticos, entre outros), baseados em evidências históricas ou pessoais, onde geralmente não são atribuídos eventos adversos (SILVEIRA et al., 2008, p. 2-3).

Os estudos de Silveira et al. (2008) mostram, ainda, que o número de suspeitas de reações adversas relacionadas ao uso de plantas medicinais informadas à Organização Mundial de Saúde (OMS) está na ordem de 3.500 casos/ano, somente nos Estados Unidos. No Reino Unido, há uma incidência de evento adverso atribuído a fitoterápicos em torno de 7%; em Taiwan e Hong Kong a admissão hospitalar ocasionada pelo uso de plantas medicinais varia entre 0,2 a 0,5%.

Não foram encontrados dados epidemiológicos do Brasil sobre reações adversas e interações medicamentosas relacionadas ao uso de plantas medicinais, aspecto analisado por Leal (2015) em revisão sobre Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil, onde o autor ressalta:

[...] embora tenha conseguido estabelecer um sistema de farmacovigilância condizente com o preconizado pela OMS, o Brasil apresenta uma grande dificuldade na obtenção e divulgação dos dados referentes a interações entre medicamentos e plantas medicinais ou fitoterápicos, o que gera preocupações quanto aos riscos destas associações (LEAL, 2015, p. 6).

Na visão de Leal (2015), os problemas relacionados às reações adversas e interações medicamentosas justificam-se pela crença na natureza inócua das plantas medicinais e fitoterápicos e a automedicação.

Considerações finais

A utilização de plantas medicinais é uma prática que remota à antiguidade, mas, atualmente, o uso de produtos naturais vem sendo estimulado de forma pouco criteriosa, o que pode oferecer danos à saúde, uma vez que reações adversas são pouco divulgadas, como por exemplo se observa no uso combinado com medicamentos alopáticos, que eleva o risco de intoxicações ou a potencialização dos efeitos específicos de determinados fármacos.

Por isso, o uso do chá medicinal deve ser observado com cautela, pois substâncias como a cumarina, presente em plantas comuns como a Camomila e o Guaco, podem interagir com a varfarina, fármaco anticoagulante utilizado na prevenção ou tratamento de trombose aguda de veias profundas ou de embolia pulmonar. A farmacodinâmica da varfarina, notadamente no antagonismo competitivo (vitamina K), pode sofrer alterações e potencializar os efeitos anticoagulantes do medicamento, provocando hemorragias.

O estudo evidenciou a necessidade de informações e educação farmacêutica para o uso racional e seguro da varfarina concomitantemente com plantas medicinais e fitoterápicos, em especial a Camomila e o Guaco.

Referências

ABREU, M. O que são remédios anticoagulantes e para que servem. 2018. Disponível em <https://www.tuasaude.com/anticoagulantes/>. Acesso em 22.Set.2018.

ALEXANDRE, RF; BAGATINI, F; SIMÕES, CMO. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. Rev. Bras Farmacogn, v. 18, n. 1, p. 117-26, 2008.

AMARAL, MPH. Determinação do teor de Cumarina no xarope de Guaco armazenado em diferentes temperaturas. Revista Brasileira de Farmacognosia. vol. 19, 2009.

AMOROZO, MCM. Uso e diversidade de plantas medicinais em Santo Antônio do Leverger, MT, Brasil. Acta Bot. Bras. Volume. 16, número 2, p.189-203, 2008.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/fitoterapicos> Acesso em 16.Abr.2018.

BOLINA, RC; GARCIA, E. E.; DUARTE, M. G. R. Estudo comparativo da composição química das espécies vegetais Mikania glomerata Sprengel e

Mikania laevigata Schultz Bip. ex Baker. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 19, p. 294-298, 2009.

BORLINA, LP; CAVALCANTI E SILVA, EL; GHISLANDI, C; TIMI, JRR. Conhecimento sobre anticoagulantes orais e seu manejo por médicos de pronto atendimento. Trabalho apresentado no Congresso Panamericano de Cirurgia Vascular, Rio de Janeiro, RJ, 2008 e na 9ª Jornada Paranaense de Clínica Médica, Curitiba, PR, 2009.

BOUZADA MLM, FABRI RL, NOGUEIRA M, KONNO TUP, DUARTE GG, SCIO E. Antibacterial, cytotoxic and phytochemical screening of some traditional medicinal plants in Brazil. Pharmaceutical Biology.47(1):44-52, 2009.

BRAGA, CM. Histórico da utilização de plantas medicinais. UnB. Brasília, 2011. Disponível em http://bdm.unb.br/bitstream/10483/1856/1/2011_Carla_deMoraisBraga.pdf. Acesso em 17.abr.2018

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União. Resolução nº. 48, 2004.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução. Determina a publicação da Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos. Diário Oficial da União. Resolução nº. 89, 2004.

CHAVES, DSA. et al. Metabólitos secundários de origem vegetal: uma fonte potencial de fármacos antitrombóticos. Química Nova, v.33, n.1, p.172-80, 2010

CIPLAM – Centro de Informações sobre Plantas Medicinais. Projeto de expansão: A Camomila e suas ações farmacológicas. 2015. Disponível em <https://ciplamasces.wordpress.com/2015/09/07/a-camomila-e-sua-aco-es-farmacologicas/> Acesso em 15.abr.2018.

COLMAN RW; CLOWES AW; GEORGE JN; HIRSH J & MARDER VJ. Overview of hemostasis. In: COLMAN RW; HIRSH J; MARDER VJ; CLOWES AW & GEORGE JN, eds. *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*, 4th ed, Lippincott; Williams & Wilkins, Philadelphia, p.3-16, 2001.

CRFRS – CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO RIO GRANDE DO SUL. O uso de chás: Camomila x anticoagulantes. 2017. Disponível em <https://www.crfrs.org.br/portal/pagina/noticias-detahes.php?idn=2326>. Acesso em 15.abr.2018.

- COSTA, M. A.; DONI FILHO, L. Aspectos do processo de produção agrícola na cultura da Camomila [*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert] no município de Mandirituba, Paraná. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v. 3, p. 49-56, 2008.
- CZELUSNIAK, KE; BROCCO, A; PEREIRA, DF; FREITAS, GBL. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. *Rev. Bras. Pl. Med.*, Botucatu, v.14, p.400-409, 2012.
- DO AMARAL MDPH, PIRES VIEIRA F, LEITE MN, DO AMARAL LH, PINHEIRO LC, FONSECA BG, et al. Determinação do teor de Cumarina no xarope de Guaco armazenado em diferentes temperaturas. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 19(2 B):607-11, 2009.
- EGGRES, LK; ARAUJO, MC. A Terapêutica Anticoagulante. *Disciplinarum Scientia*. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 16, n. 2, p. 275-295, 2015.
- FRANCO RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina*, Ribeirão Preto, 34: 229-237, jul./dez. 2001.
- FREITAS, TP. et al. Effects of *Mikania glomerata* Sprengel. and *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker (Asteraceae) extracts on pulmonary inflammation and oxidative stress caused by acute coal dust exposure. *Journal of Medicinal Food*, v.11, n.4, p.761-6, 2008.
- GASPAR, L. Plantas Medicinais. Biblioteca da Fundação Joaquim Nabuco. 2008. Disponível em http://basilio.fundaj.gov.br/pesquisaescolar/index.php?option=com_content&id=627. Acesso em 03.abr.2018.
- JACOMINI, LCL; SILVA, TM. Interação Medicamentosa. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- KAVANDI, H. et al. Plant Density Effect on Agronomic Traits of *matricaria chamomilla* L. under Different Nutrients Foliar Application Conditions. *International Journal of Science and Advanced Technology*, Iran, v. 1, p. 65-70, 2011.
- JENNY NS & MANN KG. *Coagulation cascade: an overview*. In: LOSCALZO J & SCHAFER AI, eds. *Thrombosis and hemorrhage*, 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 3-27, 1998.
- LEAL, L. Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: uma breve revisão. Publicado em 2015. Disponível em http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revistafitos/article/view/272/html_9, Acesso em 12.dez.2018.
- LORENZI, H., MATOS, F. J. A. Plantas medicinais no Brasil (nativas e exóticas). São Paulo, SP: Plantarum, 2008.
- OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE LA SALUD. Traditional medicine: definitions. 2008. Disponível em <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/> Acesso, em 16.abr.2018.
- PINHEIRO, P. Cardiologia, Remédios: Medicamentos e Alimentos que interferem com a Varfarina. Disponível em <https://www.mdsaude.com/2009/01/interacoes-com-varfarina-marevan.html>. Acesso em 27.Set.2018.
- RODRIGUES, EHR; GOMES, AL; BARBOSA, TLA; GOMES, LMX; BARBOSA, VA. História e desenvolvimento da fitoterapia. *EFDeportes.com*. Revista Digital. Buenos Aires - Año 19 - Nº 192 – 2014.
- SILVEIRA PR, PANICO, MD. Anticoagulantes. In: Brito CJ, Duque A, Merlo I, Murilo R, Fonseca VL, editores. *Cirurgia vascular*. Rio de Janeiro: Revinter; p. 375-89, 2002.
- SILVEIRA, PF; BANDEIRA, MAM; ARRAIS, PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Rev. bras. farmacogn*. vol.18 no.4 João Pessoa Oct./Dec. 2008
- SANTANA, APB. Avaliação de pacientes ambulatoriais em uso de anticoagulantes orais. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2006
- SANTOS, V. O que são fitoterápicos? Disponível em <https://brasilecola.uol.com.br/saude/o-que-sao-fitoterapicos.htm>. Acesso em 03.abr.2018.
- SIMÕES, CMO; SCHENKEL, EP; GOSMANN, G; de MELLO, JCP; MENTZ, LA; PETROVICK, PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade UFRGS/Ed.UFSC, 2008.
- TEIXEIRA, JBP; SANTOS, JV. Fitoterápicos e Interações Medicamentosas. Disponível em <http://www.ufjf.br/proplamed/files/2011/05/Fitoter%C3%A1picos-e-Intera%C3%A7%C3%B5es-Medicamentosas.pdf>. Acesso em 02.abr.2018.

TELES, JS; FUKUDA, EY; FEDER, D. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. Rev Einstein (São Paulo) vol.10, 2012.

TSAI, HH; LIN, HW; SIMON PICKARD, A; TSAI, HY; MAHADY, GB. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. Int j clin pract. 66(11):1056-78, 2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – Faculdade de Farmácia da UFMG. O que é interação medicamentosa? Sem data de publicação. Disponível em <https://www.farmacia.ufmg.br/o-que-e-interacao-medicamentosa/>. Acesso em 16.Out.2018.