

Interações de medicamentos alopáticos com fitoterápicos à base de *Ginkgo biloba* e *Valeriana officinalis*

Interactions of allopathic drugs with *Ginkgo biloba* and *Valeriana officinalis* herbal medicines

Interacciones de fármacos alopáticos con medicamentos herbales *Ginkgo biloba* y *Valeriana officinalis*

Recebido: 10/09/2021 | Revisado: 15/09/2021 | Aceito: 17/09/2021 | Publicado: 18/09/2021

Lucas da Silva Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4488-9983>
Instituto Esperança de Ensino Superior, Brasil
E-mail: farmaceuticolucasteixeira@gmail.com

Douglas Rodrigues Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0163-8458>
Instituto Esperança de Ensino Superior, Brasil
E-mail: douglas1997rs@gmail.com

Ageu Baêso Fantin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9584-4510>
Instituto Esperança de Ensino Superior, Brasil
E-mail: baessofantinageu@gmail.com

Christian Diniz Lima e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0359-9309>
Instituto Esperança de Ensino Superior, Brasil
E-mail: Christian.dls@hotmail.com

Resumo

A fitoterapia é uma ciência que estuda a ação das plantas no uso terapêutico e os medicamentos produzidos a partir desse estudo são chamados de fitoterápicos. As interações medicamentosas (IM) podem afetar a eficácia e segurança de tratamento com fitoterápicos, dessa forma, sua utilização deve ocorrer de forma correta, eficaz e segura. Objetivou-se identificar interações medicamentosas potenciais entre fármacos e medicamentosas fitoterápicos a base de *Ginkgo biloba* (GB) e *Valeriana officinalis* (VO), bem como os potenciais eventos adversos destas interações. O estudo proposto é baseado em uma análise do uso de alguns fitoterápicos com medicamentos alopáticos, sendo uma pesquisa nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, com o período de tempo proposto de 2010 a 2020, usando como descritores: Interação Medicamentosa *Ginkgo biloba*, Interação Medicamentosa *Valeriana officinalis*. Sendo inclusos as interações que constarem no programa de interações IBM Micromedex® e excluídas as interações de severidade leve e/ou que não constarem no programa. Foram identificados potenciais IM do GB com anti-inflamatórios e anticoagulantes, aumentando o risco de sangramento e potenciais IM da VO com fármacos depressões do sistema nervoso central. O uso desses fitoterápicos precisa de monitoramento, principalmente quando o paciente já faz uso de polifarmácia.

Palavras-chave: Fitoterapia; Interação medicamentosa; *Ginkgo biloba*; *Valeriana Officinalis*.

Abstract

Herbal medicine is a science that studies the action of plants in therapeutic use and the drugs produced from this study are called herbal medicines. Drug interactions (IM) can affect the efficacy and safety of treatment with herbal medicines, therefore, their use must occur correctly, effectively and safely. The objective was to identify potential drug interactions between drugs and herbal medicines based on *Ginkgo biloba* (GB) and *Valeriana officinalis* (VO), as well as the potential adverse events of these interactions. The proposed study is based on an analysis of the use of some herbal medicines with allopathic medicines, being a search in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) databases and Scientific Electronic Library Online (SciELO), Academic Google, with the proposed time period from 2010 to 2020, using as descriptors: Drug Interaction *Ginkgo biloba*, Drug Interaction *Valeriana officinalis*. Including interactions that appear in the IBM Micromedex® interactions program and excluding interactions of light severity and/or that are not included in the program. IM potentials of GB were identified with anti-inflammatory and anticoagulant drugs, increasing the risk of bleeding, and UM potential of VO with drugs and depression of the central nervous system. The use of these herbal medicines needs monitoring, especially when the patient is already using polypharmacy.

Keywords: Herbal medicine; Drug interaction; *Ginkgo biloba*; *Valeriana Officinalis*.

Resumen

La medicina herbaria es una ciencia que estudia la acción de las plantas en uso terapéutico y los medicamentos producidos a partir de este estudio se denominan medicinas herbarias. Las interacciones medicamentosas (IM) pueden afectar la eficacia y seguridad del tratamiento con medicamentos a base de hierbas, por lo que su uso debe ocurrir de manera correcta, efectiva y segura. El objetivo era identificar posibles interacciones farmacológicas entre fármacos y medicinas a base de hierbas basadas en *Ginkgo biloba* (GB) y *Valeriana officinalis* (VO), así como los posibles eventos adversos de estas interacciones. El estudio propuesto se basa en un análisis del uso de algunas hierbas medicinales con medicamentos alopáticos, siendo una búsqueda en bases de datos Sistema de análisis y recuperación de literatura médica en línea (MEDLINE / PubMed), Literatura latinoamericana y caribeña en ciencias de la salud (LILLACS), Biblioteca electrónica científica en línea (SciELO), Google académico, con el período de tiempo propuesto de 2010 a 2020, utilizando como descriptores: Interacción farmacológica *Ginkgo biloba*, Interacción farmacológica *Valeriana officinalis*. incluyendo interacciones que aparecen en el programa de interacciones IBM Micromedex® y excluyendo interacciones de leve severidad y / o que no están incluidas en el programa. Se identificaron los potenciales IM de GB con fármacos antiinflamatorios y anticoagulantes, aumentando el riesgo de hemorragia, y los potenciales IM de VO con fármacos para la depresión del sistema nervioso central. El uso de estos medicamentos a base de hierbas necesita un seguimiento, especialmente cuando el paciente ya está usando polifarmacia.

Palabras clave: Medicina herbaria; La interacción de drogas; *Ginkgo biloba*; *Valeriana Officinalis*.

1. Introdução

A fitoterapia é uma ciência que estuda a ação das plantas no uso terapêutico e os medicamentos produzidos a partir desse estudo são chamados de fitoterápicos. A cultura brasileira traz desde antes da colonização o uso das plantas para tratar enfermidades somente por conhecimento empírico dos Índios, e esse uso foi disseminado e ainda hoje é comum essa terapia alternativa (Maia et al., 2019).

No uso de fitoterápicos por pacientes como forma terapêutica há a necessidade de informar a forma correta do uso desse medicamento, pois possuem assim como todos os medicamentos, os fitoterápicos são conhecidos pela sua eficácia, os riscos de seu uso, constância de sua qualidade, eficácia e segurança. Se o paciente faz uso de forma inadequada ele pode provocar uma interação maléfica a saúde do paciente em questão (Silva, Marcelino & Gomes, 2010).

A Interação Medicamentosa (IM) é causada quando um medicamento interage com outro medicamento (interação fármaco-fármaco) ou com alimento (interação fármaco-alimento), ou seja, a interação fármaco-fármaco é quando o paciente faz uso de 2 ou mais medicamentos e o uso entre eles causa um efeito indesejado, ou em outro caso na interação fármaco-alimento o paciente consome o medicamento juntamente com alimento sendo prejudicial ao tratamento, devido isso é necessária orientação médica ou de um farmacêutico para o uso de todo e qualquer medicamento (Brunton, Hilal-dandan & Bjorn Knollman, 2019).

A interação medicamentosa pode ocorrer de duas formas: na farmacocinética e na farmacodinâmica. Quando ocorre uma interação na farmacocinética, uma substância atrapalha a outra nas etapas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção no organismo, podendo aumentar ou diminuir o tempo gasto para a realização de cada uma dessas etapas. Já na farmacodinâmica há uma interação quando duas substâncias competem pelo mesmo “sítio de ligação”, fazendo assim com que uma atrapalhe a outra na ação, pois enquanto uma substância faz uso do sítio de ligação a outra não pode agir (Brunton, Hilal-dandan & Bjorn Knollman, 2019).

A *Ginkgo biloba* é muito utilizada como medicamento fitoterápico, o extrato dessa planta é utilizado na prática clínica em diversas doenças, como: distúrbios de memória, demência e síndrome de Alzheimer, glaucoma, distúrbios cardiovasculares, isquemia cerebral, entre outros (Ricca, 2020). Outro medicamento fitoterápico muito utilizado é o *Valeriana officinalis* que tem ação terapêutica no tratamento de insônia, espasmos, desconforto gastrointestinais, ataques epiléticos e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (Al-Attraqchi, Deb & Al-Attraqchi., 2020).

Com a utilização de fitoterápicos por parte da população, a utilização desse tipo de medicamento precisa ocorrer de forma correta, eficaz e segura. Portanto, o objetivo deste artigo é apresentar interações medicamentosas potenciais entre

fármacos e medicamentosas fitoterápicos a base de *Ginkgo biloba* e *Valeriana officinalis*, bem como os potenciais eventos adversos destas interações.

2. Metodologia

O estudo proposto caracteriza-se, do ponto de vista metodológico, como uma revisão integrativa (Botelho, Cunha & Macedo, 2011) sobre o uso de fitoterápicos e medicamentos alopáticos e a potencialidade de Interação Medicamentosa e riscos aos pacientes. O embasamento teórico para essa reflexão resulta de estudos sobre a temática por meio de pesquisa nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico, com o período de tempo proposto de 2010 a 2020. Os artigos que apresentaram em seus resumos a descrição de alguma interação medicamentosa envolvendo os fitoterápicos *Ginkgo biloba* e *Valeriana officinalis*. Os descritores utilizados foram os seguintes: Interação Medicamentosa *Ginkgo biloba*, Interação Medicamentosa *Valeriana officinalis*. Sendo inclusos as interações que constarem no programa de interações plataforma *Drugs®* e excluídas as interações de severidade leve e/ou que não constarem no programa.

Quando usado o descritor Interação Medicamentosa *Ginkgo biloba* apareceram aproximadamente 591 resultados, destes foram separados 17 previamente para uma análise mais sucinta, sendo utilizados ao fim 8 artigos que tinham ligação direta com o objetivo traçado. Do mesmo modo, quando utilizado o descritor Interação Medicamentosa *Valeriana officinalis*, resultaram em aproximadamente 304 artigos, destes foram separados 22 por análise prévia, e posteriormente foram utilizados 5 artigos para o desenvolvimento do trabalho.

3. Resultados e Discussão

Os fitoterápicos são medicamentos obtidos de matéria prima vegetal, que contenha uma finalidade profilática, curativa ou paliativa. Dessa forma o mercado dos fitoterápicos cresceu exponencialmente, devido sua alta eficácia e a constância da sua qualidade. Os fitoterápicos seguem normas rígidas na sua produção até ser comercializado, e podem ser apresentar de diversas formas, como: xarope, elixir, tintura, cápsula, comprimidos, entre outros (Dias et al., 2018).

Sendo assim, esses fitoterápicos, assim como os medicamentos alopáticos podem ter potenciais interações quando consumidos juntamente com outros medicamentos. O Quadro 1 apresenta as potenciais interações de medicamentos alopáticos quando administrados juntamente com a *Ginkgo biloba*, ressaltando os efeitos que essa interação provoca e a severidade de cada interação.

Quadro 1. Potenciais interações entre medicamentos alopáticos e *Ginkgo biloba*.

Medicamento	Efeito	Severidade	Autor
Ibuprofeno Ácido acetilsalicílico	↑ risco de hemorragia	Moderada Moderada	(Meisel, John & Roots, 2003; Wolf, 2006)
Trazodona	Risco ataxia, sonolência e coma	Moderada	(Galluzzi et al., 2000)
Risperidona	Risco de priapismo	Moderada	(Lin, Chu & Tsai, 2007)
Varfarina	↑ risco de hemorragia	Moderada	(Jiang et al., 2005)
Diazepam	Induzem convulsões e podem antagonizar os efeitos de anticonvulsivantes	Moderada	(Gelatti, Oliveira & Colet, 2016; Silva, Marcelino & Gomes, 2010)

Hidroclorotiazida Clortalidona	↑ pressão arterial	Moderada	(Izzo & Ernst, 2001)
Nortriptilina	↑ risco de convulsões, arritmias cardíacas e efeitos colaterais	Moderada	(Gelatti, Oliveira & Colet, 2016)
Nifedipina	↑ reações adversas	Moderada	(Smith, Lin & Zheng, 2001)
Omeprazol	↓ efeito do omeprazol	Moderada	(Yin et al., 2004)
Fluoxetina Paroxetina	↑ risco de síndrome da serotonina; ↑ risco de convulsões.	Moderada	(Gelatti, Oliveira & Colet, 2016; Silva, Marcelino & Gomes, 2010)
Carbamazepina Valproato de sódio	↓ eficácia terapêutica	Moderada	(Granger, 2001)

Fonte: Autores.

A *Ginkgo biloba* apresenta em sua característica ginkgolídeo B, um potente inibidor do fator de ativação plaquetária, dessa forma, quando administrada com medicamentos que interferem na coagulação sanguínea aumenta as chances do paciente ter um tempo de sangramento maior, como é no caso do AAS, Ibuprofeno, Varfarina, Clopidogrel e da Heparina (Carneiro & Comarella, 2016).

O uso da *Ginkgo biloba* juntamente com omeprazol pode provocar um menor efeito terapêutico do Omeprazol, devido a indução da hidroxilação do omeprazol pela isoenzima CYP2C19 do citocromo P450, ou seja, a metabolização do Omeprazol irá ocorrer de forma mais rápida, fazendo com que ele seja excretado em um menor tempo que o adequado (Yin et al., 2004).

Quando a *Ginkgo biloba* é utilizada com inibidores seletivos da receptação de serotonina, o caso da Fluoxetina e Paroxetina, aumenta o risco de convulsões e da síndrome serotoninérgica, as quais atribuem sinais e sintomas como: hipertensão, hipertermia, mioclonia e alterações de estado mental (Gelatti, Oliveira & Colet, 2016). Outro fármaco que age no sistema nervoso central, como um antipsicótico, foi relatado, raramente, a ocorrência de priapismo, devido ao seu antagonismo α -adrenérgico (Bressler, 2005; Lin, Chu & Tsai, 2007).

A administração concomitante diuréticos tiazídicos como hidroclorotiazida e clortalidona com *Ginkgo biloba* pode aumentar a pressão sanguínea (Alexandre, Bagatini, & Simões, 2008a). Já o anti-hipertensivo nifedipina pode aumentar ter seus efeitos adversos aumentados como hipotensão, rubor facial, edema de membros inferiores, o mecanismo de ação pelo qual essas interações ocorrem ainda não é conhecido (Alexandre, Bagatini & Simões, 2008a; Smith, Lin & Zheng, 2001).

O uso de Diazepam e Nortriptilina juntamente com *Ginkgo biloba* pode aumentar o risco de convulsões, devido a quantidades variadas de 4-0-metilpiridoxina presente na *Ginkgo biloba*, uma neurotoxina que compete com a vitamina B6, provocando inibição indireta da glutamato descarboxilase, resultando na indução de convulsões pela diminuição dos níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro (Gelatti, Oliveira & Colet, 2016). A interação da Carbamazepina e do Ácido Valpróico com a *Ginkgo biloba* pode estar relacionado também a ação da 4-0-metilpiridoxina, podendo causar um efeito de inibição da ação desses medicamentos (Silva, Marcelino & Gomes, 2010).

A interação da *Ginkgo biloba* com a Trazodona é explicada pelo fato da *Ginkgo biloba* ter em sua característica físico-química flavonóides, que podem aumentar a atividade gabaenérgica, devido ao efeito direto nos receptores benzodiazepínicos. Também pode aumentar a atividade da isoforma CYP3A4 do sistema microsomal P450, elevando a concentração plasmática do metabólito da Trazodona (Silva, Marcelino & Gomes, 2010).

A Quadro 2 apresenta possíveis interações do uso concomitante de medicamentos alopatóicos e *Valeriana officinalis*, descrevendo os efeitos que a interação possa vir a provocar e a severidade de cada interação.

Quadro 2. Potenciais interações entre medicamentos alopáticos e *Valeriana officinalis*.

Medicamento	Efeito	Severidade	Autor
Benzodiazepínicos Barbitúricos Analgésicos Opioides Álcool	↑ aumento do tempo de sedação	Moderado	(Alexandre, Bagatini & Simões, 2008b; Ugalde et al., 2005)

Fonte: Autores.

A valeriana possui químicos bioativos nos extratos desta planta confere-lhe potenciais aplicações medicinais em diferentes condições patológicas como distúrbios do sono, doenças cardiovasculares, ansiedade, depressão e distúrbios de sono. Os efeitos sedativos leves do extrato, bem como a ausência de quaisquer efeitos colaterais significativos, torná-lo uma alternativa popular aos medicamentos sedativos sintéticos, que geralmente estão associados a efeitos adversos indesejáveis (Al-Attraqchi, Deb & Al-Attraqchi., 2020).

A valeriana Valerian demonstrou induzir sedação e hipnose através da modulação da neurotransmissão do ácido gama-amino butírico (GABA) e função do receptor GABA. (Abebe, 2002). Os medicamentos fitoterápicos à base de valeriana podem interagir com benzodiazepínicos, barbitúricos, anti-histamínicos e álcool, provocando aumento dos efeitos terapêuticos desses fármacos e potencializando a depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) (Alexandre, Bagatini, & Simões, 2008b). Pode haver também potencialização dos efeitos sedativos de analgésicos opioides como tramadol e codeína, sendo necessário ter cautela nessa combinação (Abebe, 2002). Destaca-se que as soluções extrativas desta droga apresentam álcool, o que poderá causar náuseas ou vômitos quando administrada com metronidazol ou dissulfiram (Nicoletti et al, 2007).

A prevenção das interações medicamentosas está diretamente ligada à atenção farmacêutica, que é essencial no trabalho farmacêutico, que abrange a dispensação, indicação farmacêutica, seguimento farmacoterapêutico, farmacovigilância e educação sanitária. A maior contribuição do serviço farmacêutico seria melhorar a farmacoterapia, para que se possam alcançar os objetivos farmacêuticos, podendo identificar, prevenir e resolver os resultados negativos associados ao medicamento, podendo assim prevenir o aparecimento de novos problemas na saúde do paciente, preservando a sua saúde e reduzindo custos para o sistema de saúde (Hernández, Castro & Dáder, 2007).

É importante destacar que os idosos são muito propensos a sofrerem com a interação medicamentosa, já que são grandes consumidores de medicamentos pra diversas patologias além de estarem em processo de envelhecimento que acaba afetando a farmacodinâmica de alguns medicamentos (Carneiro & Comarella, 2016).

Além disso, devido a questões culturais, a maioria consome fitoterápicos e plantas medicinais, na forma de chá, por exemplo, que acaba interagindo com seus medicamentos de uso contínuo. Portanto, o farmacêutico é peça essencial na prevenção dessas interações medicamentosas, sejam elas causadas por automedicação ou não (Carneiro & Comarella, 2016)

É necessário que se tenha uma cumplicidade entre o paciente e o profissional, podendo exercer a atenção farmacêutica. É com essa atenção farmacêutica que será possível prevenir e diminuir o uso inadequado de medicamentos, já que uma interação ou intoxicação por medicamentos pode levar a morte, gerar transtornos ao paciente, além de prejuízos aos sistemas públicos ou privados de saúde (Carneiro & Comarella, 2016).

4. Conclusão

Neste estudo, após análise de diversos artigos, é possível notar que medicamentos fitoterápicos, ainda que produzidos a partir de plantas medicinais, possuem interações que possam vir a ser prejudicial ao paciente que faz uso, sendo de fundamental importância o auxílio e orientação do farmacêutico no momento da dispensação. É importante salientar a necessidade de mais estudos que avaliem potenciais interações farmacológicas com medicamentos fitoterápicos e que os

profissionais da saúde possam documentar essas informações para promover maior segurança ao tratamento dos pacientes.

Referências

- Abebe, W. (2002). Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 27(6), 391–401. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2002.00444.x>.
- Al-Attraqchi, O. H. A., Deb, P. K., & Al-Attraqchi, N. H. A. (2020). Review of the Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Valeriana officinalis*. *Current Traditional Medicine*, 6(4), 260–277. <https://doi.org/10.2174/2215083805666190314112755>.
- Alexandre, R. F., Bagatini, F., & Simões, C. M. O. (2008a). Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(1), 117–126. <https://doi.org/10.1590/s0102-695x2008000100021>.
- Alexandre, R. F., Bagatini, F., & Simões, C. M. O. (2008b). Potential interactions between drugs and valerian or garlic herbal medicines. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(3), 455–463. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000300021>.
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. A., & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*. Belo Horizonte.5(2),121-136.
- Bressler, R. (2005). Herb-drug interactions: interactions between *Ginkgo biloba* and prescription medications. *Geriatrics*, 60(4), 30–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823059>.
- Carneiro, A. L. C., & Comarella, L. (2016). Principais interações entre plantas medicinais e medicamentos. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 09(5), 1–16.
- Dias, E. C. M., Trevisan, D. D., Nagai, S. C., Ramos, N. A., & Silva, E. M. (2018). Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 41(2). <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2017.v41.n2.a2306>.
- Galluzzi, S., Zanetti, O., Binetti, G., Trabucchi, M., & Frisoni, G. B. (2000). Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 68(5), 679–680. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.5.679>.
- Gelatti, G. T., Oliveira, K. R. de, & Colet, C. de F. (2016). Potenciais interações relacionadas ao uso de medicamentos, plantas medicinais e fitoterápicos em mulheres no período do climatério. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online*, 8, 4328–4346. <https://doi.org/https://doi.org/10.9789/2175-5361.2016.v8i2.4328-4346>.
- Granger, A. S. (2001). *Ginkgo biloba* precipitating epileptic seizures. *Age and Ageing*, 30(6), 523–525. <https://doi.org/10.1093/ageing/30.6.523>.
- Hernández, D. S., Castro, M. M. S., & M. J. F. D. (2007). *Método Dáder: guía de seguimiento farmacoterapéutico*. Granada: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidade de Granada.
- Izzo, A. A., & Ernst, E. (2001). Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs. *Drugs*, 61(15), 2163–2175. <https://doi.org/10.2165/00003495-200161150-00002>.
- Jiang, X., Williams, K. M., Liauw, W. S., Ammit, A. J., Roufogalis, B. D., Duke, C. C., ... McLachlan, A. J. (2005). Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(4), 425–432. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02322.x>.
- Lin, Y. Y., Chu, S. J., & Tsai, S. H. (2007). Association between priapism and concurrent use of risperidone and *Ginkgo biloba* [2]. *Mayo Clinic Proceedings*, 82(10), 1289–1290. <https://doi.org/10.4065/82.10.1289>.
- Maia, L. S., Souza, L. Q. R. de, Neto, A. P. de A., Andrade, M. A., Silva, R. M. da, Medeiros, C. I. S., & Filho, A. A. de O. (2019). Phytotherapeutic potential of valerian officinalis applied to odontology. *Journal of Medicine and Health Promotion*, 4, 1291–1297. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>.
- Meisel, C., John, A., & Roots, I. (2003). Fatal intracerebral mass bleeding associated with *Ginkgo biloba* and ibuprofen. *Atherosclerosis*, 167(2), 367. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(03\)00015-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(03)00015-7).
- Nicoletti, M. A., Oliveira-Júnior, M. A., Bertasso, C. C., Caporossi, P. Y., & Tavares, A. P. L. (2007). Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, 19, 32–40.
- Ricca, M. L. M. (2020). Desenvolvimento de Biscoitos Veterinários contendo extrato de *Ginkgo biloba*. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(3), 5715–5744. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-139>.
- Silva, T. F. O. da, Marcelino, C. E., & Gomes, A. J. P. S. (2010). Utilizações e interações medicamentosas de produtos contendo o *Ginkgo biloba*. *Colloquium Vitae*, 1, 54–61. <https://doi.org/10.5747/cv.2010.v02.n01.v027>.
- Smith, M., Lin, K., & Zheng, Y. (2001). An open trial of nifedipine-herb interactions Nifedipine with St Johns wort, Ginseng or *Ginkgo biloba*. *Clin Pharmacol Ther*, 69–86.
- Gelatti, G. T., De Oliveira, K. R., & Colet, christiane de fátima. (2016). Potenciais interações relacionadas ao uso de medicamentos, plantas medicinais e fitoterápicos em mulheres no período do climatério. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, 8(2), 4328–4346. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.2016.v8i2.4328-4346>.
- Ugalde, M., Reza, V., González-Trujano, M. E., Avula, B., Khan, I. A., & Navarrete, A. (2005). Isobolographic analysis of the sedative interaction between six central nervous system depressant drugs and Valeriana edulis hydroalcoholic extract in mice. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57(5), 631–639. <https://doi.org/10.1211/0022357056000>.

Wolf, H. R. D. (2006). Does Ginkgo biloba special extract EGb 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily? *Drugs in R&D*, 7(3), 163–172. <https://doi.org/10.2165/00126839-200607030-00003>.

Yin, O. Q. P., Tomlinson, B., Waye, M. M. Y., Chow, A. H. L., & Chow, M. S. S. (2004). Pharmacogenetics and herb-drug interactions: Experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics*, 14(12), 841–850. <https://doi.org/10.1097/00008571-200412000-00007>.