



INTERAÇÕES ENTRE PRODUTOS À BASE DE
PLANTAS COM OS MEDICAMENTOS USADOS
EM CARDIOLOGIA

Joana Sofia de Almeida Pimentel Cavaco

Dissertação para obtenção do grau de

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Maria Graça Miguel

Dr^a Sofia Isabel Torres Borges

2014

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

INTERAÇÕES ENTRE PRODUTOS À BASE DE
PLANTAS COM OS MEDICAMENTOS USADOS
EM CARDIOLOGIA

Joana Sofia de Almeida Pimentel Cavaco

Dissertação para obtenção do grau de

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Maria Graça Miguel

Dr^a Sofia Isabel Torres Borges

2014

INTERAÇÕES ENTRE PRODUTOS À BASE DE PLANTAS COM OS MEDICAMENTOS USADOS EM CARDIOLOGIA

“Declaração de autoria de trabalho.”

“Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados são devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluída.”

“Copyright” de Joana Sofia de Almeida Pimentel Cavaco

“A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo apoio e carinho durante todo o meu percurso académico e que possibilitou-me a concretização desta nova etapa.

À Professora Graça Miguel pelo apoio e disponibilidade na orientação deste trabalho e pela partilha dos conhecimentos.

À Dr^a Sofia Borges pelo apoio e disponibilidade na orientação deste trabalho.

E a todos os Professores e Colegas pelos conhecimentos e apoio que transmitiram.

RESUMO

As doenças cardiovasculares incluem um amplo grupo de patologias que afetam o coração e os grandes vasos, as artérias e veias que constituem a rede de distribuição de sangue no organismo.

Em Portugal, as doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morte, e também entre as principais causas de morbidade e invalidez.

Nos últimos anos tem-se verificado um aumento do interesse pelos produtos à base de plantas que são considerados pela população como fazendo parte de uma terapêutica natural e tradicionalmente segura. No entanto, estas terapias podem interagir com os medicamentos e conseqüentemente levar a efeitos adversos perigosos, potenciando ou reduzindo o efeito da terapêutica. Tal como as interações entre os medicamentos, as interações entre os produtos à base de plantas e os medicamentos podem ser desencadeadas por mecanismos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, tornando-se especialmente preocupantes em fármacos com uma estreita janela terapêutica, como a varfarina e digoxina.

Neste âmbito, o farmacêutico deve ser ativo, educando a população e advertindo-a para os riscos inerentes ao consumo de plantas e medicamentos.

Assim, com esta dissertação pretende-se fazer uma revisão de potenciais interações existentes entre os produtos à base de plantas com os fármacos usados em cardiologia, avaliando o possível impacto clínico na eficácia da terapêutica.

Palavras-chave: Cardiologia, Interações, Medicamentos, Plantas medicinais

ABSTRACT

Cardiovascular diseases include a broad group of pathologies that affect the heart and the large vessels, arteries and veins consisting of the system of distribution of blood in the body.

Cardiovascular diseases remain the leading cause of death, morbidity and disability in Portugal.

In the past few years there has been an increase of the interest for herbal products, which are generally associated to a safe and harmless use. However these herbal products can interact with medicines and lead to dangerous side effects, enhancing or reducing pharmacologic effects. As with any medicine interaction, the interaction between herbal products and medicine can be triggered by pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms, becoming especially important when regarding drugs with narrow therapeutic indexes, such as warfarin or digoxin.

In this situation, the pharmacist should be active, educating the public and warning of the risks inherent in the use of plants and medicine.

The aim of this work is to review potential interactions between herbal products and medicine used in cardiology, assessing the possible clinical impact on the therapeutic efficacy.

Key words: Cardiology, Interactions, Medicines, Herbal medicines

ÍNDICE

RESUMO	iv
ABSTRACT	v
INTRODUÇÃO	1
MÉTODOS	3
CAPÍTULO I	
Aspetos Históricos sobre a Utilização de Plantas Medicinais	4
CAPÍTULO II	
Aparelho Circulatório	8
2.1. Fluxo do sangue através do coração	9
2.2. Sistema de Condução	9
2.3. Potenciais de ação	10
CAPÍTULO III	
Doenças cardiovasculares	12
2.1. O que são doenças cardiovasculares	12
2.2. Epidemiologia das doenças cardiovasculares	12
CAPÍTULO IV	
Fármacos usados em Cardiologia	14
4.1. Cardiotónicos	14
4.2. Antiarrítmicos	14
4.3. Simpaticomiméticos	15
4.4. Diuréticos	15
4.5. Modificadores do eixo renina angiotensina	15
4.6. Bloqueadores dos canais de cálcio	16
4.7. Depressores da atividade adrenérgica	16
4.8. Vasodilatadores	17
4.9. Antidislipídémicos	17
4.10. Anticoagulantes	18
4.11. Antiagregantes plaquetários	18
4.12. Fibrinolíticos	18
CAPÍTULO V	
Mecanismos de Interação entre Produtos à Base de Plantas e Medicamentos	21
5.1. Interações Farmacodinâmicas	21
5.2. Interações Farmacocinéticas	21

5.2.1. Citocromo P450	22
5.2.1.1. Indução enzimática.....	22
5.2.1.2. Inibição enzimática	23
5.2.1.3. Transportadores.....	23

CAPÍTULO VI

Interações entre produtos à base de plantas e medicamentos.....	25
6.1. Alho (<i>Allium sativum</i> L.).....	25
6.1.1. Habitat e distribuição.....	25
6.1.2. Partes utilizadas.....	25
6.1.3. Uso tradicional	25
6.1.4. Constituintes	25
6.1.5. Atividade farmacológica.....	26
6.1.6. Interações com medicamentos	27
6.1.6.1. Interação com Anticoagulantes	27
6.1.6.2. Interação com Antidislipídemicos	28
6.2. Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> L.)	29
6.2.1. Habitat e distribuição.....	29
6.2.2. Partes utilizadas.....	29
6.2.3. Uso tradicional	29
6.2.4. Constituintes	29
6.2.5. Atividade farmacológica.....	30
6.2.6. Interações com medicamentos	30
6.2.6.1. Interação com Antagonistas dos Recetores de Angiotensina	31
6.2.6.2. Interação com Antidislipídemicos	31
6.2.6.3. Interação com Bloqueadores β	32
6.2.6.4. Interação com Bloqueadores dos Canais de Cálcio.....	32
6.2.6.5. Interação com Cardiotônicos	32
6.3. Equinácea (<i>Echinacea</i> spp.)	33
6.3.1. Habitat e distribuição.....	33
6.3.2. Partes utilizadas.....	33
6.3.3. Uso tradicional	33
6.3.4. Constituintes	33
6.3.5. Atividade farmacológica.....	34
6.3.6. Interações com medicamentos	34

6.3.6.1. Interação com Anticoagulantes	35
6.2.6.1. Interação com Cardiotônicos	35
6.4. Ginkgo biloba (<i>Ginkgo biloba</i> L.).....	36
6.4.1. Habitat e distribuição.....	36
6.4.2. Partes utilizadas.....	36
6.4.3. Uso tradicional	36
6.4.4. Constituintes	36
6.4.5. Atividade farmacológica.....	36
6.4.6. Interações com medicamentos	37
6.4.6.1. Interação com Antiagregantes plaquetários	37
6.4.6.2. Interação com Anticoagulantes	39
6.4.6.3. Interação com Bloqueadores β	40
6.4.6.4. Interação com Bloqueadores dos Canais de Cálcio.....	40
6.4.6.5. Interação com Cardiotônicos	41
6.4.6.6. Interação com Estatinas	41
6.5. Ginseng (<i>Panax ginseng</i> C.A.Mayer).....	42
6.5.1. Habitat e distribuição.....	42
6.5.2. Partes utilizadas.....	42
6.5.3. Uso tradicional	42
6.5.4. Constituintes	43
6.5.5. Atividade farmacológica.....	43
6.5.6. Interações com medicamentos	43
6.5.6.1. Interação com Anticoagulantes	43
6.45.6.2. Interação com Bloqueadores dos Canais de Cálcio.....	44
6.6. Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i> L.).....	45
6.6.1. Habitat e distribuição.....	45
6.6.2. Partes utilizadas.....	45
6.6.3. Uso tradicional	45
6.6.4. Constituintes	45
6.6.5. Atividade farmacológica.....	46
6.6.6. Interações com medicamentos	47
6.6.6.1. Interação com Antiagregantes plaquetários	47
6.6.6.2. Interação Antiarrítmicos	48

6.6.6.1. Interação com Antianginosos	48
6.6.6.2. Interação com Anticoagulantes	48
6.4.6.3. Interação com Bloqueadores β	49
6.6.6.4. Interação com Bloqueadores dos Canais de Cálcio.....	49
6.6.6.5. Interação com Cardiotônicos	50
6.4.6.6. Interação com Estatinas.....	51

CAPÍTULO VII

Problemas associados ao uso de terapêuticas à base de plantas	57
CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	59
BIBLIOGRAFIA	60

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO II

Figura 2.1. Anatomia do coração.....	8
Figura 2.2. Sistema de condução do coração.....	10

CAPÍTULO III

Figura 3.1 Principais causas de morte em Portugal.....	13
--	----

CAPÍTULO VI

Figura 6.1. Alho (<i>Allium sativum</i> L.).....	25
Figura 6.2. Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> L.).....	29
Figura 6.3. Equinácea (<i>Echinacea spp.</i>).....	33
Figura 6.4. Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i> L.).....	36
Figura 6.5. Ginseng (<i>Panax ginseng</i> C.).....	42
Figura 6.6. Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i> L.).....	45

ÍNDICE DE TABELAS

CAPÍTULO IV

Tabela 4.1. Fármacos usados em Cardiologia.....19

CAPÍTULO VI

Tabela 6.1. Interações entre Plantas e medicamentos usados em Cardiologia.....53

ABREVIATURAS

ABC – ATP-binding cassette

a.C. – antes de Cristo

AhR – aryl hydrocarbon receptor

AMPc - adenosina monofosfato cíclico

ATP – adenosina trifosfato

AV – aurículo-ventricular

BCRP - breast cancer resistance protein

CAR – constitutive androstane receptor

COX - cicloxigenase

CYP450 – citocromo P450

DCVs – doenças cardiovasculares

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

GABA – ácido γ -aminobutírico

GMPc - guanosina monofosfato cíclico

HMG-CoA - hidrometilglutaril-coenzima A

IL - interleucina

INR – international normalized ratio

LDL – low density lipoproteins - lipoproteínas de baixa densidade

MAO – monoamina oxidase

MDR1 – multidrug resistance protein 1

mRNA – RNA mensageiro

NO – monóxido de azoto

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – pressão arterial

PBP – produtos à base de plantas

P-gp – glicoproteína P

PMs – plantas medicinais

PPAR α – peroxisome proliferator activated receptor α

PXR – pregnane X receptor

SA – nódulo sino-auricular ou nódulo sinusal

SNC – sistema nervoso central

VIH - vírus da imunodeficiência humana

VLDL – very low density lipoproteins - lipoproteínas de densidade muito baixa

INTRODUÇÃO

A utilização das plantas medicinais (PMs) e das suas preparações tem início desde o começo da história da humanidade tendo constituído um dos pilares dos cuidados de saúde em todo o mundo(1).

Nos últimos anos tem-se verificado um aumento no interesse pelos produtos à base de plantas (PBP) que são considerados pela população como sendo uma terapêutica natural e tradicionalmente segura(2). A sua utilização tem-se expandido globalmente, principalmente nos Estados Unidos, Austrália e Europa sendo a Alemanha responsável pelo maior consumo seguida da França e Itália(3,4).

Os doentes crónicos, nomeadamente doentes com artrite, cancro, doenças cardiovasculares, diabetes, doenças pulmonares e vírus da imunodeficiência humana (VIH) são os mais propensos à utilização destes produtos porque consideram ser inócuos, acabando por ser administrados juntamente com outros fármacos(1,5–7).

Os PBP são misturas complexas contendo compostos farmacologicamente ativos que podem interagir com os medicamentos o que pode resultar em casos potencialmente perigosos e até mesmo fatais, em especial no caso de medicamentos com janelas terapêuticas estreitas como a varfarina e a digoxina(4,8).

Em Portugal, existe comercializada uma grande variedade de PBP que não é sujeita à intervenção da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) não estando garantida a qualidade, segurança e eficácia terapêutica para o consumidor(9).

Para além disso, estes produtos estão acessíveis aos consumidores através de vários canais de distribuição, podendo ser encontrados para além das farmácias, em locais de venda não sujeitos a receita médica, loja de produtos naturais, supermercados e via internet o que dificulta ainda mais a perceção da extensão do uso deste tipo de produtos por parte dos consumidores(1,4).

O aumento da utilização de PBP conduz a um número cada vez maior de relatos de interações, no entanto, o conhecimento atual sobre esta problemática é ainda escasso, baseando-se sobretudo em extrapolações a partir de estudos acerca das ações farmacológicas das plantas ou em casos clínicos descritos(7).

O estudo das interações entre algumas das plantas e/ou seus produtos mais consumidas em Portugal nomeadamente o alho (*Allium sativum* L.), o cardo mariano (*Silybum marianum* L.), a equinácea (*Echinacea spp.*), o ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* L.), o ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mayer) e o hipericão (*Hypericum perforatum* L.) e os medicamentos usados no

tratamento de doenças cardiovasculares foram o grande objetivo do presente trabalho. Os possíveis mecanismos envolvidos em tais interações foram também alvo de estudo.

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada através das bases de dados Medline e Web of Science, em que foram selecionados os artigos publicados durante o período 2004 a 2014. Foram selecionados “case reports”, “case series”, estudos clínicos e outros estudos não clínicos com informação acerca da determinação dos mecanismos de interação entre plantas e medicamentos.

Foram selecionados apenas estudos em espanhol, francês, inglês e português.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram “herb-drugs interactions”, “herbal medicine” “phytotherapy”, “cardiovascular drugs interactions” e o cruzamento entre o nome das plantas e o nome de fármacos usados em Cardiologia.

As plantas incluídas na pesquisa foram o alho (*Allium sativum* L.), o cardo mariano (*Silybum marianum* L.), a equinácea (*Echinacea spp.*), o ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* L.), o ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mayer) e o hipericão (*Hypericum perforatum* L.).

Foram também consultados livros sobre as plantas medicinais e possíveis interações com fármacos.

CAPÍTULO I

Aspetos Históricos sobre a Utilização de Plantas Medicinais

O conhecimento sobre o valor terapêutico das plantas sempre acompanhou a evolução do ser humano através dos tempos(10). As civilizações primitivas cedo se aperceberam da existência, para além das plantas comestíveis, de outras dotadas de efeitos sobre o organismo desde efeitos tóxicos até à intervenção sobre a doença(10).

A utilização das plantas no tratamento das doenças começou de maneira empírica, associando por exemplo a forma das folhas ou dos frutos das plantas às partes do corpo humano doente, contudo, com o tempo e a experimentação, foram sendo selecionadas as plantas de maior interesse terapêutico(11).

Inicialmente, esta informação foi sendo transmitida oralmente às gerações seguintes e posteriormente com o aparecimento da escrita esses conhecimentos foram inscritos em documentos deixados por todas as civilizações que nos precederam(11).

Os povos da Mesopotâmia deram especial atenção às plantas com propriedades medicamentosas, cultivando-as e utilizando-as na preparação de medicamentos como por exemplo a assafétida, o gálbano, a mirra, o incenso, o açafraão, a chicória, o milho, a cevada, o ópio e o cânhamo(12).

A tábua de Nippur é considerada como o documento mais antigo da medicina datado há cerca de 3000 anos antes de Cristo (a.C.), onde são referidas várias drogas de origem vegetal, animal e mineral(10,12).

Os papiros oriundos da civilização egípcia referem a utilização de plantas para fins medicinais, religiosos ou mágicos(13). O papiro Ebers, decifrado pelo egiptólogo Georg Ebers, contem a seguinte afirmação introdutória “Aqui começa o livro relativo à preparação dos remédios para todas as partes do corpo”. Terá sido elaborado cerca de 1500 a.C. e é considerado o mais relevante documento sobre a história da medicina egípcia, fazendo referência ao tratamento de doenças internas dando indicações sobre a constituição dos medicamentos a empregar(10,13).

Os egípcios trabalhavam com drogas provenientes dos três reinos da natureza. No que diz respeito às drogas de origem vegetal podiam ser secas ou frescas, como por exemplo o sene, o zimbro, a dormideira, a artemísia, as sementes do linho, o funcho e rícino(10,12).

Utilizavam as drogas vegetais para a produção de substâncias medicamentosas, na confeção de perfumes e no embalsamento dos faraós. Existem relatos de que a rainha

Cleópatra utilizava o extrato da planta *Hyoscyamus*, rica em atropina, com a finalidade de dilatar a pupila para intimidar os adversários políticos nas discussões(14).

A civilização Chinesa revela um conhecimento bastante profundo sobre plantas medicinais e tóxicas, de tal forma que ainda hoje são usadas, plantas medicinais na medicina moderna, como o *Panax ginseng*, utilizada pelos chineses há mais de 3000 anos como o “elixir da longevidade”(10,14). São célebres os livros conhecidos por *Pents'ao* onde existem referências a vários fármacos entre os quais a efedra(10).

Na civilização indiana, a medicina *ayurveda* que consiste num estilo de vida que engloba ciência, religião e filosofia foi transmitida inicialmente por via oral pelos mestres *rishis*, acabando por ser incluída nos poemas sânscritos, os *Vedas*, e mais tarde oficializada na primeira escola médica ayurvédica, contribuindo para a publicação do livro *Charaka Samhita*(10). Este livro foi escrito por Charaka por volta de 700 a.C. e descreve cerca de 1500 plantas destacando 350 plantas com ação valiosa(10).

Existem relatos da utilização de raízes de *Rauwolfia serpentina* para várias doenças, desde mordeduras de cobra até estados de demência(14).

O período da Antiguidade Clássica deixou o seu contributo sobre a terapêutica das plantas através dos seus grandes médicos como Hipócrates considerado o “pai da medicina”; Galeno que preconizou na terapêutica a utilização de produtos dos três reinos da natureza e publicou uma coletânea de preparações à base de plantas com ação terapêutica, designadas ainda hoje de preparações “galénicas”; Teofrasto que deixou na sua obra “Histórias das Plantas” descrições botânicas acompanhadas de indicações sobre efeitos tóxicos e propriedades curativas e Dioscórides com a sua obra “*De Materia Medica*” onde aborda cerca de 600 drogas de origem vegetal, dando especial atenção à sua identificação, colheita e conservação(10,12).

Durante a Idade Média há uma paragem na arte de curar. Essa estagnação da terapêutica quanto ao uso de novos fármacos foi de algum modo compensada pelos árabes, pois estes ao dominarem o comércio do oceano Índico e os caminhos das caravanas provenientes da Índia e África, tiveram acesso a muitas plantas dessas regiões tais como a cânfora, o sândalo, a noz-moscada, o tamarindo e o cravinho(10).

Os mosteiros protagonizaram um papel relevante no campo médico-farmacêutico pela preservação de textos antigos e manuscritos com interesse no campo farmacêutico e pela criação de jardins botânicos nos quais eram cultivadas plantas medicinais necessárias à preparação dos medicamentos(12).

No Renascimento o empirismo da medicina cede lugar à experimentação, ao mesmo tempo que vão sendo introduzidos novos fármacos com a chegada dos portugueses à África, Índia e Brasil e dos espanhóis aos outros países da América do Sul(10).

O boticário Tomé Pires teve um papel importante, tendo sido enviado à Índia em 1511 como “feitor e veador das drogarias” e relata numa carta em 1516, a origem geográfica bem como as aplicações das drogas usadas no Oriente(10).

Garcia da Orta também se destaca nesta época com a publicação da obra “*Coloquios dos simples, e drogas he cousas mediçinais da Índia, e assi dalguas frutas achadas nella onde se tratam algumas cousas tocantes amedicina, pratica, e outras cousas boas, pera saber...*”, em 1563, onde faz uma descrição mais perfeita de fármacos até aí nunca descritos baseada na observação e experimentação pessoal depois de ter permanecido na Índia mais de trinta anos(10).

As descobertas não se limitaram apenas à flora da África e Índia, destacando-se o contributo dos jesuítas na divulgação dos medicamentos usados pelos indígenas do Brasil, dando a conhecer a ação emética da ipecacuanha, propriedades antissépticas e cicatrizantes do óleo-resina copaíba, e outras plantas como o jaborandi, a canafístula, o estramónio e o aloés(10).

Em 1673, o farmacêutico Pierre Pomet publica a obra “*Histoire Général des Drogues*” onde procede à classificação e descrição taxonómica das plantas medicinais que se traduz numa identificação botânica mais precisa dos fármacos(10). Foi a partir desta época, que nas Universidades se encoraja o estudo das plantas medicinais através da criação de jardins botânicos(10).

Após este período, começam a aparecer na Europa plantas e produtos medicinais exóticos, como por exemplo a casca de quina que começa a ser usada no combate ao paludismo entre 1640 e 1650, a ipecacuanha, a baunilha descoberta pelos espanhóis, as folhas de coca, tão conhecidas dos incas e a sénega empregue pelos índios(10).

No século XIX, distinguem-se farmacêuticos e químicos no isolamento de compostos ativos a partir de plantas. Derosne, extrai do ópio a narcotina e uma mistura de alcalóides, da qual Sertuner isola a morfina, Leroux isola a salicina do salgueiro que conduziu à síntese do ácido acetilsalicílico, Robiquet isola a amigdalina das amêndoas amargas e Quevenne e Homolle obtêm a digitalina da dedaleira(10,12).

A partir deste século, com o isolamento dos constituintes com atividade farmacológica e com o início da síntese química na obtenção de novas moléculas, a utilização direta das plantas medicinais diminuiu nos países mais desenvolvidos(9,11). Contudo, nos

finais do século passado o interesse pela fitoterapia aumenta, começando na Alemanha, França e Reino Unido, passando a outros países europeus e à América do Norte(11).

Esse interesse pelos fármacos vegetais deve-se principalmente por se terem verificado benefícios em certos tipos de patologias, mas também pelo aumento da informação sobre os compostos ativos e farmacologia destes medicamentos à base de plantas, aparecimento de novas formas farmacêuticas e desenvolvimento de métodos analíticos que garantem um melhor controlo de qualidade das matérias-primas(11).

A nível científico tem surgido maior interesse no estudo das plantas medicinais, que é visível pelo aumento da investigação na área de saúde, por parte de instituições universitárias e organismos profissionais; pelo aparecimento de publicações a nível internacional de grande rigor científico e o aumento da informação técnica disponível em revistas, livros ou base de dados(11).

Com o estudo da composição bem como da atividade farmacológica das plantas medicinais, pretende-se que a fitoterapia deixe de se fundamentar no uso tradicional mas se baseie na qualidade, eficácia e segurança(11).

CAPÍTULO II

Aparelho Circulatório

O aparelho circulatório é constituído pelo coração, os vasos sanguíneos e o sangue(15).

O sangue é bombeado pelo coração para os vasos sanguíneos que se estendem por todo o corpo, sendo responsável pela distribuição de nutrientes e oxigénio até às células transportando o dióxido de carbono e os produtos degradados pelas mesmas, transporte de água, eletrólitos, hormonas e enzimas que regulam os processos orgânicos, manutenção do pH e da temperatura corporal, está envolvido na formação de coágulos e na proteção contra substâncias estranhas(15,16).

O coração é um órgão muscular localizado na cavidade torácica, entre os pulmões, envolvido por um saco de dupla membrana designado pericárdio(16,17).

A parede cardíaca é constituída por três camadas de tecido: o epicárdio, o miocárdio e o endocárdio(16). O epicárdio é uma fina membrana serosa que constitui o revestimento da superfície exterior do coração, o miocárdio representa a espessa camada intermédia da parede cardíaca e é composto por células musculares cardíacas que são responsáveis pela capacidade contráctil do coração(16). O endocárdio é a camada mais fina da parede cardíaca que consiste numa camada de células endoteliais que revestem a superfície interna do coração(15).

O coração está dividido em quatro cavidades: duas aurículas e dois ventrículos (figura 2.1)(16,17).

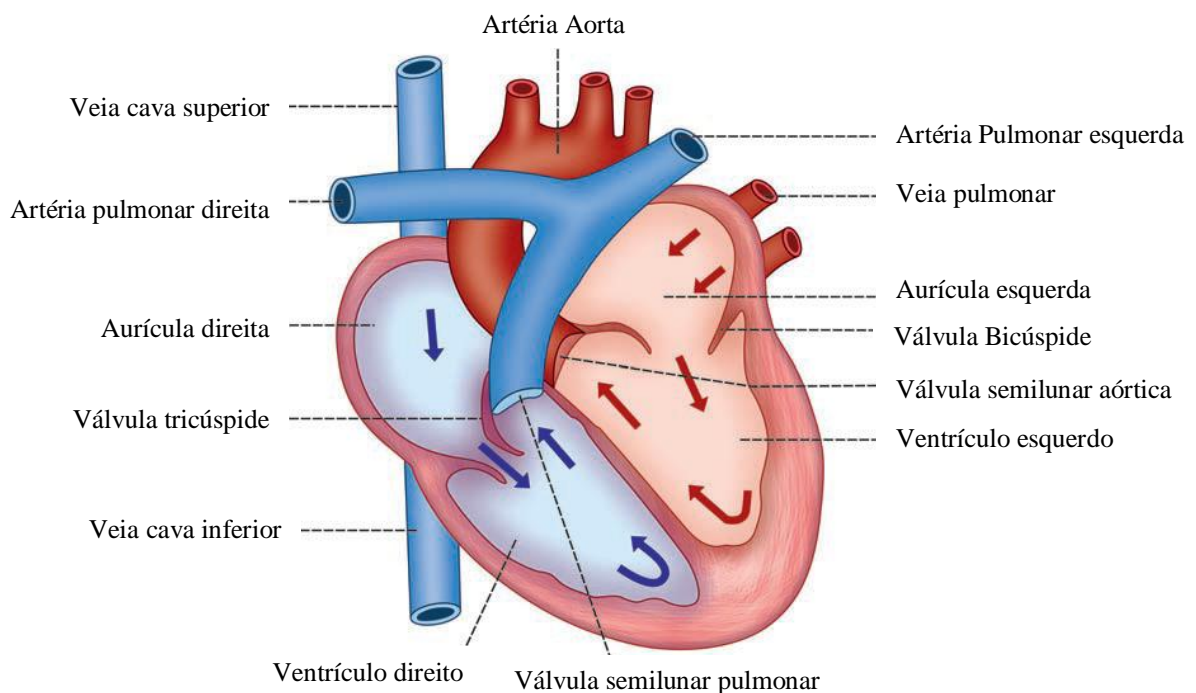


Figura 2.1. Anatomia do coração(18)

Em cada canal aurículo-ventricular existe uma válvula aurículo-ventricular, estas válvulas permitem a passagem do sangue da aurícula para os ventrículos e impedem o seu retorno para a aurícula(16,18). A válvula aurículo-ventricular entre a aurícula direita e o ventrículo direito é chamada de válvula tricúspide. A válvula bicúspide encontra-se entre a aurícula esquerda e o ventrículo esquerdo(16,18). A artéria aorta e artéria pulmonar possuem válvulas semilunares aórtica e pulmonar respectivamente, que impedem o refluxo do sangue das artérias para os ventrículos durante a diástole(16).

Os ventrículos funcionam como bombas enchendo rapidamente durante o período da diástole (relaxamento do miocárdio) e contraindo durante o período de sístole (contração do miocárdio)(16).

2.1. Fluxo do sangue através do coração

O sangue proveniente de todos os tecidos do corpo entra na aurícula direita através da veia cava superior e veia cava inferior, passando para o ventrículo direito(16). A contração do ventrículo direito permite a entrada do sangue para a artéria pulmonar, que se ramifica para formar as artérias pulmonares direita e esquerda, que transportam o sangue em direção aos pulmões onde será oxigenado - Circulação Pulmonar(15,16).

O sangue retorna dos pulmões e entra na aurícula esquerda através das veias pulmonares, passando depois para o ventrículo esquerdo(16). A contração do ventrículo esquerdo permite a entrada do sangue na artéria aorta - Circulação Sistémica- fazendo o aporte de oxigénio e nutrientes para as restantes células do organismo(16).

2.2. Sistema de Condução

A contração do músculo cardíaco, tal como a de músculo-esquelético, é desencadeada por despolarização da membrana plasmática(17).

As células do miocárdio estão ligadas umas às outras através de junções que permitem que os potenciais de ação passem de uma célula para a célula adjacente(16,17).

Os potenciais de ação têm origem no nóculo sino-auricular (SA) ou nóculo sinusal, localizado na aurícula direita numa zona mediana da entrada da veia cava superior e propagam-se através da parede da aurícula desde o nóculo SA até ao nóculo aurículo-ventricular (AV) localizado na zona mediana da válvula aurículo-ventricular direita(16).

Os potenciais de ação propagam-se pelo nóculo AV e pelo feixe de His, que se estende desde o nóculo AV até ao septo interventricular(16). O feixe de His divide-se em dois ramos

esquerdo e direito e os potenciais de ação descem para o vértice de cada ventrículo sendo transportados pelas fibras de Purkinje até às paredes ventriculares (Figura 2.2)(16,17).

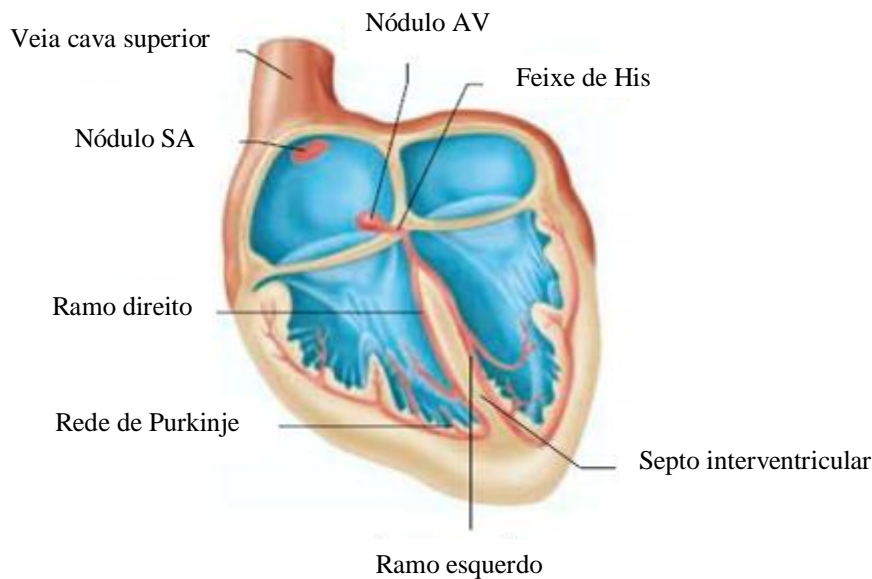


Figura 2.2. Sistema de condução do coração(17)

O nódulo SA é designado de pacemaker do coração pois este contrai-se espontânea e ritmicamente(16). As células pacemaker geram espontaneamente potenciais de ação a intervalos regulares(16). Estes potenciais de ação propagam-se por meio do sistema de condução cardíaco a outras células do músculo cardíaco, levando a que os canais de Na^+ dependentes de voltagem abram. Daqui resulta a produção de potenciais de ação e a contração das células do músculo cardíaco(16).

2.3. Potenciais de ação

Os potenciais de ação no músculo cardíaco, tal como no músculo-esquelético exibem uma despolarização seguida de repolarização do potencial de membrana de repouso(16). Os potenciais de ação são produzidos pelas mudanças de permeabilidade da membrana resultante das alterações que ocorrem nos canais de membrana(16).

No músculo cardíaco o potencial de ação consiste numa rápida fase de despolarização, seguida por uma rápida repolarização inicial. Posteriormente há um período prolongado de repolarização lenta designado planalto, seguido por uma fase de repolarização final(16).

Os canais de Na^+ dependentes de voltagem abrem e deste modo os iões de sódio difundem-se na célula causando a sua despolarização rápida(16,17).

A repolarização resulta de variações na permeabilidade da membrana ao Na^+ , K^+ e Ca^{2+} (16). A repolarização inicial ocorre quando os canais de Na^+ dependentes de voltagem encerram e abre um pequeno número de canais K^+ dependentes de voltagem. Deste modo a entrada de Na^+ na célula termina e ocorre a saída de K^+ . De seguida dá-se a fase de planalto com a abertura dos canais Ca^{2+} dependentes de voltagem e a entrada de Ca^{2+} na célula contraria a mudança de potencial produzida pela saída de K^+ (16).

A fase de planalto termina e a repolarização final começa quando os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem fecham e abrem muitos canais de K^+ dependentes de voltagem(16). Deste modo, o cálcio deixa-se de difundir na célula e a tendência para o potássio se difundir para fora dela aumenta(16).

CAPÍTULO III

Doenças Cardiovasculares (DCVs)

3.1. O que são as DCVs?

A DCV é causada por alterações patológicas no coração e vasos sanguíneos, e abrange um vasto leque de doenças como doença cardíaca coronária, a doença cerebrovascular, a hipertensão arterial, a doença arterial periférica, a doença cardíaca reumática, a doença cardíaca congênita, a insuficiência cardíaca, a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar(19,20).

É uma doença multifatorial pois resulta de complexas interações entre fatores genéticos e ambientais com dois grupos de fatores de risco: os modificáveis e não modificáveis. Os fatores de risco modificáveis estão relacionados com o estilo de vida, como a dieta, o exercício físico, o tabaco e o álcool e os que passam mais despercebidos como a hipertensão, o colesterol, os triglicéridos e os níveis de glicemia elevados(19). Os fatores não modificáveis são aqueles sobre os quais não é possível intervir, e por esse motivo, não são alteráveis – pertencem a este grupo a idade, o sexo e a história familiar. Apesar de serem inalteráveis, estes contribuem significativamente para o desenvolvimento das DCVs(19).

Uma dieta pouco saudável, o tabagismo, a falta de exercício físico e o uso abusivo do álcool são responsáveis por 80% das doenças coronárias cardíacas e das doenças cerebrovasculares(20).

Os problemas cardiovasculares têm custos económicos graves, quer no tratamento, quer no número de baixas por doença, pelo que as medidas de prevenção devem começar cedo, e passam por atitudes que incluem o controlo de peso, da diabetes, da pressão arterial, aumento da atividade física, a cessação tabágica, a redução do consumo de doces e bebidas açucaradas, a ingestão moderada de bebidas alcoólicas, o aumento do consumo de frutas e vegetais, limitar o consumo de sal e optar por uma dieta mediterrânica(19).

3.2. Epidemiologia das DCVs

As DCVs são a principal causa de morte a nível mundial, sendo uma verdadeira epidemia global, para a qual tem contribuído a globalização, a urbanização e o envelhecimento(19).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 17,3 milhões de pessoas morreram em 2008 com uma doença cardiovascular, representando cerca de 30% de todas as

causas de morte. Dessas mortes, cerca de 7,3 milhões foram devido a doença cardíaca coronária e 6,3 milhões foram devido a acidente vascular cerebral(20).

Se não forem tomadas as medidas adequadas, a OMS estima que em 2030 cerca de 23,3 milhões de pessoas morrerão devido a uma DCV(19,20).

Nas últimas décadas verificou-se globalmente na população portuguesa uma notória redução da taxa de mortalidade por DCVs, no entanto são ainda a principal causa de mortalidade, morbidade e invalidez em Portugal (Figura 3.1)(21,22).

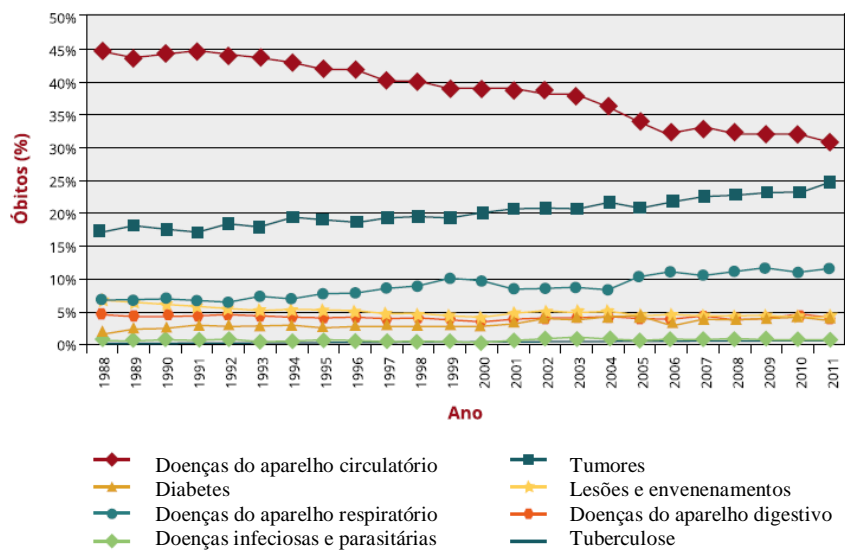


Figura 3.1 Principais causas de morte em Portugal(22)

A área dos medicamentos cardiovasculares é aquela que apresenta um maior nível de consumo em Portugal e, em 2010 constituiu 27% da despesa total em medicamentos(23).

CAPÍTULO IV

Fármacos usados em Cardiologia

São vários os fármacos usados em Cardiologia, e torna-se cada vez mais difícil agrupar os fármacos em determinados grupos pois um determinado fármaco pode ter várias indicações, assim como uma determinada situação clínica pode ter uma abordagem com vários fármacos(24).

As classes farmacológicas abordadas no trabalho estão sumarizadas na Tabela 4.1.

4.1. Cardiotônicos

Os cardiotônicos, como a digoxina, produzem um efeito inotrópico positivo (8,24).

A digoxina é um glicosídeo cardiotônico que inibe uma bomba permutadora de sódio, a Na^+/K^+ ATPase ao nível do miócito cardíaco, fibras de Purkinje e outros tecidos e é utilizada na insuficiência cardíaca, fibrilhação e “flutter” auriculares(8,25).

4.2. Antiarrítmicos

Os antiarrítmicos são usados no tratamento de diferentes arritmias como por exemplo extrassístoles ventriculares, taquicardias e fibrilhação(8,26).

A sua classificação baseia-se segundo um critério eletrofisiológico sendo a mais usada a de Vaughan Willians dividindo os fármacos em quatro classes(8).

A classe I inclui os antiarrítmicos que bloqueiam a entrada rápida de sódio para as células e esta classe pode ser subdividida em três grupos de acordo com a duração do potencial de ação(26). Os fármacos da classe Ia prolongam a duração do potencial de ação e incluem a quinidina. A classe Ib encurta a duração do potencial de ação e incluem a lidocaína e a classe Ic apresentam efeitos mínimos na duração do potencial de ação onde se encontra a flecainida e a propafenona(26).

Na classe II incluem-se os fármacos bloqueadores dos recetores adrenérgicos β que levam a uma diminuição da velocidade de despolarização das células pacemaker(26).

Na classe III incluem-se os fármacos que prolongam a repolarização como a amiodarona(26).

A classe IV abrange os bloqueadores de canais de cálcio, que atuam ao diminuir a excitabilidade das células que dependem essencialmente do íão cálcio, por exemplo nas células do nódulo SA e do nódulo AV(26). Neste grupo incluem-se o verapamil e diltiazem(24).

4.3. Simpaticomiméticos

As aminas simpaticomiméticas são usadas no tratamento do choque e da hipotensão arterial sintomática. Incluem-se neste grupo a etilefrina e a midodrina(24).

4.4. Diuréticos

Os diuréticos são fármacos que aumentam o fluxo urinário e a excreção de sódio sendo utilizados para ajustar o volume e/ou composição dos líquidos corporais em várias situações clínicas como a hipertensão, insuficiência cardíaca e na remoção de edemas(24,27).

Existem vários tipos de diuréticos, atuando cada um de um modo distinto:

As **tiazidas e análogos** atuam por inibição da reabsorção de sódio na porção inicial do túbulo contornado distal. Neste grupo estão incluídos um conjunto de fármacos com estrutura tiazídica (altizida, bendrofluazida, clorotiazida, ciclopentatiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida e politiazida) e outros fármacos que partilham com as tiazidas o mecanismo de ação (clorotalidona, indapamida, metolazona e xipamida)(26).

Os **diuréticos de ansa** inibem a reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle(26). Neste grupo estão incluídos a furosemida, a bumetanida, o ácido etacrínico e a torasemida(26).

Os **diuréticos poupadores de potássio** inibem a excreção de potássio a nível terminal do túbulo contornado distal e no túbulo coletor e neste grupo incluem-se a amilorida e o triantereno(26). Incluem-se também os antagonistas da aldosterona (espironolactona, eplerenona e o canrenoato de potássio)(26).

Os **inibidores da anidrase carbónica** bloqueiam a reabsorção de bicarbonato de sódio no túbulo proximal. Incluem-se neste grupo a acetazolamida, a brinzolamida e a dorzolamida(26).

Os **diuréticos osmóticos** limitam a reabsorção de água no túbulo proximal e a nível da ansa de Henle. Neste grupo incluem-se o manitol(26,27).

4.5. Modificadores do eixo renina angiotensina

O sistema renina angiotensina é um importante componente na regulação da pressão arterial. Este sistema conduz ao aumento da pressão arterial pela ação vasoconstritora da angiotensina II e retenção de sódio e água mediada pela aldosterona que é libertada pela angiotensina II(26).

Duas classes de fármacos atuam de modo específico no sistema renina - angiotensina: **os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)** e **os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA)**(26).

Os **IECA** atuam por inibição da enzima de conversão da angiotensina II impedindo a conversão de angiotensina I em angiotensina II(26). Neste grupo incluem-se o benazepril, o captopril, o cilazapril, o enalapril, o fosinopril, o imidapril, o lisinopril, o peridonpril, o quinapril, o ramipril, o trandolapril e o zofenopril(24,26).

Os **ARA** são bloqueadores específicos dos recetores da angiotensina II e neste grupo incluem-se o candesartan, o eprosartan, o irbesartan, o losartan, o olmesartan, o telmisartan e o valsartan(24,26).

Estes fármacos são utilizados na hipertensão, no entanto também têm sido utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca(24).

4.6. Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio, além dos seus efeitos antianginosos e antiarrítmicos também reduzem a resistência periférica e pressão arterial (PA)(26). O mecanismo de ação na hipertensão consiste na inibição do influxo de cálcio nas células musculares lisas arteriais(26). Neste grupo incluem-se a amlodipina, o diltiazem, a felodipina, a isradipina, a lacidipina, a lercanidipina, a nicardipina, a nifedipina, a nilvadipina, a nimodipina, a nitrendipina e o verapamil(24).

4.7. Depressores da atividade adrenérgica

Os **bloqueadores α** atuam por redução da resistência vascular periférica e da PA, através do bloqueio dos receptores α , presentes no músculo liso vascular, que determinam o tônus das arteríolas e das veias(26). Neste grupo incluem-se a doxazosina, fenoxibenzamina e a fentolamina(24).

Os **bloqueadores β** antagonizam os efeitos das catecolaminas nos receptores β -adrenérgicos que resulta na diminuição do débito e frequência cardíaca(26). São usados em arritmias, hipertensão, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca(28). Neste grupo incluem-se o acebutolol, o atenolol, o bisoprolol, o metoprolol, o nebivolol, o propanolol, o tertalolol, o nadolol, o carvedilol e o labetalol(24).

4.8. Vasodilatadores

Neste grupo serão abordados os antianginosos e outros vasodilatadores usados no tratamento da insuficiência arterial e periférica(24).

Os **nitratos** são vasodilatadores coronários e são utilizados na angina de peito e insuficiência cardíaca(24). Incluem-se neste grupo o mono- e di- nitrato de isossorbida e a nitroglicerina(24).

A ivabradina apesar de não ser um vasodilatador, pertence ao grupo dos antianginosos. Reduz a frequência cardíaca por inibição dos canais If do pacemaker cardíaco que controla a despolarização diastólica do nódulo SA e regula a frequência cardíaca(29). É utilizada na angina de peito e insuficiência cardíaca(29).

No subgrupo dos outros vasodilatadores incluem-se a codergocrina, a naftidrofurilo, a pentoxifilina e o mesilato de di-hidroergocristina(24).

4.9. Antidislipídicos

Os níveis elevados de colesterol nomeadamente do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) constituem um fator de risco para aterosclerose que por sua vez leva ao desenvolvimento de uma doença cardiovascular(8).

Existem vários tipos de antidislipídicos, atuando cada um de um modo distinto:

As **estatinas** são inibidoras da hidrometilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima que catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, a etapa limitante da biossíntese do colesterol(8,30). São efetivos na redução dos níveis de LDL e lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e para além disso, apresentam atividade antioxidante e anti-inflamatória(8,24).

Incluem-se neste grupo a atorvastatina, a fluvastatina, a lovastatina, a pitavastatina, a pravastatina, a rosuvastatina e a sinvastatina(24).

Os **fibratos** atuam por interação com recetores nucleares, o “ peroxisome proliferator activated receptor α ” (PPAR α) promovendo a estimulação da oxidação dos ácidos gordos(8). Incluem-se o genfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, etofibrato, ciprofibrato(24).

Os **inibidores seletivos da absorção de colesterol** inibem seletivamente a absorção intestinal do colesterol quer de origem biliar quer proveniente da dieta(26). Neste grupo inclui-se a ezetimiba(26).

As **resinas ligadoras dos ácidos biliares** ligam-se aos ácidos biliares inibindo a reabsorção dos ácidos biliares promovendo o aumento da sua síntese a partir do colesterol onde se inclui a colestiramina(8).

4.10. Anticoagulantes

Estes fármacos interferem na coagulação sanguínea, diminuindo-a e são usados na profilaxia das trombozes ou da extensão dos trombos já existentes na circulação venosa(26).

Os anticoagulantes bloqueiam a sequência da coagulação, reduzindo a deposição de fibrina por diferentes mecanismos(8).

Neste grupo incluem-se a heparina, o acenocumarol, a varfarina, fenprocoumon e o rivaroxabano.

4.11. Antiagregantes plaquetários

Estes fármacos opõem-se à ativação plaquetária necessária para a formação do trombo hemostático e são usados na prevenção de acidentes trombóticos(8).

Neste grupo incluem-se o ácido acetilsalicílico, o clopidogrel, a ticlopidina, o abciximab, o tirofibam e o eptifibatide.

4.12. Fibrinolíticos

Estes fármacos ativam a transformação do plasminogénio em plasmina, com o objetivo de destruir os trombos(8). Neste grupo incluem-se o ácido aminocapróico e a aprotinina.

Tabela 4.1. Fármacos usados em Cardiologia

Grupo	Classe	Fármaco
Cardiotónicos		Digoxina
Antiarrítmicos	Classe I	Flecainida Propafenona
	Classe II	Bloqueadores β
	Classe III	Amiodarona
	Classe IV	Diltiazem Verapamil
Simpaticomiméticos		Etilefrina
Diuréticos	Tiazidas e análogos	Altizida Bendrofluazida Clorotiazida Ciclopentatiazida Hidroclorotiazida Politiazida Clorotalidona Indapamida Metolazona Xipamda Hidroflumetiazida
	Diuréticos de ansa	Furosemida Bumetanida Ácido etacrínico Torasemida
	Diuréticos poupadores de potássio	Espironolactona Eplerenona Canrenoato de potássio
	Inibidores de anidrase carbónica	Acetazolamida Brinzolamida Dorzolamida
	Diuréticos osmóticos	Manitol
Modificadores do eixo renina angiotensina	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	Benazepril Captopril Cilazapril Enalapril Fosinopril Imidapril Lisinopril Peridonpril Quinapril Ramipril Trandolapril Zofenopril
	Antagonistas dos recetores da angiotensina	Candesartan Eprosartan Irbesartan Losartan Olmesartan Telmisartan Valsartan

Tabela 4.1. Continuação

Grupo	Classe	Fármaco	
Bloqueadores da entrada de cálcio		Amlodipina Felodipina Lacidipina Nicardipina Nilvadipina Nitrendipina	Diltiazem Isradipina Lercanidipina Nifedipina Nimodipina Verapamil
Bloqueadores α		Doxazosina Fenoxibenzamina Fentolamina	
Bloqueadores β		Acebutolol Bisoprolol Nebivolol Tertalolol Carvedilol	Atenolol Metoprolol Propranolol Nadolol Labetalol
Vasodilatadores	Nitratos	Mono- e Di- nitrato de isossorbida Nitroglicerina	
	Outros Vasodilatadores	Codergocrina Mesilato de di-hidroergocristina	Naftidrofurilo Pentoxifilina
Antidislipídemicos	Estatinas	Atorvastatina Lovastatina Pravastatina Sinvastatina	Fluvastatina Pitavastatina Rosuvastatina
	Fibratos	Genfibrozil Bezafibrato	Fenofibrato Etofibrato Ciprofibrato
	Inibidores seletivos da absorção de colesterol	Ezetimiba	
	Resinas ligadoras dos ácidos biliares	Colestiramina	
Anticoagulantes	Heparina Varfarina	Acenocumarol Fenprocoumon	Rivaroxabano
Antiagregantes plaquetares	Ácido acetilsalicílico Abciximab	Clopidogrel Tirofiban	Ticlopidina Eptifibatide
Fibrinolíticos	Ácido aminocapróico		Aprotinina

CAPÍTULO V

Mecanismos de interação entre Produtos à Base de Plantas e Medicamentos

A interação entre um PBP e um medicamento ocorre quando o PBP tem a capacidade de alterar os efeitos farmacológicos de um fármaco, podendo ocorrer uma potenciação ou inibição do efeito do fármaco e/ou da planta(31).

As interações entre os PBP e os medicamentos regem-se pelos mesmos mecanismos farmacodinâmicos e farmacocinéticos que as interações entre os medicamentos(31).

Contudo os mecanismos de interações apresentam grande variabilidade inter e intra-individual uma vez que a sua ocorrência depende das características da pessoa exposta incluindo a idade, o sexo, o estado nutricional, a patologia bem como as diferenças inter-individuais relacionadas com a atividade das enzimas metabólicas presentes nos tecidos(5,32).

5.1. Interações Farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas ocorrem quando o PBP partilha o mesmo local de ação do fármaco, podendo este ser um recetor e/ou uma enzima, ou atuando em locais diferentes afetam a mesma atividade biológica(32).

As interações farmacodinâmicas podem ser classificadas como interações agonistas e antagonistas(2).

Uma interação agonista ocorre quando o PBP apresenta a mesma ação farmacológica que o fármaco, potenciando a ação do fármaco e uma interação antagonista ocorre quando o PBP apresenta uma ação farmacológica oposta à do fármaco o que resulta na diminuição da eficácia do fármaco(31).

5.2. Interações Farmacocinéticas

Uma interação farmacocinética ocorre quando um ou vários compostos(s) do PBP tem/têm a capacidade de interferir com o percurso farmacocinético do fármaco resultando numa alteração na absorção através da alteração da motilidade intestinal, alteração do pH, mecanismos de complexação e modulação dos transportadores de efluxo e absorção; na distribuição através do deslocamento do fármaco por outra molécula com maior afinidade com as proteínas plasmáticas; no metabolismo através da indução e inibição das enzimas de metabolização e na excreção através da modulação dos transportadores de efluxo(2,5,32).

Estes mecanismos resultam na alteração na concentração do fármaco e no número de moléculas disponíveis para atuar no seu local de ação(5).

5.2.1. Citocromo P450

O corpo humano possui um sistema de defesa contra xenobióticos que consiste na sua conversão em substâncias polares hidrossolúveis, mais facilmente excretadas pela urina(32).

Para esses efeitos têm lugar uma série de reações enzimáticas fundamentalmente de dois tipos: Reações de fase I que resultam na oxidação, redução e hidrólise de funções químicas permitindo a adição ou revelação de grupos (-OH, -SH, NH₂ ou -COOH) que ficam disponíveis para as reações de fase II que incluem conjugação das moléculas com o ácido glucurônico, sulfato, glutatião, acetil, metil e aminoácidos, tornando-as geralmente mais hidrossolúveis(32).

O citocromo P450 (CYP450) é o sistema enzimático mais importante do metabolismo de fase I, permitindo a eliminação de substâncias lipossolúveis endógenas e exógenas através de reações de oxidação e redução (32). É responsável pelo metabolismo da maioria dos fármacos e pertence a uma grande família de isoenzimas que se podem encontrar em vários tecidos como o intestino, rins ou pele mas predominantemente no fígado.

A família CYP450 é característica pela sua grande diversidade sendo composta por 26 subfamílias, nos mamíferos, em que os membros CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 são os que se revestem de maior importância clínica no metabolismo dos fármacos(32).

5.2.1.1. Indução enzimática

A indução enzimática resulta da estimulação da atividade enzimática resultando de um aumento da concentração intracelular da enzima(32).

Os recetores nucleares são ativados por ligandos endógenos ou exógenos como o “pregnane X receptor” (PXR), o “constitutive androstane receptor” (CAR) e o “aryl hydrocarbon receptor” (AhR) resultando num aumento de transcrição de um gene, aumento da síntese de RNA mensageiro (mRNA) e dos níveis de proteínas(5,33).

É um processo mais longo que a inibição enzimática podendo demorar dias ou semanas a desenvolver-se pois envolve a expressão de genes(4).

A indução das isoenzimas do CYP450 causa sérios efeitos na farmacocinética dos fármacos resultando num aumento da “clearance”, bioativação de pró-fármacos e concentração de metabolitos tóxicos. O aumento da “clearance” do fármaco conduz à redução ou falha da terapêutica, por outro lado, o aumento da bioativação do pro-fármacos resulta num

aumento da concentração plasmática da substância ativa e por isso maior risco de efeitos adversos e toxicidade(34).

5.2.1.2. Inibição enzimática

A inibição das enzimas do CYP450 pode ser classificada em inibição irreversível e reversível, podendo esta dividir-se em competitiva e não competitiva(4).

Na inibição reversível competitiva há uma competição entre o fármaco e o(s) composto(s) ativo(s) da planta pelo sítio ativo da enzima, no entanto, na inibição reversível não competitiva o inibidor liga-se ao sítio alostérico da enzima que conduz a uma alteração da conformação da mesma impedindo a ligação do fármaco à enzima. Neste tipo de inibição a enzima volta à conformação inicial após a saída do inibidor, por outro lado, na inibição irreversível o inibidor estabelece interações covalentes com a enzima e esta não readquire atividade(4,5).

Este mecanismo ao contrário da indução enzimática pode ocorrer em 2 ou 3 dias o que resulta num rápido risco de toxicidade(5).

A inibição enzimática resulta na redução da atividade da enzima podendo conduzir ao aumento da concentração plasmática do fármaco ou diminuição da concentração da substância ativa no caso de pró-fármacos e conseqüentemente risco de toxicidade e ineficácia terapêutica respectivamente(32).

5.2.1.3. Transportadores

Os fármacos e as substâncias endógenas atravessam as membranas biológicas através de vários mecanismos como a difusão passiva, e também através de proteínas transportadoras(4).

A glicoproteína P (P-gp), pertencente à família de transportadores “ATP-binding cassette” (ABC), é codificada pelo gene “multidrug resistance protein 1” (*MDR1*) e revelou-se um transportador relevante no transporte de fármacos(5,35).

É uma bomba de efluxo dependente de adenosina trifosfato (ATP) localizada na membrana apical das células do trato gastrointestinal, fígado, rins, pulmão, placenta e barreira hematoencefálica(5,35). Tem um papel de destoxificação e proteção do organismo contra xenobióticos tóxicos e metabolitos excretando-os para a urina, bÍlis e intestino tendo impacto na extensão da absorção, distribuição e eliminação(5,36,37). A indução da P-gp parece ser regulada pelos recetores nucleares como o PXR e CAR(5,37).

A inibição ou indução deste transportador conduz a um aumento ou diminuição da concentração plasmática do fármaco resultando num aumento de toxicidade ou falha terapêutica respectivamente(5).

CAPÍTULO VI

Interações entre produtos à base de plantas e medicamentos

As interações entre PBP e os medicamentos têm sido descritas em alguns estudos efetuados em laboratório, animais e humanos(5).

De seguida serão descritos alguns exemplos de como os PBP afetam o perfil farmacodinâmico e farmacocinético de fármacos usados em Cardiologia. A Tabela 6.1 compila as interações entre Plantas e medicamentos usados em Cardiologia.

6.1. Alho (*Allium sativum* L.)



6.1. Alho (*Allium sativum* L.) (4)

6.1.1. Habitat e distribuição

O *Allium sativum* L. é uma planta perene pertencente à família das Liliáceas, possivelmente originária da Ásia Central e Ocidental sendo cultivado em todo o mundo(11,38).

6.1.2. Partes utilizadas

São utilizados os bolbos do alho cortados, liofilizados ou secos devendo ter no mínimo 0,45% de alicina(38).

6.1.3. Uso tradicional

O alho é uma das plantas de uso alimentar e terapêutico já conhecido desde a antiguidade. Na Grécia era usado como estimulante nos Jogos Olímpicos e na Índia era utilizado no tratamento de problemas cardiovasculares, artrite e indicado em casos de fadiga, parasitoses intestinais e problemas digestivos.

Hoje em dia, são atribuídos muitos benefícios cardiovasculares ao alho nomeadamente na redução da pressão arterial, redução dos lípidos sanguíneos e atividade anti trombótica para além da sua atividade anti-infecciosa. (11,39–41).

6.1.4. Constituintes

No alho estão presentes compostos orgânicos de enxofre nomeadamente a aliina, que é o composto existente em maior quantidade, isoalina, metilaliina, cicloaliina, γ -glutamilsteína e outras γ -glutamilproteínas. A aliina é convertida em alicina pela aliinase após o corte ou esmagamento do alho fresco. A alicina por ser instável dá origem a outros compostos tais como o ajoeno, os vinilditiinos, os oligossulfuretos e os polissulfuretos(11,38,40).

É constituído também por frutanas, saponinas, sais minerais, oligoelementos e aminoácidos não sulfurados como a L- alalina, a L- arginina, a L- cisteína e a L- metionina(11,38).

6.1.5. Atividade farmacológica

O alho tem um amplo espectro de efeitos farmacológicos incluindo a atividade antimicrobiana, anticancerígena, imunomoduladora, anti-inflamatória e a nível cardiovascular.(42).

Alguns estudos têm mostrado que a alicina possui ampla ação antimicrobiana possuindo atividade antibacteriana contra um grande número de bacterias Gram negativa e Gram positiva, atividade antifúngica particularmente contra a *Candida albicans*, atividade antiparasitária particularmente contra protozoários intestinais do humano como a *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia* e atividade antiviral.(42). O efeito antimicrobiano deve-se a uma reação química com os grupos tiol de várias enzimas dos microrganismos(42).

A nível cardiovascular são atribuídos vários benefícios, nomeadamente na redução do colesterol, redução da pressão arterial e atividade anti trombótica(39,42).

O alho possui compostos com potencial antiaterogénico que se traduz na capacidade de diminuição do colesterol sanguíneo devido à redução de LDL(43). Pensa-se que o mecanismo será devido à inibição da atividade da HMG-CoA redutase pela aliina e alicina(43).

Em doentes hipertensos verificou-se diminuição dos valores da pressão arterial sistólica e diastólica cujos mecanismos propostos incluem a inibição da enzima conversora da angiotensina e a estimulação da síntese de monóxido de azoto (NO)(42,43).

A atividade anti trombótica está associada à alicina e derivados e os mecanismos possíveis incluem a inibição da atividade da cicloxigenase (COX), supressão da mobilização do Ca^{2+} , aumento dos níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) e de guanosina monofosfato cíclico (GMPc)(43).

A atividade protetora do alho em relação às doenças cardiovasculares deve-se também à sua atividade anti-inflamatória através da diminuição da expressão da COX-2 e interleucinas (IL)(43).

Nos últimos anos, têm-se observado uma correlação entre o consumo de alho e a diminuição da incidência de cancro, contudo o mecanismo subjacente à ação anticancerígena do alho não é conhecido(43). No entanto, existem algumas propostas de mecanismos como a indução da apoptose, o bloqueio da invasão/metástases, supressão da proliferação celular, inibição da ativação dos carcinogénicos, aumento da atividade antioxidante e modulação da resposta imune(42,43).

6.1.6. Interações com medicamentos

Os estudos realizados para avaliar o efeito do alho na atividade das isoenzimas do citocromo P450 mostraram ser pouco provável interações com substratos dos CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP3A4(5,28,39). Contudo, verificou-se um efeito inibitório no CYP2E1 e CYP2C19(28,39,44).

Em relação ao transportador P-gp, os estudos mostraram que o extrato de alho tem a capacidade de induzir a expressão intestinal do transportador o que resulta num aumento do efluxo de fármacos que são substrato do mesmo(5,44).

6.1.6.1. Interação com Anticoagulantes

- **Alho + Varfarina**

Foram descritos casos que mostraram que a ingestão de alho pode aparentemente causar um aumento na “international normalized ratio” (INR) e consequentemente levar a hemorragias em doentes que tomam varfarina(45).

Um doente estabilizado com varfarina teve um aumento do INR e apresentou hematuria 8 semanas após a ingestão diária de um produto à base de alho. Esta situação ficou resolvida após a cessão da toma do produto à base de alho. Um outro doente tratado com varfarina apresentou um INR mais elevado após a suplementação de alho(45).

Este resultado pode estar associado à possibilidade de um efeito aditivo do alho devido às suas propriedades como antiagregante plaquetar(39).

No entanto, num estudo realizado em 48 indivíduos estabilizados com varfarina aos quais foi administrado 5mL de extrato de alho envelhecido, duas vezes ao dia durante 12 semanas não se verificou alteração do INR nem evidências do aumento de hemorragias(4,45). O extrato de alho envelhecido passa por um processo designado processo de envelhecimento

que resulta na eliminação dos compostos de enxofre responsáveis pelo odor, toxicidade e solúveis em óleo(46).

Num outro estudo realizado em 12 indivíduos estabilizados com varfarina, aos quais foi administrado suplementação à base de alho contendo 3,71 mg de alicina, duas vezes por dia, durante 2 semanas, não se verificou alteração na farmacodinâmica e farmacocinética do fármaco(43).

Deste modo, esta associação deve ser feita com precaução e devem ser efetuados mais estudos para avaliar a possibilidade de interação e mecanismo subjacente.

6.1.6.2. Interação com Antidislipídicos

- **Alho + Sinvastatina**

Foi realizado um estudo em 10 indivíduos saudáveis, caucasianos e do sexo masculino, aos quais foi administrado 600 mg de um extrato de alho (contendo 12 mg de γ -glutamil-cisteína e 4,8 mg de aliina), duas vezes ao dia, durante 21 dias. Ao décimo nono e vigésimo dia, os indivíduos tomaram 20 mg de sinvastatina(43,47).

Os resultados do estudo mostraram que não houve alteração da biodisponibilidade do fármaco nem da atividade do CYP3A4, responsável pela metabolização do fármaco(43,47).

Com base neste resultado os autores sugerem que a administração de suplementos à base de alho pode ser administrada com segurança em doentes que tomam sinvastatina(47).

- **Alho + Pravastatina**

Foi realizado um estudo em 10 indivíduos saudáveis, caucasianos do sexo masculino, aos quais foi administrado 600 mg de um extrato de alho (contendo 12 mg de γ -glutamil-cisteína e 4,8 mg de aliina) duas vezes ao dia, durante 21 dias e no décimo nono e vigésimo dia tomaram 20 mg de pravastatina(43,47).

Os resultados do estudo mostraram que não houve alteração na biodisponibilidade do fármaco nem na atividade do CYP3A4, o que sugere que esta associação não apresenta efeito clínico negativo(43,47).

6.2. Cardo mariano (*Silybum marianum* L.)



6.2. Cardo mariano (*Silybum marianum* L.)(4)

6.2.1. Habitat e distribuição

Silybum marianum L. também conhecida por cardo-de-santa-maria ou cardo-leiteiro pertence à família das Asteráceas (Composta). É uma planta anual, originária da região mediterrânica, encontrando-se também em solos secos na Europa Central, na América do Sul e na Austrália(11,38).

6.2.2. Partes utilizadas

São utilizados os frutos maduros (aquênios) desprovidos da coroa de plúmulas, contendo no mínimo 1,5% de silimarina(10,38).

6.2.3. Uso tradicional

Tradicionalmente o cardo mariano era utilizado para tratar doenças do fígado, baço e vesícula biliar, para além disso também era utilizado pelas mulheres lactentes para estimular a produção de leite.(48).

Atualmente o interesse no fruto do cardo mariano está focado na sua propriedade hepatoprotetora sendo indicado no tratamento de problemas de toxicidade hepática, hepatite crónica e cirrose hepática, em problemas dispépticos e no envenenamento pelo cogumelo *Amanita phalloides*(10,44).

6.2.4. Constituintes

O cardo mariano tem como constituintes ativos a silimarina (1,5 a 3,0%) que consiste numa mistura de flavonolinhams. Os principais compostos da mistura são a silibina ou silibinina, silicristina e silidianina(10,38). A silibina é o composto com maior atividade biológica e representa 50 -70% da silimarina(5).

Contém também flavonoides nomeadamente a taxifolina, quercetina, campferol, di-hidrocampferol e apigenina, 20 a 30% de proteínas, óleo gordo (15 a 30%), esteróis (cerca de 0,6%), um constituinte amargo e vestígios de mucilagem(10,38).

6.2.5. Atividade farmacológica

A ação hepatoprotetora e antioxidante da silimarina resultam da capacidade de controlo dos radicais livres resultantes do metabolismo de substâncias tóxicas como o álcool através da formação de um complexo que impede a entrada das toxinas para o interior das células do fígado(49).

Contudo, nem todos os estudos acerca do efeito da silimarina sobre a cirrose hepática se têm revelado concordantes, sendo referido pelos autores que esses resultados devem-se ao facto de nem sempre os extratos de cardo mariano terem a mesma composição ou porque os protocolos de estudo nem sempre obedecem aos mesmos critérios(10).

O envenenamento pelo cogumelo *Amanita phalloides* é provocado pelas amanitoxinas (α -amanitina) que promovem a inibição da RNAPolimerase II resultando em necrose dos hepatócitos culminando em falência hepato-renal(10).

A silibinina promove a diminuição do efeito hepatotóxico ao deslocar competitivamente a α -amanitina da enzima polimerase(10).

6.2.6. Interações com medicamentos

Vários estudos têm investigado o efeito do extrato de cardo mariano nas isoenzimas do CYP450 e transportadores.

Em estudos *in vivo* verificou-se que não houve alteração na atividade dos CYP1A2, CYP2E1 e CYP2D6(4,50).

No entanto, os resultados sobre o efeito no CYP3A4 são discordantes, havendo estudos em que não se verificou alteração na farmacocinética dos substratos e outros em que se verificou indução da atividade do CYP3A4 resultando num aumento dos níveis do substrato(4,50). Também os resultados sobre o efeito no transportador P-gp são divergentes havendo a necessidade de serem realizados mais estudos(5).

6.2.6.1. Interação com Antagonistas dos Recetores da Angiotensina

- **Cardo mariano + Losartan**

Foi realizado um estudo para investigar o efeito da silimarina na farmacocinética do losartan e do seu metabolito ativo E-3174 em relação ao genótipo CYP2C9 em 12 indivíduos do sexo masculino, tendo sido identificados 6 portadores do alelo CYP2C9*1/*1 considerados “wild type” e 6 portadores do alelo CYP2C9*1/*3 considerados metabolizadores intermédios(51).

Foi administrado extrato de cardo mariano contendo 140 mg de silimarina três vezes ao dia, durante 14 dias e uma única dose de losartan 50 mg no décimo quinto dia tendo-se verificado que houve uma diminuição da área sob a curva (AUC) e da concentração máxima do metabolito E-3174 e um aumento do AUC e da concentração máxima do losartan nos portadores do CYP2C9*1/*1(51).

O losartan é metabolizado predominantemente pelo CYP2C9 originando o seu metabolito ativo E-3174 e uma alteração na atividade desta enzima colocará em causa a eficácia do tratamento aumentando o risco de falha terapêutica(51).

Com base neste estudo os autores concluíram que a silimarina inibe o metabolismo do losartan em E-3174, contudo, a magnitude dessa interação difere em indivíduos com diferentes genótipos CYP2C9(51).

6.2.6.2. Interação com Antidislipídemicos

- **Cardo mariano + Rosuvastatina**

Em um estudo realizado em 8 indivíduos aos quais foi administrado, durante 5 dias, 140 mg de silimarina três vezes ao dia e uma única dose de 10 mg de rosuvastatina ao quarto dia da suplementação, não se verificou alteração na farmacocinética da rosuvastatina(5,52).

A rosuvastatina é substrato de vários transportadores nomeadamente os transportadores de efluxo P-gp e “breast cancer resistance protein” (BCRP), o transportador responsável pela captação intestinal do fármaco, o polipéptido aniónico orgânico 1A2 (OATP1A2) e os transportadores de captação hepáticos OATP1B1, 1B3 E 2B1.

Assim, a partir dos resultados do estudo, os autores concluíram que a silimarina não é um potente modulador *in vivo* destes transportadores(5,52).

6.2.6.3. Interação com Bloqueadores β

- **Cardo mariano + Talinolol**

Foi realizado um estudo com o objetivo de investigar o efeito da silimarina na farmacocinética de um substrato da P-gp, o talinolol. O estudo realizou-se em 18 indivíduos asiáticos e saudáveis, aos quais foi administrado, durante 14 dias, 140 mg de silimarina três vezes ao dia. Os níveis plasmáticos do talinolol foram analisados durante 36 horas após a toma de 100 mg de talinolol ao décimo quinto dia do estudo. Os resultados mostraram que houve um aumento significativo da concentração máxima de talinolol após a administração de silimarina. Os autores sugerem que estes resultados devem-se à inibição do transportador P-gp(5,44,53).

6.2.6.4. Interação com Bloqueadores Canais de Cálcio

- **Cardo mariano + Nifedipina**

Em um estudo realizado em 16 indivíduos do sexo masculino, aos quais foi administrado 280 mg de silimarina 10 horas e 90 minutos antes da administração de nifedipina 10 mg não se verificou alteração nem na absorção nem no metabolismo do fármaco que é metabolizado pelo CYP3A4. Deste modo, os autores concluem com este estudo que a silimarina não é um inibidor do CYP3A4(5,54).

6.2.6.5. Interação com Cardiotônicos

- **Cardo mariano + Digoxina**

Foi realizado um estudo em 16 indivíduos saudáveis, durante 14 dias, aos quais foi administrado 300 mg de um extrato de cardo mariano, contendo 80% silimarina, três vezes ao dia e 0,4 mg de digoxina antes e depois do período do estudo. Os resultados do estudo mostraram que não houve alteração na farmacocinética da digoxina(5,52,55).

Do ponto de vista clínico, um único estudo é limitativo para se afirmar que não há nenhuma alteração clinicamente relevante tendo em conta a estreita margem terapêutica do fármaco.

Alguns estudos têm mostrado que o cardo mariano não é capaz de afetar a atividade do transportador P-gp da qual a digoxina é substrato por isso será pouco provável interferir ou afetar a farmacocinética de outros substratos(5). Contudo, estes resultados não estão de acordo com outros estudos realizados com outros substratos da P-gp como o talinolol em que se verificou uma possível inibição do transportador(5,52).

6.3. Equinácea (*Echinacea spp.*)



6.3. Equinácea (*Echinacea spp.*)(39)

6.3.1. Habitat e distribuição

A Equinácea é uma planta vivaz pertencente à família das Asteráceas (Compostas), à qual pertencem nove espécies nativas e endêmicas da América do Norte. No entanto, apenas três espécies, nomeadamente a *Echinacea purpurea* L., *Echinacea pallida* Nutt e *Echinacea angustifolia* DC. têm sido alvo de estudo no que diz respeito às suas propriedades e composição química bem como no fabrico de produtos medicinais, sendo a *Echinacea purpurea* a mais cultivada por ser a de mais fácil propagação (38,52).

6.3.2. Partes utilizadas

São utilizadas as raízes inteiras ou fragmentadas, secas da *E.angustifolia* e *E.pallida* contendo, no mínimo, 0,5 e 0,2% de equinacósido respectivamente(38).

São utilizadas as partes aéreas floridas, inteiras ou fragmentadas, secas da *E.purpurea* contendo no mínimo 0,1% da soma do ácido caftárico e do ácido chicórico(38).

6.3.3. Uso tradicional

A equinácea é utilizada desde a antiguidade pelos índios da América do Norte onde os curandeiros tradicionais a indicavam para o tratamento de dores, tosse e problemas digestivos e, externamente, em queimaduras, feridas, mascando as raízes para dores de dentes e infeções da garganta(10).

Atualmente o uso da equinácea é baseado nas suas propriedades como imunoestimulante, sendo utilizado na prevenção e tratamento dos sintomas das constipações e gripe e externamente como cicatrizante de feridas e em ulcerações crónicas(38,39).

6.3.4. Constituintes

A sua composição é variável consoante a espécie e a parte da planta utilizada(44).

A raiz da *E.purpurea* é constituída por derivados do ácido cafeico, principalmente o ácido chicórico (1,2 a 3,1%), alquilaminas e polissacáridos, glicoproteínas e derivados

poliacetilénicos, por outro lado a parte aérea é composta por um maior número de alquilaminas, derivados do ácido cafeico, principalmente o ácido chicórico e polissacáridos(10).

A raiz da *E.pallida* é constituída por derivados do ácido cafeico, principalmente equinacósido (0,5 a 1%), poliacetenos, polissacáridos e glicoproteínas(10).

A raiz da *E.angustifolia* é também constituída pelos componentes acima mencionados, contudo, tem normalmente maiores quantidades de equinacósido(10).

A *E.purpurea* contém maiores teores de ácidos aromáticos como o ácido chicórico sendo ainda maior a percentagem na parte aérea da planta(38).

6.3.5. Atividade farmacológica

A atividade farmacológica da equinácea não é atribuída a um único composto mas sim a vários compostos que atuam em sinergia(48,56).

Vários estudos têm sido publicados sobre o efeito da equinácea no sistema imunitário, os quais têm mostrado a sua atividade fagocitária. As preparações à base de equinácea parecem afetar a resposta imune não específica através da ativação de células do sistema imune como os macrófagos, leucócitos polimorfonucleares e células natural killer (38,56).

Devido à sua capacidade imunoestimulante é utilizada no tratamento de infeções do trato respiratório inferior nomeadamente em doentes que apresentam sintomas gripais(38).

Em vários estudos observou-se uma diminuição dos sintomas gripais bem como uma redução na ocorrência de novas infeções. Contudo, devido à diversidade da qualidade das preparações e diferentes metodologias torna-se difícil a comparação entre os diversos estudos(38).

A investigação das propriedades da planta foca-se sobretudo na sua atividade imunomoduladora, contudo outras atividades tais como as propriedades antifúngicas, anti-inflamatórias e antioxidantes têm suscitado interesse por parte dos investigadores(48).

6.3.6. Interações com medicamentos

Estudos efetuados com diferentes substratos das isoenzimas do CYP450 e do transportador P-gp mostraram que a administração de produtos à base de equinácea não apresentou efeito na atividade dos CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 e P-gp(4).

O efeito da equinácea sobre o CYP3A4 e o CYP1A2 são pouco claros, alguns estudos mostraram um efeito inibitório, por outro lado outros estudos mostraram um efeito indutor do CYP3A4, havendo a necessidade de serem efetuados mais estudos(4).

6.3.6.1. Interação com Anticoagulantes

- **Equinácea + Varfarina**

Num estudo realizado em 12 indivíduos saudáveis, durante 14 dias, aos quais foi administrado uma única dose oral de 25 mg de varfarina antes e após a suplementação de 1275 mg de equinácea contendo 600 mg de *E. angustifolia* e 675 mg de *E. purpurea*, verificou-se um ligeiro aumento na “clearance” da *S*-varfarina, no entanto sem relevância clínica. Os resultados do estudo mostraram também que não houve alteração na farmacodinâmica do fármaco(5,40,52).

Uma vez que a varfarina é um substrato do CYP2C9, não se verifica que o extrato da equinácea promova modulação da expressão/atividade desta enzima, o que sugere que a toma de equinácea não coloca em causa a eficácia do fármaco(52).

No entanto, tendo em conta a estreita margem terapêutica do fármaco, a administração em simultâneo da equinácea e varfarina deve ser efetuada com precaução.

6.3.6.2. Interação com Cardiotónicos

- **Equinácea + Digoxina**

Foi realizado um estudo em 18 indivíduos, durante 14 dias, aos quais foi administrado extrato contendo 195 mg de *E. purpurea* e 72 mg de *E. angustifolia* e uma única dose de 0,25 mg de digoxina antes e após a administração do extrato de equinácea. Os resultados do estudo mostraram que não houve alterações na atividade/expressão da P-gp bem como na farmacocinética da digoxina. A partir destes resultados é possível dizer que a administração concomitante de digoxina e equinácea pode ser efetuada com segurança (4,5,40).

Contudo, atendendo ao facto de ser um fármaco com estreita margem terapêutica, a toma concomitante deve ser efetuada com precaução.

6.4. Ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* L.)



6.1. Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)(4)

6.4.1. Habitat e distribuição

A *Ginkgo biloba* L. pertencente à família das Ginkgoáceas é originária da China, Japão e Coreia e é considerada uma árvore sagrada do Oriente(38).

6.4.2. Partes utilizadas

São utilizadas as folhas secas, inteiras ou fragmentadas contendo no mínimo 0,5% de flavonoides sob a forma de heterósidos(10,38).

6.4.3. Uso tradicional

Na China, as suas folhas eram consideradas como excelentes tónicos para o coração e pulmões sendo usadas como antiasmático e no tratamento de feridas(38). Hoje em dia, é utilizada nos sintomas ligados à insuficiência vascular cerebral ou periférica, para melhorar as funções cognitivas nos casos de demência e perda de memória, vertigens, acufenos e como antiagregante plaquetário(38,44,57).

6.4.4. Constituintes

A planta *G. biloba* tem na sua constituição glicósidos flavonoicos, quercetina, campferol e isoramnetia; ésteres cumarínicos de flavonoides (0,5 a 1,0%); amentona (biflavona); lactonas terpénicas (0,1 a 0,9% na planta seca) que incluem os ginkgólidos A, B, C, J e M e o bilobalido e os ácidos ginkgólidos(38,44).

6.4.5. Atividade farmacológica

G. biloba é considerada nootrópica por atuar no sistema nervoso central (SNC) evitando a perda de memória e a decadência das funções cognitivas(10,38).

Os ginkgólidos, o bilobalido e os flavonoides têm uma ação importante ao intervirem no mecanismo responsável pela atividade nootrópica(38).

A ação sobre o SNC deve-se ao facto de alguns constituintes apresentarem ação inibidora da agregação plaquetária, vasodilatação periférica com redução da fragilidade capilar, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e melhor oxigenação dos tecidos cerebrais, inativação dos radicais livres e menor formação de peróxido de hidrogénio(10,38).

A atividade inibidora da agregação plaquetária deve-se à forte e específica ação inibidora dos ginkgólidos pelo fator de ativação plaquetária (PAF)(38).

A ação antioxidante deve-se à elevada capacidade de complexar compostos radicalares reativos pelos flavonoides e ginkgólidos(38).

A ação vasodilatadora periférica deve-se ao relaxamento endotelial por inibição do 3',5'-ciclo monofosfato de guanosina fosfodiasterase e vasodilatação pelo aumento de cálcio intracelular nas células endoteliais vasculares devido ao bilobalido, às biflavonas e à quercetina(38).

6.4.6. Interação com medicamentos

A fração de flavonoides do extrato de ginkgo terá maior efeito sobre as isoenzimas do CYP450 do que as lactonas terpénicas e esses efeitos desaparecerão rapidamente após ao término da ingestão de ginkgo(45).

Os estudos realizados para avaliar o efeito da ginkgo biloba na atividade das isoenzimas do CYP450 mostraram que é pouco provável alteração no CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP1A2(4). Contudo, o efeito do ginkgo no CYP3A4 não é claro pois são reportados casos de indução e inibição e por vezes não se observa nenhum efeito na expressão/atividade da isoenzima(4).

O consumo de *G. biloba* deve ser monitorizado nos doentes tratados com fármacos metabolizados pelo CYP2C19, por outro lado, o efeito do extrato da planta no CYP3A4 e P-gp necessita de mais estudos(5).

A maioria dos estudos realizados utiliza o extrato de *G. biloba* padronizado EGb761[®], que contém 24% dos glicósidos flavonoicos e 6% das lactonas terpénicas (3,1% ginkgólidos A, B, C e J e 2,9% bilobalido)(44,57).

6.4.6.2. Interação com Antiagregantes plaquetários

- **Ginkgo biloba + Ácido acetilsalicílico**

Num estudo verificou-se que a administração de 300 mg de um extrato de G.biloba diárias em associação com 325 mg de aspirina não produziu impacto estatisticamente significativo nos índices de coagulação avaliados durante 4 semanas(39).

Num outro estudo realizado em 41 indivíduos, durante 7 dias, aos quais foi administrado 120 mg de ginkgo, duas vezes ao dia e aspirina (ácido acetilsalicílico) 500 mg, não se verificou alteração na atividade antiplaquetar (58).

Contudo, foi descrito um caso de um homem de 70 anos que apresentou hemorragia espontânea nas íris, uma semana após o início da toma de ginkgo. O indivíduo tomava 325 mg de aspirina por dia e começou a tomar um suplemento de *G.biloba* duas vezes ao dia que continha 40 mg de extrato de ginkgo. O indivíduo deixou de tomar o suplemento continuando a tomar a aspirina e 3 meses depois não ocorreu nenhum episódio de hemorragia(28).

Um outro caso descrito da ocorrência de uma hemorragia pós-operatória na ferida de uma artroplastia da anca de um indivíduo que tomou concomitantemente aspirina e 120 mg de extrato de ginkgo diariamente. Após a cessação da toma de ginkgo a hemorragia diminuiu gradualmente(4).

As evidências destes casos podem não ser suficientes para aconselhar os doentes que tomam aspirina a evitar o consumo de ginkgo biloba, no entanto seria prudente alertar os doentes para não consumir ginkgo biloba com fármacos com atividade antiagregante plaquetar.

- **Ginkgo biloba + Cilostazol + Clopidogrel**

Em um estudo realizado em 10 indivíduos do sexo masculino, aos quais foi administrado 120 mg de ginkgo biloba e uma única dose de 75 mg de clopidogrel e 100 mg de cilostazol não houve aumento da atividade antiagregante plaquetar(59,60). Contudo, o tempo de hemorragia aumentou significativamente quando o cilostazol foi combinado com a ginkgo biloba(59).

No entanto, os resultados necessitam de ser confirmados através de mais estudos com a administração crónica dos fármacos e do extrato de ginkgo biloba.

- **Ginkgo biloba + Ticlopidina**

Num estudo realizado em 8 indivíduos saudáveis, aos quais foi administrado 120 mg de ginkgo biloba por dia, durante 3 dias e uma única dose de 250 mg de ticlopidina ao quarto dia, não se verificou alteração significativa dos parâmetros farmacocinéticos(52,61).

Num outro estudo realizado em 12 indivíduos saudáveis aos quais foi administrado 80 mg de ginkgo biloba e 250 mg de ticlopidina também não se verificou alteração nos parâmetros farmacocinéticos do fármaco(52,55).

No entanto, ambos os estudos são limitados em termos de significado clínico devido ao curto período do estudo bem como as baixas dosagens de ginkgo biloba utilizadas, requerendo a necessidade de se efetuarem mais estudos(52).

6.4.6.1. Interação com Anticoagulantes

- **Ginkgo biloba + Varfarina**

Alguns casos reportados descrevem hemorragias espontâneas durante o período de ingestão de ginkgo biloba, sugerindo a possibilidade de existir uma relação causal entre a planta e a hemostase(40).

Foi realizado um estudo em 12 indivíduos saudáveis com o objetivo de investigar o efeito do ginkgo biloba na farmacocinética e farmacodinâmica da varfarina. Uma única dose de varfarina 25 mg foi administrada a este grupo após o pré-tratamento com 240 mg diárias de extrato de ginkgo biloba durante 7 dias. Os resultados do estudo mostraram que não houve alterações na farmacocinética e do INR da *S*- e *R*-varfarina(40,52,61).

Num estudo realizado em 24 indivíduos estabilizados com varfarina, foi-lhes administrado 100 mg de ginkgo biloba por dia, durante 4 semanas e não se verificou alteração do INR(62).

No entanto, foi descrito um caso da ocorrência de uma hemorragia intracerebral numa mulher que já tomava varfarina há 5 anos, 2 meses após o início da suplementação de ginkgo biloba (45). O autor supõe que a ingestão de ginkgo biloba poderá ter contribuído para a ocorrência da hemorragia.

O extrato de ginkgo biloba aparentemente não afeta o metabolismo dos substratos do CYP2C9 o que sugere que a interação farmacocinética com a varfarina é pouco provável(4).

Os estudos clínicos sugerem que não é espectável a interação da planta com a varfarina, no entanto, há um caso descrito de um aumento do efeito do anticoagulante e alguns casos de hemorragias apenas com a ingestão de ginkgo biloba(4).

Estes dados poderão não ser suficientes para evitar a suplementação de ginkgo biloba em doentes que tomam varfarina, contudo, estes devem ser alertados para a monitorização dos primeiros sinais de hemorragia ou hematomas e consultar um profissional de saúde caso surjam tais problemas(45).

6.4.6.3. Interação com Bloqueadores β

- **Ginkgo biloba + Propanolol**

Num estudo realizado em animais, estes foram submetidos a um pré-tratamento de 10 mg/kg/dia e 100 mg/kg/dia de EGb 761[®] durante 10 dias e no décimo primeiro dia foi-lhes administrado 10 mg/kg de propanolol tendo-se verificado que apenas o grupo em que foi administrado 100 mg/kg/dia de EGb 761[®] apresentou diminuição da concentração máxima e da AUC de propanolol e um aumento dos níveis do seu metabolito *N*-desisopropilpropanolol (NDP)(63).

Os autores sugerem que o pré-tratamento com EGb 761[®] conduziu a uma diminuição dos níveis plasmáticos de propanolol por indução do CYP1A2, que é uma das principais enzimas responsáveis pelo metabolismo do fármaco, havendo uma rápida conversão do fármaco no seu metabolito(63).

No entanto num estudo realizado em humanos para investigar o efeito do extrato na atividade do CYP1A2 utilizando a cafeína como substrato revelou que a ginkgo biloba não afeta com relevância clínica o CYP1A2, deste modo, uma interação com o propanolol é pouco provável que tenha importância clínica(4).

- **Ginkgo biloba + Talinolol**

Em um estudo realizado em 10 indivíduos saudáveis do sexo masculino, durante 14 dias, aos quais foi administrado 360 mg de ginkgo biloba diariamente, verificou-se um aumento na concentração máxima e AUC de uma dose única de talinolol 100 mg(5,52,61).

Em um outro estudo realizado em 12 indivíduos aos quais foi administrado 100 mg de talinolol após o pré -tratamento com 120 mg de ginkgo biloba três vezes ao dia durante 14 dias, os resultados mostraram um aumento da AUC e concentração máxima do talinolol(61).

Os autores consideram que estes resultados indicam que a utilização repetida de doses supratrapêuticas de ginkgo biloba pode inibir o transportador P-gp do qual o talinolol é substrato(52).

6.4.6.4. Interação com Bloqueadores de Canais de Cálcio

- **Ginkgo biloba + Nifedipina**

Num estudo realizado em 22 indivíduos aos quais foi administrado 120 mg de ginkgo biloba por dia, durante 18 dias, verificou-se um aumento em 50% dos níveis plasmáticos de uma única dose de nifedipina 10 mg. Estes resultados sugerem uma inibição do CYP3A4 responsável pela metabolização da nifedipina(64).

No entanto, num outro estudo realizado em 8 indivíduos do sexo masculino, aos quais foi administrado 240 mg de extrato de ginkgo e uma dose única de 10 mg de nifedipina não se verificou alteração na farmacocinética do fármaco(52,61,65). Contudo, verificou-se a duplicação da concentração máxima de nifedipina em dois indivíduos. Para além disso, a incidência e gravidade de efeitos adversos como dores de cabeça, afrontamentos e tonturas tendeu a ser maior com a administração de ginkgo biloba em comparação com a administração de nifedipina isoladamente(61,65).

A discrepância dos resultados poderá estar relacionada com a variabilidade da composição fitoquímica dos extratos de *G.biloba* comercializados bem como a dosagem e o tempo de exposição à planta que poderá não ter sido o suficiente para que ocorra alteração da atividade do CYP3A4, sendo necessários mais estudos para retirar conclusões(64).

Assim, a associação de ginkgo biloba com a nifedipina deve ser efetuada com precaução, monitorizando a ocorrência de eventuais efeitos adversos do fármaco aconselhando a paragem da toma de ginkgo caso estes persistam.

6.4.6.5. Interação com Cardiotónicos

- **Ginkgo biloba + Digoxina**

Em um estudo realizado em 8 indivíduos saudáveis aos quais foi administrado 80 mg do extrato de ginkgo biloba, três vezes ao dia, durante 7 dias, não se verificou alteração no perfil farmacocinético de uma dose única de digoxina 500µg (40,65).

A digoxina é substrato da P-gp, no entanto, estes resultados não podem ser extrapolados para todos os substratos deste transportador, uma vez que o estudo foi realizado numa amostra muito pequena(65).

6.4.6.6. Interação com Estatinas

- **Ginkgo biloba + Atorvastatina**

Em um estudo realizado em 16 indivíduos saudáveis, aos quais foi administrado uma única dose de 40 mg de atorvastatina antes e após a suplementação de 360 mg de ginkgo diariamente durante 14 dias, verificou-se uma ligeira diminuição das concentrações plasmáticas de atorvastatina. Contudo não houve alteração da eficácia do fármaco na diminuição dos valores de colesterol(66).

Os autores sugerem que há uma ligeira indução do CYP3A4, enzima responsável pela metabolização da atorvastatina(66).

Os resultados mostraram também uma diminuição mais acentuada dos níveis de colesterol e foi sugerido pelos autores que estes resultados podem estar associados a um ligeiro aumento da atividade do transportador OATP1B, responsável pelo transporte da atorvastatina para o interior dos hepatócitos o que resulta num aumento do transporte do fármaco para o interior dos hepatócitos para exercer o seu efeito. Contudo, os autores também referem que são necessários mais estudos para confirmar esta conclusão(66).

6.5. Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mayer)



6.5. Ginseng (*Panax ginseng* C.A.Mayer) (4)

6.5.1. Habitat e distribuição

O *Panax ginseng* C.A. Mayer vulgarmente conhecido por ginseng-coreano ou ginseng-chinês pertencente à família das Araliáceas, é um arbusto vivaz, originário do Nordeste da China, Leste da Rússia e Coreia do Norte.(11,38) Hoje em dia, é obtido por cultura em terrenos férteis e bem drenados pelo fato da planta espontânea ter praticamente desaparecido(38).

6.5.2. Partes utilizadas

São utilizadas as raízes secas, inteiras ou fragmentadas com pelo menos 4 anos, contendo no mínimo 0,40% da soma de ginsenosídeos Rg₁ e Rb₁ no fármaco seco(38).

As raízes aparecem à venda sob duas formas, de acordo com o processamento a que é sujeito: o ginseng vermelho em que a raiz é submetida a vapor de água antes de seca e o ginseng branco em que a raiz é seca sem ser submetida ao vapor de água(38).

6.5.3. Uso tradicional

O ginseng é utilizado pela medicina tradicional chinesa há mais de 2000 anos para melhorar a longevidade e qualidade de vida (10,44). Hoje em dia, o ginseng é uma das plantas mais populares de todo o mundo e está indicado para casos de astenia física e psíquica, em períodos de convalescença para aumentar a capacidade de trabalho e concentração(11,44).

6.5.4. Constituintes

O ginseng é constituído por ginsenosídeos (2 a 3%) que consiste em saponosídeos triterpénicos tetracíclicos poli-hidroxiados que são reconhecidos como as substâncias ativas responsáveis pelos efeitos terapêuticos(11,39).O ginseng é ainda constituído por vitaminas do grupo B, glúcidos, fitosteróis, péptidos poliiinas, óleo essencial (0,05%), hidrocarbonetos e álcoois sesquiterpénicos.(10,11).

6.5.5. Atividade farmacológica

Os ginsenosídeos têm um papel essencial nos efeitos medicinais do ginseng, várias publicações sobre os efeitos farmacológicos do extrato de ginseng têm demonstrado o efeito da planta como estimulante do SNC, potenciando as capacidades de memorização e de aprendizagem e na proteção ao stress físico e mental(38).

A nível cardiovascular o ginseng apresenta vários benefícios, nomeadamente como anti-hipertensor e como preventivo do processo aterosclerótico. Este efeito resulta de um mecanismo vasodilatador por estimulação da libertação de monóxido de azoto associado ao efeito antiagregante plaquetar(67).

Estudos *in vitro* demonstraram que determinados ginsenosídeos, inibem a agregação plaquetária, através da inibição da formação do tromboxano A₂(45).

6.5.6. Interações com medicamentos

Os estudos realizados para avaliar o efeito do ginseng na atividade das isoenzimas do CYP450 mostraram que não houve alteração da atividade dos CYP1A2, CYP2E, CYP2D6 e do transportador P-gp(5,28).

Por outro lado, os resultados obtidos com os substratos do CYP3A4 foram contraditórios, sendo necessários mais estudos para perceber o efeito da planta na atividade/expressão do CYP3A4(28).

6.5.6.1. Interação com Anticoagulantes

- **Ginseng + Varfarina**

Em um estudo realizado em 12 indivíduos saudáveis do sexo masculino, aos quais foi administrado 25 mg de varfarina no início do estudo e após a suplementação durante 7 dias de 0,5 g de ginseng por dia, os resultados mostraram que não houve alteração na farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco(40).

Num outro estudo realizado em 12 indivíduos saudáveis do sexo masculino, durante duas semanas, aos quais foi administrado uma única dose de 25 mg de varfarina após uma semana de suplementação com 1 g de um extrato de ginseng contendo 0,5 g *Panax ginseng* três vezes ao dia não se verificou alteração da farmacocinética e farmacodinâmica da varfarina (45,52).

No entanto, foi realizado um outro estudo em 20 indivíduos saudáveis aos quais foi administrado 0,5 g de ginseng duas vezes ao dia, durante 3 semanas. Todos os indivíduos tomaram 5 mg de varfarina nos três dias antes, durante e após as três semanas da administração de ginseng e observou-se uma diminuição do INR bem como do AUC do fármaco o que sugere que o ginseng pode diminuir o efeito anticoagulante da varfarina(40).

Num caso descrito de um homem que tomava varfarina há algum tempo, registou-se uma diminuição do seu INR após 2 semanas do início da suplementação com ginseng 100 mg três vezes ao dia. Contudo, 2 semanas após o término da suplementação o INR estabilizou(4,45).

O mecanismo pelo qual o ginseng pode reduzir a eficácia da varfarina ainda não está esclarecido, deste modo, essa associação deve ser efetuada com precaução e é recomendável a monitorização dos valores de INR quando esta associação for efetuada(45).

6.5.6.2. Interação com Bloqueadores de Canais de Cálcio

- **Ginseng + Nifedipina**

Um estudo realizado em 22 indivíduos saudáveis avaliou a possível interação do uso concomitante de um produto à base de ginseng e nifedipina. Durante 18 dias foi administrado ao grupo 200mg por dia de um produto à base de ginseng e uma dose única de nifedipina 10mg. Os resultados do estudo mostraram que após trinta minutos observou-se um aumento da concentração plasmática do fármaco. Consequentemente verificou-se um aumento significativo dos efeitos adversos do fármaco tais como cefaleia ou edema de tornozelos(68).

A nifedipina é um dos substratos do CYP3A4, a partir destes resultados poderia dizer-se que há a possibilidade de inibição do CYP3A4, contudo estes resultados não são concordantes com resultados de outros estudos em que utilizaram outros substratos do mesmo CYP(4).

6.6. Hipericão (*Hypericum perforatum* L.)



6.6. Hipericão (*Hypericum perforatum* L.)(4)

6.6.1. Habitat e distribuição

O *Hypericum perforatum* L. vulgarmente designado de erva de São João, pertence à família das Gutíferáceas (Hipericáceas)(10). É uma planta herbácea vivaz presente em toda a Europa, exceto na Islândia, na Ásia e Norte de África(10,38).

6.6.2. Partes utilizadas

São utilizadas as sumidades floridas secas, inteiras ou fragmentadas, colhidas durante a floração que devem conter no mínimo 0,08% de hipericinas totais(38).

6.6.3. Uso tradicional

Tradicionalmente os óleos vegetais obtidos das sumidades floridas da planta eram usados como anti-inflamatório e antimicrobiano no tratamento das feridas e queimaduras(10).

Atualmente o hipericão tem sido usado em depressão ligeira a moderada e sintomas psíquicos associados à menopausa, e externamente é usado em feridas abertas, mialgias e queimaduras do primeiro grau(10,11).

6.6.4. Constituintes

O hipericão contém vários componentes biologicamente ativos, incluindo naftodiantronas como a hipericina, a pseudohipericina, a ciclo-pseudohipericina, *iso*-hipericina e emodina-antrona; derivados da floroglucina como a hiperforina e a ad-hiperforina; derivados de flavonoides principalmente o hiperósido e rutina, para além da quercitrina e biapigeninas em menor quantidade; derivados de xantonas; procianidinas, ou seja, dímeros, trímeros, tetrâmeros e outros polímeros de catequina e da epicatequina; ácidos aromáticos e o óleo essencial constituído por monoterpenos e sesquiterpenos(10).

6.6.5. Atividade farmacológica

A atividade farmacológica do hipericão deve-se principalmente à hipericina e hiperforina, no entanto a existência de outros constituintes biologicamente ativos na planta como os derivados de flavonoides, derivados de xantonas e procianidinas também têm o seu contributo na atividade farmacológica do hipericão(48).

Têm sido documentadas várias atividades farmacológicas associadas ao hipericão sendo estas a atividade antidepressiva, anticancerígena, antiviral e antirretroviral, anti-inflamatória e antimicrobiana(38,48).

A atividade antidepressiva do hipericão está associada principalmente à presença de hipericina e hiperforina. Apesar dos mecanismos de ação ainda não estarem bem esclarecidos, os estudos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* sugerem que os possíveis mecanismos de ação associados a esta atividade são a inibição de recaptação da serotonina, noradrenalina, ácido γ -aminobutírico (GABA) e dopamina e inibição da recaptação de monoaminas biogénicas por aumento de Na^+ intracelular pela hiperforina; inibição da recaptação de serotonina e GABA pela hipericina, inibição da enzima catecol-*O*-metiltransferase, responsável pela inativação das catecolaminas e a inibição da monoamina oxidase (MAO) pelos flavonóides(38,69).

A atividade antiviral está associada às hipericinas que podem inibir a fusão viral por um mecanismo de fotoativação ao se formarem “singletos” de oxigénio(38). A hipericina e a pseudo-hipericina mostraram ter atividade antiviral num estudo realizado em doentes com Síndrome da Imunodeficiência adquirida (SIDA) e verificou-se também num outro estudo que a hipericina é ativa em relação a outros vírus encapsulados como o herpes simplex tipos 1 possivelmente devido a inibição da adsorção viral(38).

A atividade anti-inflamatória está associada á hiperforina que revelou em estudos *in vitro* ter atividade antioxidante e inibidora da cicloxigenase 1 (COX-1) e a atividade antibacteriana em particular contra bactérias Gram positivo, deve-se ao óleo essencial, aos flavonoides e aos floroglucinóis(38).

Estudos recentes, têm demonstrado que a hiperforina apresenta potencial farmacológico na Doença de Alzheimer. Os estudos mostraram que a hiperforina inibe o processo de agregação do péptido beta-amiloide *in vitro* e tem atividade protetora contra os processos pro-inflamatórios e stress oxidativo através da inibição das enzimas envolvidas nos processos pro-inflamatórios e da formação de espécies reativas de oxigénio(69).

6.6.6. Interações com medicamentos

O hipericão é conhecido por interagir com vários fármacos pela capacidade de ativar o sistema de isoenzimas do CYP450, nomeadamente o CYP3A4 envolvido no metabolismo de diversos fármacos(4).

Para além do seu efeito sobre o CYP3A4, há estudos que sugerem que o hipericão também induz a atividade dos CYP2C19, CYP2C8 e CYP2E1, contudo, não tem efeito sobre o CYP1A2, CYP2D6 e CYP2C9(4,70).

O hipericão é também responsável pela indução da atividade da P-gp, principalmente a P-gp intestinal(69).

A indução do CYP3A4, da P-gp bem como de outras isoenzimas ocorre através da indução do PXR pela hiperforina que é considerada um potente ligante deste recetor de xenobióticos(4,5).

A magnitude da indução do CYP3A4 está relacionada com o conteúdo em hiperforina, para além disso, estudos mostraram que para se verificar a indução do CYP3A4 e da P-gp é necessário que a administração de hipericão seja superior a três dias(5).

O impacto clínico deste tipo de interações farmacocinéticas resulta em baixas concentrações das substâncias ativas que se traduz numa redução ou falha da terapêutica dos fármacos administrados em simultâneo com o *H.perforatum*(39).

No entanto, no caso de um pró-fármaco, a indução da sua metabolização resulta num aumento da concentração do metabolito ativo que promove um aumento do efeito terapêutico e consequentemente um maior risco de efeitos adversos(26).

6.6.6.1. Interação com Antiagregantes Plaquetários

- **Clopidogrel**

Em um estudo realizado em 6 indivíduos, durante 14 dias, estes tomaram 300 mg de hipericão três vezes ao dia e verificou-se um aumento significativo da inibição da agregação plaquetária após a toma de 450 mg de clopidogrel(21,71).

O clopidogrel é um pró-fármaco, metabolizado pelo CYP3A4 originando o seu metabolito ativo. A indução do CYP3A4 pelo hipericão resulta num aumento da concentração do metabolito ativo que se traduz num aumento do efeito antiagregante plaquetar e aumento do risco de efeitos adversos(7,21,71).

6.6.6.2. Interação com Antiarrítmicos

- **Amiodarona**

A coadministração de hipericão e amiodarona resulta numa diminuição dos níveis plasmáticos do fármaco comprometendo a sua eficácia terapêutica(72).

O mecanismo de interação baseia-se no aumento da atividade do CYP3A4 e da P-gp por indução da transcrição do gene *MDR-1*, provocando um decréscimo do fármaco biodisponível(72)

6.6.6.3. Interação com Antianginosos

- **Ivabradina**

Num estudo realizado em 12 indivíduos durante 14 dias, aos quais foi administrado 10 mg de ivabradina e passado 24 horas, passaram a tomar 300 mg de hipericão três vezes ao dia, verificou-se uma diminuição da AUC e dos níveis plasmáticos de ivabradina(4).

A ivabradina é metabolizada pelo CYP3A4 e o mecanismo proposto para esta interação é a indução do CYP3A4 pelo hipericão, o que leva a um aumento da metabolização do fármaco que resulta na diminuição dos níveis de ivabradina e consequentemente redução na eficácia terapêutica(4,7)

6.6.6.4. Interação com Anticoagulantes

- **Varfarina**

Num estudo realizado em 12 indivíduos do sexo masculino, aos quais foi administrado 1g de hipericão três vezes ao dia durante três semanas e 25 mg de varfarina, verificou-se ao décimo quarto dia uma diminuição da AUC da *R*- e *S*- varfarina e um aumento da sua “clearance”(4). O extrato de hipericão administrado continha 825 µg de hiperforina e 12,5 µg de hipercina(4).

A varfarina é metabolizada pelo CYP450 e consiste numa mistura racémica de dois enantiómeros *S* e *R*(33,73). A *S*-varfarina é metabolizada pelo CYP2C9 e a *R*-varfarina metabolizada pelo CYP3A4(33,73).

O hipericão aumenta o metabolismo e “clearance” dos anticoagulantes, pela indução do CYP3A4 e possivelmente também do CYP2C9. No entanto o hipericão não tem efeito no metabolismo da tolbutamida que normalmente é usada como substrato para os estudos da atividade do CYP2C9. O mecanismo de interação ainda não está completamente esclarecido e por isso há a necessidade de se efetuarem mais estudos de modo a se perceber o mecanismo adjacente à interação(4,60,69).

O uso concomitante de varfarina com o hipericão diminui a tempo de protrombina que pode resultar em concentrações subterapêuticas do fármaco e aumentar o risco de tromboembolismo(7). Assim, pessoas que tomem varfarina com história de enfarte, trombose e fibrilhação auricular devem evitar o consumo de hipericão(7).

- **Fenprocoumon**

Foi realizado um estudo em 10 indivíduos, durante onze dias, em que estes tomaram 900 mg de hipericão diariamente e uma dose única de 12 mg de fenprocoumon. Os resultados do estudo mostraram uma diminuição da AUC do fármaco(4).

Foi relatado um caso de interação de uma mulher de 75 anos que tomava o fenprocoumon e verificou-se uma diminuição da atividade do anticoagulante dois meses depois de ter começado a tomar hipericão(4).

O fenprocoumon é quimicamente semelhante à varfarina e o mecanismo de interação proposto baseia-se na indução do CYP2C9 pelo hipericão(69).

6.6.6.5. Interação com Bloqueadores β

- **Talinolol**

Foi realizado um estudo em 9 indivíduos do sexo masculino, aos quais foi administrado 50 mg de talinolol após a ingestão diária de 900 mg de hipericão durante 12 dias(60,64). Os resultados do estudo mostraram que houve uma redução da AUC e da biodisponibilidade do talinolol(60,64).

O mecanismo proposto para esta interação baseia-se na indução da P-gp pelo hipericão, sendo o talinolol um dos substratos deste transportador houve uma diminuição da absorção do fármaco e conseqüentemente a diminuição dos níveis plasmáticos(60,64).

6.6.6.6. Interação com Bloqueadores de Canais de Cálcio

- **Nifedipina**

Num estudo realizado em 10 indivíduos, durante 14 dias, aos quais foi administrado 900 mg de hipericão, verificou-se a diminuição dos níveis plasmáticos e da AUC de uma dose única de nifedipina 10 mg e o aumento das concentrações do seu metabolito ativo, a dihidronifedipina(60,69,74). A preparação de hipericão utilizada continha 0,3% de hipericina e 5% de hiperforina.

A nifedipina é metabolizada pelo CYP3A4 em dihidronifedipina que já não é metabolizada por esta isoenzima. A indução do CYP3A4 pelo hipericão resulta no aumento

das concentrações do seu metabolito ativo o que leva a um aumento de risco de efeitos adversos(4,60).

- **Verapamil**

Um estudo conduzido com 8 indivíduos avaliou a possível interação entre o hipericão e o verapamil. Durante 14 dias, o grupo tomou 300 mg de hipericão contendo 3 a 6% de hiperforina e antes e após esta toma foi administrado 24 mg de verapamil por perfusão jejunal. Verificou-se uma diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco, por indução enzimática do CYP3A4 no intestino(60,69).

6.6.6.7. Interação com Cardiotônicos

- **Digoxina**

Os estudos de interações com a digoxina têm suscitado particular interesse uma vez que este fármaco tem uma janela terapêutica estreita(60).

Vários estudos têm mostrado que a administração crônica de hipericão diminui a biodisponibilidade da digoxina, resultado da diminuição da absorção intestinal devido à indução do transportador P-gp(5,69).

Num estudo realizado em 13 indivíduos, estes tomaram digoxina durante 5 dias até os seus valores estabilizarem e posteriormente tomaram 300 mg de um extrato de hipericão três vezes ao dia durante 10 dias tendo-se verificado redução da AUC em 28%(4).

Num outro estudo realizado em 18 indivíduos saudáveis, durante 14 dias, aos quais foram administrados 300 mg de hipericão três vezes ao dia e uma única dose de digoxina 250 µg, verificou-se redução da AUC e dos níveis plasmáticos de digoxina em 36% e 23% respectivamente(4).

Num estudo realizado em 93 indivíduos, estes tomaram digoxina durante 7 dias e posteriormente ingeriram um extrato de hipericão contendo 21 mg e 10 mg de hiperforina durante 14 dias. Verificou-se, mais uma vez, diminuição da AUC e dos níveis plasmáticos de digoxina, contudo, é de referir que essa redução foi menos significativa com o extrato de menor dosagem de hiperforina(4).

Em um estudo efetuado em 28 indivíduos, estes tomaram 750 µg de digoxina dois dias antes da administração do suplemento de hipericão e durante 11 dias tomaram diariamente um suplemento de hipericão contendo 3,5 mg de hiperforina e 250 µg de digoxina diariamente. Os resultados mostraram não existir alterações na farmacocinética da digoxina, possivelmente pela dosagem de hipericina não ser suficiente para induzir a atividade da P-gp(4).

6.6.6.7. Interação com Estatinas

- **Atorvastatina**

Num estudo realizado em 16 indivíduos que tomavam 10 a 40 mg de atorvastatina diariamente, foi-lhes administrado 300 mg de hipericão duas vezes ao dia durante quatro semanas(4,60). Os resultados mostraram um aumento dos níveis de colesterol total e LDL(60). A atorvastatina é substrato do CYP3A4 e da P-gp, a explicação para esta interação farmacocinética baseia-se no mecanismo de indução do CYP3A4 e do P-gp pelo hipericão o que leva à diminuição dos níveis plasmáticos de atorvastatina e consequente diminuição da eficácia terapêutica(4,60).

- **Sinvastatina e Pravastatina**

Foi realizado um estudo em 16 indivíduos, aos quais foi administrado 300 mg de hipericão três vezes ao dia durante 14 dias(28). No último dia, oito indivíduos tomaram 10 mg de sinvastatina e o outro grupo tomou 20 mg de pravastatina(28). Verificou-se uma redução da AUC da sinvastatina e do seu metabolito ativo, no entanto não foi observada nenhuma alteração no perfil farmacocinético da pravastatina(28).

Outros estudos clínicos mostraram um aumento significativo dos níveis de LDL e colesterol total após a ingestão de hipericão durante 4 semanas apesar do uso de sinvastatina(69).

A sinvastatina é metabolizada pelo CYP3A4 e a indução desta isoenzima pelo hipericão resulta numa diminuição das suas concentrações plasmáticas(33,69).

Por outro lado, as concentrações plasmáticas da pravastatina não foram influenciadas pelo hipericão uma vez que este fármaco não é metabolizado pelo CYP3A4 e não é substrato do P-gp(33,69).

- **Rosuvastatina**

Foi descrito um caso em que uma mulher que apresentava hiperlipidémia e elevados níveis de colesterol e LDL foi tratada com 10 mg de rosuvastatina para melhorar o seu perfil lipídico. Após 6 meses de tratamento verificou-se um aumento dos seus níveis de colesterol e LDL. A mulher tomava sempre o medicamento, no entanto tinha começado a tomar suplemento à base de hipericão para a insónia, ingerido 600 mg de hipericão por dia, e também 80 mg de alecrim e 40 mg de espirulina. Após quatro semanas da paragem da toma dos suplementos foi realizada uma avaliação ao ser perfil lípido e verificou-se melhoria de todos os parâmetros(4,75).

A rosuvastatina não é substrato do CYP3A4 nem do P-gp, apenas 10% do fármaco é metabolizado via hepática pelo CYP2C9 e CYP2C19. Os autores sugerem que os resultados obtidos serão devido à indução do CYP2C9 e CYP2C19 pelo hipericão(75).

Tabela 6.1. Interações entre Plantas e medicamentos usados em Cardiologia

Planta	Classe farmacológica	Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo proposto	Referência
Alho (<i>Allium sativum</i> L.)	Anticoagulantes	Varfarina	Não houve alteração na farmacocinética; aumento do INR	Efeito aditivo	4,43,45
	Antidislipídemicos	Sinvastatina	Não houve alteração na farmacocinética	Sem efeito	43,47
		Pravastatina	Não houve alteração na farmacocinética	Sem efeito	43,47
Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> L.)	Antagonistas dos Recetores da Angiotensina	Losartan	Aumento da concentração plasmática	Inibição do CYP2C9	51
	Antidislipídemicos	Rosuvastatina	Não houve alteração na farmacocinética	Sem efeito	5,52
	Bloqueadores β	Talinolol	Aumento da concentração plasmática	Inibição do P-gp	5,44,53
	Bloqueadores Canais de Cálcio	Nifedipina	Não houve alteração na farmacocinética	Sem efeito	5,54
	Cardiotónicos	Digoxina	Não houve alteração na farmacocinética	Sem efeito	5,52,55
Equinácea (<i>Echinacea</i> spp.)	Anticoagulantes	Varfarina	Não houve alteração na farmacocinética	Sem efeito	5,40,52
	Cardiotónicos	Digoxina	Não houve alteração na farmacocinética	Sem efeito	4,5,40

Tabela 6.1. Continuação

Planta	Classe farmacológica	Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo proposto	Referência
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i> L.)	Antiagregantes Plaquetários	Ácido acetilsalicílico	Não houve alteração na farmacocinética; risco de hemorragia	Efeito aditivo	4,28,39,58
		Cilostazol	Aumento do tempo de hemorragia	Efeito aditivo	59,60
		Clopidogrel	Sem alteração da atividade antiagregante plaquetar	Sem efeito	59,60
		Ticlopidina	Não houve alteração na farmacocinética	Sem efeito	52,55,62
	Anticoagulantes	Varfarina	Não houve alteração na farmacocinética; risco de hemorragia	Efeito aditivo	40,45,52,62
	Bloqueadores β	Propranolol	Diminuição da concentração máxima e AUC	Indução do CYP1A2	63
		Talinolol	Aumento da concentração máxima	Inibição da P-gp	5,61
	Bloqueadores Canais de cálcio	Nifedipina	Aumento da concentração plasmática	Possível inibição do CYP3A4	61,64
	Cardiotônicos	Digoxina	Não houve alteração na farmacocinética	Sem efeito	40,65
	Estatinas	Atorvastatina	Diminuição da concentração plasmática	Indução da atividade do CYP3A4 e do OATP1B1	66

Tabela 6.1. Continuação

Planta	Classe farmacológica	Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo proposto	Referência
Ginseng (<i>Panax ginseng</i> C.A.Mayer)	Anticoagulantes	Varfarina	Resultados contraditórios, aumento do risco de hemorragia	Não esclarecido	4,40,45
	Bloqueadores de Canais de Cálcio	Nifedipina	Aumento da concentração plasmática	Inibição CYP3A4	68
Hiperício (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	Antiagregantes plaquetários	Clopidogrel	Aumento do efeito antiagregante plaquetar	Indução do CYP3A4	21,72
	Antiarrítmicos	Amiodarona	Diminuição da concentração plasmática	Indução do CYP3A4 Indução do P-gp	71
	Antianginosos	Ivabradina	Diminuição da AUC e concentração plasmática	Indução do CYP3A4	4,7
	Anticoagulantes	Fenoprocoumon	Diminuição da AUC	Indução CYP2C9	4
		Varfarina	Diminuição da AUC Aumento da clearance	Indução do CYP3A4, CYP2C9 e P-gp	4
	Bloqueadores β	Talinolol	Diminuição da biodisponibilidade	Indução do P-gp	60,64
	Bloqueadores Canais de cálcio	Nifedipina	Diminuição da concentração plasmática	Indução do CYP3A4	60,69,74
		Verapamil	Diminuição da concentração plasmática	Indução do CYP3A4	60,69
	Cardiotônicos	Digoxina	Diminuição da biodisponibilidade	Indução do P-gp	4

Tabela 6.1. Continuação

Planta	Classe farmacológica	Fármaco	Resultado da interação	Mecanismo proposto	Referência
Hipericão <i>(Hypericum perforatum</i> L.)	Estatinas	Atorvastatina	Diminuição da concentração plasmática	Indução do CYP3A4	4,60
		Pravastatina	Não houve alteração na farmacocinética	Sem efeito	28
		Rosuvastatina	Aumento dos níveis de colesterol e LDL	Indução do CYP2C9 e CYP2C19	4,75
		Sinvastatina	Diminuição da AUC	Indução do CYP3A4	28

CAPÍTULO VII

Problemas associados ao uso de terapêuticas à base de plantas

Nos dias de hoje existe uma ampla gama e crescimento contínuo de produtos denominados como PBP(76). A aquisição e administração destes produtos, a maior parte das vezes, baseia-se numa escolha livre do consumidor, tendo em conta a sua natureza e disponibilização no mercado (76).

As plantas medicinais são conhecidas pela sua complexidade em termos de composição, sendo muitas vezes difícil atribuir a um constituinte a atividade farmacológica(77,78).

Essa composição variável e por vezes indefinida aumenta a possibilidade de ocorrência de interações e proporciona uma análise das possíveis interações difícil e complexa(78).

A juntar a este problema há outros aspetos que condicionam a variabilidade da composição da planta como por exemplo a época em que foi colhida, o país de origem, as condições climáticas, as condições edáficas, as condições de conservação após a colheita, a parte da planta utilizada e/ou o procedimento de extração utilizado(6,10,78).

Para além destes fatores há ainda outros problemas associados à qualidade do produto que podem incluir a utilização de espécies erradas das plantas, adulteração dos produtos, contaminação por metais pesados, contaminação microbiológica resultante por exemplo das condições de secagem e armazenamento das plantas e contaminação por micotoxinas(1).

O fato dos PBP serem utilizados terapêuticamente com frequência, de forma crónica aumenta a possibilidade de interação com medicamentos, devido ao longo tempo de utilização de ambos(78).

As razões que levam o doente a utilizar os PBP incluem a promoção do bem-estar e saúde que o produto pode proporcionar com ideia de que estes trazem melhor benefício do que a medicação convencional ou pelos efeitos secundários da medicação convencional (79,80).

Um outro problema é a não correlação entre a ocorrência entre alguns episódios clínicos inesperados com o consumo destes produtos, a maior parte das vezes, devido à falta de comunicação por parte do doente com os profissionais de saúde(39).

Num estudo realizado em doentes cardíacos cerca de 64% dos doentes assumiu o uso concomitante de PBP com os fármacos habituais. Mais de metade dos doentes tomava produtos com potencial de interação com a varfarina, amiodarona, sotalol e/ou digoxina(81).

As razões que levam o doente a não contar ao médico o uso de PBP é o facto de não obter a sua aprovação ou porque simplesmente o médico, por falta de conhecimento ou interesse, não tem o hábito de questionar o seu uso(1,79).

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os PBP são caracterizados por possuírem uma mistura de substâncias químicas que podem interagir com os fármacos, através de interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, alterando o seu perfil de eficácia e terapêutica.

O alho devido às suas propriedades como antiagregante plaquetar pode potenciar os efeitos farmacológicos dos fármacos anticoagulantes.

Nos estudos sobre o cardo mariano verificou-se alteração da atividade do CYP2C9 e do transportador P-gp. Por outro lado, nos estudos efetuados com a equinácea não se verificou alteração da atividade do CYP2C9 e P-gp.

O ginkgo apresentou alterações na modulação da atividade das isoenzimas CYP1A2 e CYP3A4 e dos transportadores P-gp e OATP1B1. A administração em simultâneo com fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários mostrou um aumento do risco de hemorragia, devendo a sua associação ser efetuada com precaução.

O ginseng, apesar dos resultados não serem concordantes, a sua associação com substratos do CYP3A4 deve ser efetuada com precaução bem como com fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.

A maior parte das interações ocorre com o hipericão dada a sua capacidade de induzir a atividade do transportador P-gp e de várias isoenzimas do citocromo P450, nomeadamente o CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19.

Apesar de várias interações estarem documentadas nem sempre os mecanismos são esclarecedores como se observou no decorrer do trabalho, para além disso a maioria das referências são limitantes devido a uma deficiente descrição dos PBP(39).

A introdução na prática clínica da informação sobre o impacto do uso concomitante de medicamentos e PBP requer o acesso a informação fidedigna bem como o compromisso dos profissionais de saúde ao documentarem o uso de PBP pelos doentes(81).

Os profissionais de saúde, nomeadamente o farmacêutico, devem manter-se informados acerca destes produtos e alertar o doente para os possíveis efeitos adversos e interações com os medicamentos bem como da importância de serem tomados nas doses recomendadas(39).

Assim, o farmacêutico deve analisar a situação para qual é solicitado o produto, ter o cuidado de conhecer as patologias crónicas que o doente possui bem como os medicamentos que está a tomar de modo a recomendar um produto eficaz e seguro evitando contraindicações para o doente e interações com os medicamentos(76).

BIBLIOGRAFIA

1. Mendes E. O uso de terapêuticas à base de plantas por doentes oncológicos. *Acta Med Port.* 2010;23:901–8.
2. Staines S. Herbal medicines : adverse effects and drug-herb interactions. *J Malta Coll Pharmacy Pract.* 2011;38–42.
3. Pertierra B. *Libro Blanco de los herbolarios y las plantas medicinales.* Madrid: Fundación Salud y Naturaleza; 2007.
4. Williamson E, Driver S, Baxter K. *Stockley's Herbal Medicine Interactions.* 8 ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
5. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51:77–104.
6. Alissa EM. Medicinal Herbs and Therapeutic Drugs Interactions. *Ther Drug Monit.* 2014;36:413–22.
7. Tachjian A, Maria V JA. Use of herbal products and potential interactions with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:515–25.
8. Guimarães S, Moura D, Silva P. *Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas.* 5 ed. Porto: Porto Editora; 2006.
9. Santos AC, Oliveira S, Monteiro C, Paula A, Palha RF. Recolha de dados sobre consumo de medicamentos e/ou suplementos à base de plantas medicinais numa amostra da população de Lisboa e Vale do Tejo. *Rev Lusófona Ciências e Tecnol da Saúde.* 2008;2:128–41.
10. Cunha AP, Teixeira F, Silva A, Roque O. *Plantas na Terapêutica - Farmacologia e Ensaio Clínicos.* 2 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2010.
11. Cunha AP, Silva A, Roque O. *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia.* 3 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2009.
12. Pinta JR. *História da Farmácia.* 3 ed. Coimbra: Minerva Coimbra; 2007.
13. Lima JJF. As Plantas na História da Dor. *Rev Sociedade Port Anestesiologia.* 2013;22:126–33.
14. Neto P, Caetano L. *Plantas Medicinárias - do popular ao científico.* Edufal; 2005.
15. Aaronson P, Ward J, Connolly M. *The Cardiovascular System at a Glance.* 4 ed. UK: Wiley-Blackwell; 2013.
16. Seeley R, Stephens T, Tate P. *Anatomia e Fisiologia.* 6 ed. Loures: Lusociência; 2003.
17. Widmaier E, Raff H, Strang K. *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function.* 13 ed. McGraw-Hill; 2013.
18. Sembulingam K, Sembulingam P. *Essentials of Medical Physiology.* 6 ed. London: Jaypee Brothers Medical Publishers LTD; 2012.
19. Pinto AM, Bom AT, Rendas AB, Rabaça C, Cordeiro CR, Silva CB, et al. *Fisiopatologia: Fundamentos e Aplicações.* Lousã: Lidel; 2007.
20. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2013 [acedido em 2014 Jun 1]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
21. Gohil K, Patel J. Herb-drug interactions : A review and study based on assessment of clinical case reports in literature. *Indian J Pharmacol.* 2007;39:129–39.
22. Ferreira R, Neves R, V R, Nogueira P, Silva A, Alves M, et al. *Portugal : Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números-2013.* Direção Geral da Saúde. 2013.
23. Furtado C. *Medicamentos do Aparelho Cardiovascular: Uma análise dos padrões de utilização e despesa em Portugal Continental entre 2000 e 2011.* Infarmed.
24. Caramora M, Esteves A, Gonçalves J, Mendonça J, Osswald W, Pinheiro R, et al. *Prontuário Terapêutico 2013.* Infarmed; 2012.

25. Ting L, Stephen S, Neall E, Enson M. Use of dietary supplements in patients taking digoxin. *Can J Hosp Pharm.* 2008;61:30-40.
26. Katzung B. *Farmacologia Básica e Clínica.* 10 ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
27. Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2005.
28. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions.* 8 ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
29. Anónimo. Resumo das Características do medicamento -Ivabradina. *Infarmed.* 2013;
30. Izzo A a, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol.* 2005;98:1-14.
31. Izzo A a. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;19:1-16.
32. Ramos F, Santos L, Castilho M, Silveira M. *Manual de Interações Alimentos . medicamentos.* 3 ed. Lisboa: Hollyfar - Marcas e Comunicação; 2012.
33. Gouws C, Steyn D, Du Plessis L, Steenekamp J, Hamman JH. Combination therapy of Western drugs and herbal medicines: recent advances in understanding interactions involving metabolism and efflux. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8:973-84.
34. Gorman GS. Mechanisms and Implication of Drug-Herbal Interactions. *J Bioequivalence Bioavailab.* 2012;4:13-4.
35. Li X, Hu J, Wang B, Sheng L, Liu Z, Yang S, et al. Inhibitory effects of herbal constituents on P-glycoprotein in vitro and in vivo: Herb-drug interactions mediated via P-gp. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;275:163-75.
36. Li X, Hu J, Wang B, Sheng L, Liu Z, Yang S, et al. Inhibitory effects of herbal constituents on P-glycoprotein in vitro and in vivo: Herb-drug interactions mediated via P-gp. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;275:163-75.
37. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JHM. Concise review: Clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist.* 2007;12:927-41.
38. Cunha AP, Roque O. *Plantas Medicinais da Farmacopeia Portuguesa.* Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2008.
39. Dias M, Salgueiro L. Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos. *Rev Fitoter.* 2009;9:5-22.
40. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10:359-77.
41. Borrelli F, Capasso R, Izzo A a. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51:1386-97.
42. Mikaili P, Maadirad S, Moloudizargari M, Aghajanshakeri S, Sarahroodi S. Therapeutic uses and pharmacological properties of garlic, shallot, and their biologically active compounds. *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16:1031-48.
43. Tsai CW, Chen HW, Sheen LY, Lii CK. Garlic : Health benefits and actions. *BioMedicine.* 2012;2:17-29.
44. Gurley BJ, Fifer EK, Gardner Z. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med.* 2012;78:1490-514.
45. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the Clinical Evidenced Herb-Warfarin Interactions. *Evid Based Complement Alternat Med [Internet].* 2014 [acedido em 2014 Julho 1];2014:[18p.]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/957362>.
46. Macan H, Uykimpang R, Alconcel M, Takasu J, Razon R, Amagase H, et al. Aged Garlic extract may be safe for Patients on Warfarin Therapy. *J Nutr.* 2006;793-5.

47. Hajda J, Rentsch KM, Gubler C, Steinert H, Stieger B, Fattinger K. Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. *Eur J Pharm Sci.* 2010;41:729–35.
48. Barnes J, Anderson L, Phillipson J. *Herbal Medicines.* 3 ed. London: Pharmaceutical Press; 2007.
49. Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González A, Esquivel-Soto J, Esquivel-Chirino C, García-Luna, González-Rubio M, et al. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol.* 2014;6:144–9.
50. Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF, Zhu HJ, Brinda BJ, Chavin KD, Bernstein HJ, et al. The Effects of Milk Thistle (*Silybum marianum*) on Human Cytochrome P450 Activity. *Drug Metab Dispos.* 2014;42:1611–6.
51. Han Y, Guo D, Chen Y, Chen Y, Tan ZR, Zhou HH. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:585–91.
52. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Med.* 2012;78:1458–77.
53. Han Y, Guo D, Chen Y, Tan ZR, Zhou HH. Effect of continuous silymarin administration on oral talinolol pharmacokinetics in healthy volunteers. *Xenobiotica.* 2009;39:694–9.
54. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions. *Excli J.* 2014;13:347–91.
55. Petitet F. Interactions pharmacocinétiques entre préparations à base de plantes et médicaments: une revue des absences d'interactions démontrées cliniquement. *Phytothérapie.* 2013;11:272–83.
56. Toselli F, Matthias A, Gillam EMJ. Echinacea metabolism and drug interactions: the case for standardization of a complementary medicine. *Life Sci.* 2009;85:97–106.
57. Diamond BJ, Bailey MR. Ginkgo biloba Indications Mechanisms Safety. *Psychiatr Clin North Am.* 2013;36:73–83.
58. Wolf HRD. Does Ginkgo biloba Special Extract EGb 761 Provide Additional Effects on Coagulation and Bleeding when Added to Acetylsalicylic Acid 500mg Daily? *Drugs R D.* 2006;7:163–72.
59. Aruna D, Naidu MUR. Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:333–8.
60. Izzo A a. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract.* 2012;21:404–28.
61. Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving *Ginkgo biloba*. *Drug Metab Rev.* 2013;45:353–85.
62. Chen X-W, Serag ES, Sneed KB, Liang J, Chew H, Pan S-Y, et al. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. *Curr Med Chem.* 2011;18:4836–50.
63. Zhao L, Huang M, Chen J, Ee P, Chan E, Duan W, et al. Induction of propranolol metabolism by Ginkgo biloba extract EGb761 in rats. *Curr Drug Metab.* 2006;7:577–87.
64. Sparreboom A, Cox M, Acharya M, Figg W. Herbal remedies in United States: potential adverse Interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol.* 2004;22:2489–503.
65. Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res.* 2010;62:207–27.

66. Guo CX, Pei Q, Yin JY, Peng XD, Zhou BT, Zhao YC, et al. Effects of Ginkgo biloba extracts on pharmacokinetics and efficacy of atorvastatin based on plasma indices. *Xenobiotica*. 2012;42:784–90.
67. Lee CH, Kim JH. A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases. *J Ginseng Res*. 2014;38:161–6.
68. Alexandre RF, Bagatini F, Simões CMO. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. *Rev Bras Farmacogn*. 2008;18:117–26.
69. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S, et al. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res*. 2014;28:643–55.
70. Zadoyan G, Fuhr U. Phenotyping studies to assess the effects of phytopharmaceuticals on in vivo activity of main human cytochrome p450 enzymes. *Planta Med*. 2012;78:1428–57.
71. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel-drug interactions. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2011;57:1251–63.
72. Tirona RG, Bailey DG. Herbal product-drug interactions mediated by induction. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:677–81.
73. Gage BF, Milligan PE. Pharmacology and pharmacogenetics of warfarin and other coumarins when used with supplements. *Thromb Res*. 2005;117:55–9.
74. Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, et al. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today*. 2007;12:664–73.
75. Gordon RY, Becker DJ, Rader DJ. Reduced efficacy of rosuvastatin by St. John's Wort. *Am J Med*. 2009;122:1–2.
76. Pinto J. *Nutracêuticos e alimentos funcionais*. Lisboa: Lidel; 2010.
77. Barata J. *Terapêuticas alternativas de origem botânica*. Lousã: Lidel; 2008.
78. Gurley BJ. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 1): origins, mechanisms, and the impact of botanical dietary supplements. *Planta Med*. 2012;78:1478–89.
79. Grant SJ, Bin YS, Kiat H, Chang DH-T. The use of complementary and alternative medicine by people with cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Public Health*. BioMed Central Ltd; 2012;12:299.
80. Rabito MJ, Kaye AD. Complementary and alternative medicine and cardiovascular disease: an evidence-based review. *Evid Based Complement Alternat Med [Internet]*. 2013;[acedido em 2014 Julho 28];2013:[18p.]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/672097>
81. Tachjian A, Maria V JA. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2011;55:515–25.