

## Potenciais interações medicamentosas entre plantas medicinais da RENISUS e medicamentos da terapia antirretroviral do HIV

Potential drug interactions between RENISUS medicinal plants and HIV antiretroviral therapy drugs

Posibles interacciones farmacológicas entre las plantas medicinales RENISUS y los fármacos de la terapia antirretrovírica del VIH

Recebido: 09/07/2023 | Revisado: 30/07/2023 | Aceitado: 31/07/2023 | Publicado: 02/08/2023

### **Jhone Robson da Silva Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6466-9537>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [jhonesto001@gmail.com](mailto:jhonesto001@gmail.com)

### **Adenilson Pereira Galvão Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1926-0446>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [adenilson.galvao@discente.ufma.br](mailto:adenilson.galvao@discente.ufma.br)

### **Yuri Sandro Lima de Azevedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-7732>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [yurisanro11@gmail.com](mailto:yurisanro11@gmail.com)

### **Keyliane Santos Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-402X>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [keyliane.lima@discente.ufma.br](mailto:keyliane.lima@discente.ufma.br)

### **Silvia Cristina Viana Silva Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0096-4398>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [silvia.viana@ufma.br](mailto:silvia.viana@ufma.br)

### **Resumo**

O uso de plantas medicinais como alternativa de tratamento complementar é muito comum na sociedade, inclusive entre pessoas vivendo com HIV. Há estudos que tratam das interações medicamentosas clinicamente significativas com medicamentos antirretrovirais, aumentando o risco de resultados negativos, como toxicidade ou perda de controle virológico. Assim, temos como objetivo realizar um levantamento sobre plantas da RENISUS que podem interagir com antirretrovirais usados para tratamento da infecção causada pelo HIV e causar efeitos nocivos. Foram encontradas 18 espécies vegetais com potencial de interação medicamentosa com medicamentos antirretrovirais para HIV. Este estudo fornece evidências científicas sobre possíveis interações entre medicamentos anti-HIV e plantas medicinais, contribuindo para ampliação dos cuidados coletivos e individuais a pessoas com doenças crônicas, como as pessoas vivendo com HIV/Aids em terapia antirretroviral.

**Palavras-chave:** Plantas; Interações medicamentosas; HIV.

### **Abstract**

The use of medicinal plants as an alternative or complementary treatment is very common in society, including among people living with HIV. There are studies that address clinically significant drug interactions with antiretroviral drugs, increasing the risk of negative outcomes such as toxicity or loss of virological control. So, we aim to carry out a survey on RENISUS plants that can interact with antiretrovirals used to treat HIV infection and cause harmful effects. Eighteen plant species with the potential for drug interactions with antiretroviral drugs for HIV were found. This study provides scientific evidence on possible interactions between anti-HIV drugs and medicinal plants, contributing to the expansion of collective and individual care for people with chronic diseases, such as people living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy.

**Keywords:** Plants; Drug interactions; HIV.

### **Resumen**

El uso de plantas medicinales como alternativa de tratamiento complementario es muy común en la sociedad, incluso entre las personas que viven con el VIH. Existen estudios que abordan interacciones clínicamente significativas con

fármacos antirretrovirais, aumentando o risco de resultados negativos como toxicidade ou perda de controle virológico. Por isso, nos propusemos realizar um estudo sobre as plantas de RENISUS que podem interagir com os antirretrovirais utilizados para tratar a infecção por VIH e causar efeitos prejudiciais. Encontramos 18 espécies de plantas com possível interação farmacológica com os antirretrovirais do VIH. Este estudo apresenta provas científicas sobre as possíveis interações entre os fármacos contra o VIH e as plantas medicinais, o que contribui para ampliar a atenção coletiva e individual para as pessoas com doenças crônicas, como as pessoas que vivem com o VIH/SIDA e seguem um tratamento antirretroviral.

**Palavras chave:** Plantas; Interações medicamentosas; VIH.

## 1. Introdução

A utilização de plantas com finalidade terapêutica é muito comum no Brasil, principalmente no interior do país onde a cultura do uso das plantas medicinais passa de geração para geração. Existem evidências de que sua utilização seja maior entre pessoas acometidas por doenças crônicas, como pessoas vivendo com HIV/AIDS em terapia antirretroviral. Autores demonstram que os motivos que levam ao uso de plantas medicinais como terapia é a possibilidade de evitar os efeitos colaterais e adversos causados pelos medicamentos antirretrovirais; diminuir stress, diarreia e perda de peso; combater o vírus do HIV; e, melhorar a qualidade de vida (Chang et al., 2003).

A disseminação do uso de plantas medicinais se deve também ao baixo custo e fácil acesso por grande parte da população. Essa importância levou à institucionalização e implantação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), em que a prática popular e tradicional passou a integrar uma política pública que utiliza métodos científicos para comprovação da eficácia e do uso de espécies vegetais, tornando as plantas medicinais um recurso para os cuidados com a saúde da população (Castro & Figueiredo, 2019).

Entretanto, ainda há escassez de informações acerca das plantas de interesse para o SUS, na RENISUS, em outros termos, são necessárias evidências que comprovem a eficácia e a segurança do uso de plantas medicinais na interação com antirretrovirais no tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS. Logo, o conhecimento acerca de interações medicamentosas ou potencialização de efeitos, incluindo toxicidade, torna-se fundamental para possibilitar seu uso racional por populações específicas.

Considerando a relevância da temática, este estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a existência de potenciais interações medicamentosas entre plantas medicinais da RENISUS e medicamentos anti-HIV, com a finalidade de contribuir com informações seguras para os profissionais de saúde, o que possibilitará novos estudos e protocolos nessa área.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Este método possibilita avaliação crítica e síntese de evidências relacionadas à temática em foco, permitindo a identificação de resultados relevantes que direcionam o desenvolvimento de novas pesquisas e auxiliam nas informações que garantem um trabalho científico com vigor metodológico.

Whittemorer e Knaflk (2005) apontam que a revisão integrativa permite a inclusão de diferentes estudos com metodologias diversas. É considerada um tipo de estudo importante para o campo da ciência e, principalmente, para a área da saúde, visto que possibilita a sintetização dos estudos presente na literatura e direciona a prática profissional.

Esta revisão seguiu em cinco etapas: I) Escolha do tema e elaboração da questão norteadora; II) busca na literatura; III) Análise dos artigos selecionados de acordo com o critério de inclusão; IV) Interpretação dos resultados; V) Revisão e publicação.

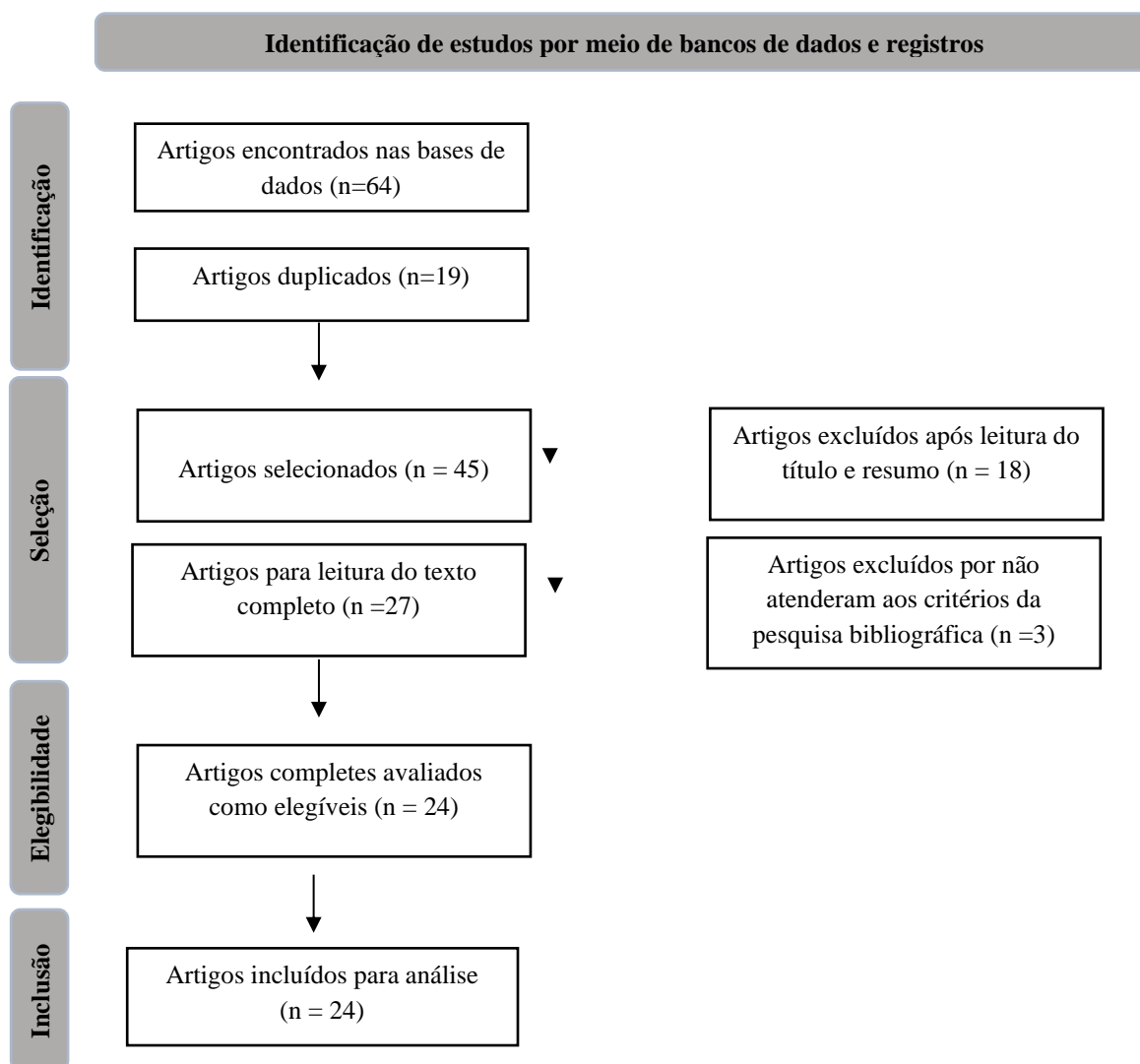
Para seleção dos artigos, foram utilizados os descritores: “Plantas Medicinais”, “RENISUS” e “Interações medicamentosas” em inglês, espanhol e português, por meio de combinações, com auxílio do booleano “AND”. Além disso,

utilizou-se a lista de plantas de interesse para o SUS, com a finalidade de buscar evidências de possíveis interações medicamentosas com fármacos anti-HIV para cada planta dessa lista. A busca pelos artigos se deu pela Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), pelo Google Acadêmico, pela *Science Direct*, pela *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e pela *United States National Library of Medicine* (PubMed); os estudos selecionados foram sem restrição de período, dessa forma, não foi realizado um recorte temporal.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos na íntegra; contemplar a pergunta norteadora da pesquisa (plantas listadas na RENISUS); e artigos nos idiomas inglês, português e espanhol. Estabelecendo como critérios de exclusão: artigos duplicados; estudos em forma de artigo de opinião e relatos de experiência; não possuir afinidade com o tema.

Obteve-se um total de 64 artigos oriundos de diferentes bases de dados, dos quais 48 não incluídos mediante critérios de exclusão. Por fim, 24 artigos foram selecionados para compor esse levantamento bibliográfico (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma representativo das etapas de seleção de artigos.



Fonte: Autores.

### 3. Resultados

Após análise dos artigos, obteve-se um total de 24 artigos que relatavam potenciais interações entre antirretrovirais e plantas medicinais utilizadas no Brasil. Sendo encontradas 18 espécies vegetais com potencial de interação medicamentosa, a

maioria delas envolvida na fase farmacocinética e ao metabolismo de primeira e segunda fase. Deste modo, as plantas encontradas foram: *Allium sativum*, *Echinacea purpurea*, *Ginkgo biloba*, *Silymarin marianum*, *Hypericum perforatum*, *Mentha piperita*, *Harpagophytum procumbens*, *Curcuma longa*, *Capsicum annuum*, *Stevia rebaudiana*, *Irvingia gabonensis*, *Huperzia serrata*, *Panax ginseng*, *Achillea millefolium*, *Aloe vera*, *Piper methysticum*, *Uncaria tomentosa*, *Glycyrrhiza glabra* e *Moringa olifera*, sendo usadas para compor a Tabela 1.

**Tabela 1** – Interações medicamentosas entre plantas medicinais e antirretrovirais para HIV

Nome científico	Nome popular	Efeito biológico	Autor/Ano
<i>Allium sativum</i>	Alho	Risco de indução da enzima CYP3A4	Piscitelli et al., 2002
<i>Hypericum perforatum</i>	Hipérico	Risco de indução da enzima CYP3A4	Cordeiro et al., 2005
<i>Echinacea purpurea</i>	<i>Echinacea</i>	Risco de indução da enzima CYP3A4;	Block & Mead, 2003
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgo	Risco de indução da enzima CYP3A4	Hu et al., 2005
<i>Silymarin marianum</i>	Cardo mariano	Risco de inibição da enzima CYP3A4	DiCenzo et al., 2003
<i>Valeriana officinalis</i>	Valeriana	Risco de inibição da enzima CPY2D6 e indução da CYP3A4	van den Bout-van den Beukel et al., 2006
<i>Zingiber officinale</i>	Gengibre	Substratos de CYP3A4 ou CYP2C9	van den Bout-van den Beukel et al., 2006
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Garra-do-diabo	Risco de inibição da enzima CYP3A4 e glicoproteína P	Mncwangi et al., 2012
<i>Curcuma longa</i>	Açafrão da terra	Risco de indução da atividade do CYP3A4	Haron et al., 2020
<i>Capsicum annuum</i>	Pimenta malagueta	Risco de inibição da atividade do CYP3A4	Haron et al., 2020
<i>Stevia rebaudiana</i>	Estévia	Risco de indução da atividade do CYP3A4	Haron et al., 2020
<i>Panax ginseng</i>	Ginseng	Risco de inibição das enzimas CYP3A4, CYP2C9 e a glicoproteína P	Gurley et al., 2005
<i>Moringa Oleifera</i>	Moringa	Risco de inibição da atividade do CYP3A4	Monera et al., 2008
<i>Achillea millefolium</i>	Milefólio	Risco inibição da P-glicoproteína	Mazzari & Prieto, 2014
<i>Aloe vera</i>	Babosa	Aumento do trânsito gastrointestinal, podendo reduzir a absorção de fármacos levando à falha terapêutica do ARV	Ladenheim et al., 2008
<i>Piper methysticum</i>	Kava kava	Risco de inibição da atividade da CYP3A4 e possibilidade de hepatotoxicidade	Stolbach et al., 2015
<i>Uncaria tomentosa</i>	Unha de gato	Risco de inibição da atividade da CYP3A4	López Galera et al., 2008
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Alcaçuz	Risco de inibição da enzima CYP3A4	Kent et al., 2002

Fonte: Autores.

#### 4. Discussão

As interações medicamentosas podem ser classificadas em interações farmacodinâmicas, podendo acontecer devido à interação do princípio ativo ou dos seus metabolitos num mesmo alvo e se apresentar como uma sinergia ou um antagonismo. Já as interações farmacocinéticas estão relacionadas a alterações na absorção, transformação metabólica, distribuição e excreção de substâncias. Quando se trata de um tratamento específico, a exemplo do uso de retrovirais para controle da infecção pelo HIV, essas interações podem constituir graves interferências entre elas à perda do controle virológico. A diminuição da absorção, do transporte para os tecidos e do aumento do metabolismo podem gerar diferentes problemas para o usuário (Li et al., 2019).

Desde modo, nesse estudou foram identificadas 24 plantas com potencial de interagir com medicamentos antiHIV, sejam apresentando potencial de indução e inibição *in vitro* para da CYP450 e P-glicoproteína. O CYP450 é o sistema de metabolização de drogas de fase I mais importante, e a indução ou a inibição é conhecida por causar reações adversas a

medicamentos, pois muitas drogas são metabolizadas ou eliminadas por meio desse sistema enzimático. Assim, a indução das enzimas CPY450 pode levar à diminuição dos níveis plasmáticos dos medicamentos e sua inibição pode gerar acúmulos de metabolitos ou concentrações tóxicas do fármaco ao organismo. Alguns exemplos encontrados nesse estudo e que podem causar esses efeitos são: *Echinacea purpurea*, *Ginkgo biloba*, *Silymarin marianum*, *Mentha piperita*, *Harpagophytum procumbens*, *Irvingia gabonensis*, *Huperzia serrata*, *Piper methysticum*, *Uncaria tomentosa*, *Glycyrrhiza glabra*, *Moringa olifera* (Hakkola et al., 2020).

Entre as plantas mais utilizadas estão: *Plectranthus barbatus* (boldo); *Matricaria chamomilla* (camomila); *Melissa officinalis* (erva cidreira); *Cymbopogon citratus* (capim santo); *Hypericum perforatum* (erva de São João) e *Allium sativum* (alho). Há demonstrações de potenciais interações medicamentosas com essas plantas, exemplificando a *Hypericum perforatum*. Esta contém a substância *hiperforin*, que é capaz de estimular enzimas do citocromo P450, induzindo CYP2D2 e CYP3A2 e inibindo CYP2C6, como também reduzindo a concentração de seus agentes inibidores da transcriptase reversa, análogos de nucleosídeo e inibidores de protease (Madabushi et al., 2006). A *Matricaria chamomilla* (camomila) e *Mentha* spp. (hortelã) são espécies popularmente usadas por pessoas com HIV/AIDS e contêm substâncias capazes de inibir as enzimas do citocromo P 450, causando interferência na biodisponibilidade e toxicidade dos medicamentos antirretrovirais (Chaves & Lima, 2020).

Por sua vez, a ativação do complexo glicoproteína P pode diminuir a biodisponibilidade do fármaco na corrente sanguínea, além disso, pode também diminuir a quantidade do fármaco no interior do vírus permitindo sua sobrevivência e desenvolvimento de mecanismo de resistência. Outros estudos *in vitro* demonstraram a propensão para a ativação do PXR, um receptor nuclear que controla a ativação da glicoproteína P. A P-glicoproteína está envolvida na absorção, distribuição e excreção de fármacos, uma vez que está presente no intestino, fígado e rim. Afeta esses processos, limitando o transporte celular do lúmen intestinal para as células epiteliais e aumentando a excreção de drogas dos hepatócitos e túbulos renais para o espaço luminal adjacente (Tanigawara, 2000; Kehinde et al., 2021).

As espécies vegetais: *Curcuma longa*, *Capsicum annum*, *Stevia leaf extract*, *Panax ginseng*, *Achillea millefolium* podem inibir a atividade da P-gp. Por outro lado, a espécie *Aloe vera* pode interferir a absorção de medicamentos por aumentar o trânsito intestinal, resultando assim numa possível diminuição da biodisponibilidade dos medicamentos anti-HIV (Ashafa et al., 2011).

Esses achados sugerem que o uso de plantas concomitante com o uso de medicamentos antiHIV pode culminar em prejuízos ao tratamento antirretroviral, como inibição do metabolismo e transporte de medicamentos, bem como indução do metabolismo de alguns fármacos. Esses resultados destacam ainda a importância da cautela na introdução de plantas medicinais e fitoterápicos no cuidado de pessoas vivendo com HIV, bem como necessidade de mais estudos para determinar parâmetros de uso delas e o significado clínico dessas potenciais interações.

Outro ponto que merece destaque é o fato de que alguns estudos terem sido estudos *in vitro*, o que não garante um efeito clinicamente relevante em seres humanos. Portanto, considerar e acompanhar a possibilidade de ocorrência dessas interações torna-se fundamental no cuidado, uma vez que a coadministração dessas plantas com antirretrovirais pode resultar em grave prejuízo. Por fim, entende-se que são necessários estudos mais amplos com números maiores de participantes para se avaliarem, de maneira mais segura, os riscos associados ao uso de plantas medicinais e medicamentos anti-HIV. Além disso, estudos que serviriam para entender como as plantas medicinais podem sensibilizar os receptores e potencializar os efeitos dos fármacos, para contribuir com o cuidado às pessoas com HIV.

## 5. Considerações Finais

Esta revisão integrativa de literatura possibilita uma reflexão crítica sobre as evidências científicas encontradas que contribuíram para a identificação de resultados que podem contribuir para a ampliação dos cuidados coletivos e individuais

destinados a pessoas vivendo com HIV, incluindo plantas medicinais, que podem induzir interações medicamentosas com risco potencial de interferir no tratamento antirretroviral. Ademais, há necessidade de novas pesquisas como outras metodologias, a exemplo de estudos randomizados ou de coorte sobre a temática em foco, de relevância para a RENISUS no Sistema Único de Saúde.

## Referências

- Ashafa A. T. O., Sunmonu T. O., Abass A. A., & Ogbe A. A. (2011). Laxative potential of the ethanolic leaf extract of Aloe vera (L.) Burm. f. in Wistar rats with loperamide-induced constipation. *Journal of Natural Pharmaceuticals*; 2(3), 158-162. [10.4103/2229-5119.86268](https://doi.org/10.4103/2229-5119.86268)
- Block, K. I., & Mead, M. N. (2003). Immune System Effects of Echinacea, Ginseng, and Astragalus: A Review. *Integrative Cancer Therapies*, 2(3), 247–267. <https://doi.org/10.1177/1534735403256419>
- Castro, M. R., & Figueiredo, F. F. (2019). Saberes tradicionais, biodiversidade, práticas integrativas e complementares: o uso de plantas medicinais no SUS. *Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, 15(31), 56–70. <https://doi.org/10.14393/hygeia153146605>
- Chang, B. L., van Servellen, G., & Lombardi, E. (2003). Factors Associated with Complementary Therapy Use in People Living with HIV/AIDS Receiving Antiretroviral Therapy. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 9(5), 695–710. <https://doi.org/10.1089/107555303322524544>
- Chaves R. C., & Lima R. A. (2020). Um Estudo Bibliográfico Sobre Plantas Medicinais Utilizadas No Tratamento Hiv/Aids. *Educamazônia-Educação, Sociedade e Meio Ambiente.*; 20(1),91-112. Disponível em: <https://periodicos.ufam.edu.br/index.php/educamazonia/article/view/7668>
- Cordeiro, C. H. G., Chung, M. C., & Sacramento, L. V. S. do. (2005). Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: Hypericum perforatum e Piper methysticum. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 15(3), 272–278. <https://doi.org/10.1590/s0102-695x2005000300019>
- de Maat, M. M. R., Hoetelmans, R. M. W., Mathôt, R. A. A., van Gorp, E. C. M., Meenhorst, P. L., Mulder, J. W., & Beijnen, J. H. (2001). Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS*, 15(3), 420–421. <https://doi.org/10.1097/00002030-200102160-00019>
- DiCenzo, R., Shelton, M., Jordan, K., Koval, C., Forrest, A., Reichman, R., & Morse, G. (2003). Coadministration of Milk Thistle and Indinavir in Healthy Subjects. *Pharmacotherapy*, 23(7), 866–870. <https://doi.org/10.1592/phco.23.7.866.32723>
- Gurley, B. J., Barone, G. W., Williams, D. K., Carrier, J., Breen, P., Yates, C. R., Song, P., Hubbard, M. A., Tong, Y., & Cheboyina, S. (2005). Effect of Milk Thistle (Silybum Marianum) and Black Cohosh (Cimicifuga Racemosa) Supplementation on Digoxin Pharmacokinetics in Humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(1), 69–74. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.006312>
- Hakkola J., Hukkanen J., Turpeinen M., & Pelkonen O. (2020) Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: An update. *Archives of Toxicology*; 94(11), 3671-3722. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02936-7>
- Haron, M. H., Avula, B., Gurley, B. J., Chittiboyina, A. G., Khan, I. A., & Khan, S. I. (2020). Possible Herb-Drug Interaction Risk of Some Nutritional and Beauty Supplements on Antiretroviral Therapy in HIV Patients. *Journal of Dietary Supplements*, 1–16. <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1846658>
- Hu, Z., Yang, X., Ho, P. C. L., Chan, S. Y., Heng, P. W. S., Chan, E., Duan, W., Koh, H. L., & Zhou, S. (2005). Herb-Drug Interactions. *Drugs*, 65(9), 1239–1282. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565090-00005>
- Kehinde I., Khan R., Nlooto M., Gordon M. (2021). Modulatory influences of antiviral bioactive compounds on cell viability, mRNA and protein expression of cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein in HepG2 and HEK293. *Cells. Bioorganic Chemistry*; 107. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104573>
- Kent, U. M., Aviram, M., Rosenblat, M., & Hollenberg, P. F. (2002). The Licorice Root Derived Isoflavan Glabridin Inhibits the Activities of Human Cytochrome P450S 3A4, 2B6, and 2C9. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(6), 709–715. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.6.709>
- Ladenheim, D., Horn, O., Werneke, U., Phillpot, M., Murungi, A., Theobald, N., & Orkin, C. (2008). Potential health risks of complementary alternative medicines in HIV patients. *HIV Medicine*, 9(8), 653–659. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2008.00610.x>
- Li Y., Meng Q., Yang M., Liu D., Hou X., Tang, L., & Bi H (2019). Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharmaceutica Sinica B.*; 9(6), 1113-1144. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.10.001>
- López Galera, R. M., Ribera Pascuet, E., Esteban Mur, J. L., Montoro Ronsano, J. B., & Juárez Giménez, J. C. (2008). Interaction between cat's claw and protease inhibitors atazanavir, ritonavir and saquinavir. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(12), 1235–1236. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0551-1>
- Madabushi, R., Frank, B., Drewelow, B., Derendorf, H., & Butterweck, V. (2006). Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *European journal of clinical pharmacology*; 62(3), 225-233. <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0096-0>
- Mazzari, A. L. D. A., & Prieto, J. M. (2014). Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. *Frontiers in Pharmacology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00162>
- Mncwangi, N., Chen, W., Vermaak, I., Viljoen, A. M., & Gericke, N. (2012). Devil's Claw—A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of Harpagophytum procumbens. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(3), 755–771. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.013>
- Monera, T. G., Wolfe, A. R., Maponga, C. C., Benet, L. Z., & Guglielmo, J. (2008). Moringa oleifera leaf extracts inhibit 6β-hydroxylation of testosterone by CYP3A4. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2(05). <https://doi.org/10.3855/jidc.201>



Oga, E. F., Sekine, S., Shitara, Y., & Horie, T. (2015). Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions: Insight into Mechanisms and Consequences. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 41(2), 93–108. <https://doi.org/10.1007/s13318-015-0296-z>

Piscitelli, S. C., Burstein, A. H., Welden, N., Gallicano, K. D., & Falloon, J. (2002). The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 34(2), 234–238. <https://doi.org/10.1086/324351>

Stolbach, A., Paziana, K., Heverling, H., & Pham, P. (2015). A Review of the Toxicity of HIV Medications II: Interactions with Drugs and Complementary and Alternative Medicine Products. *Journal of Medical Toxicology*, 11(3), 326–341. <https://doi.org/10.1007/s13181-015-0465-0>

Tanigawara, Y. (2000). Role of P-Glycoprotein in Drug Disposition. *Therapeutic Drug Monitoring*, 22(1), 137–140. <https://doi.org/10.1097/00007691-200002000-00029>

Tassotti Gelatti, G., De Oliveira, K. R., & Colet, C. de F. (2016). Potential drug interactions in relation with the use, medicine plants and herbal in premenopausal women period. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, 8(2), 4328–4346. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.2016.v8i2.4328-4346>

Whittemorer, R., & Knafk, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546–553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>

Yan den Bout-van den Beukel, C. J. P., Koopmans, P. P., van der Ven, A. J. A. M., De Smet, P. A. G. M., & Burger, D. M. (2006). Possible Drug–Metabolism Interactions of Medicinal Herbs with Antiretroviral Agents. *Drug Metabolism Reviews*, 38(3), 477–514. <https://doi.org/10.1080/03602530600754065>