



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**INTERAÇÃO MEDICAMENTO - PREPARAÇÃO À
BASE DE PLANTAS MEDICINAIS**

Manuel Alejandro Pita da Silva

Dissertação para obtenção de grau

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Maria Graça da Costa Miguel

2013

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**INTERAÇÃO MEDICAMENTO - PREPARAÇÃO À BASE DE
PLANTAS MEDICINAIS**

Manuel Alejandro Pita da Silva

Dissertação para obtenção de grau
Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Maria Graça da Costa Miguel

2013

INTERAÇÃO MEDICAMENTO - PREPARAÇÃO À BASE DE PLANTAS MEDICINAIS

“Declaração de autoria de trabalho.”

“Declaro ser a autor 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 Manuel Alejandro Pita da Silva.

“A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar 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

O meu primeiro agradecimento é dirigido aos meus pais, irmão e irmã por todo o apoio, carinho e incentivo nesta etapa da minha vida. A vossa confiança em mim foi sempre um impulso para que pudesse atingir este fim.

Á professora Graça Miguel pela disponibilidade que demonstrou para orientar esta monografia bem como todo o apoio e orientação que concedeu na elaboração deste trabalho.

Á Marisa pela confiança, apoio e carinho demonstrado ao longo destes anos.

RESUMO

As plantas medicinais desde há séculos que têm sido utilizadas numa diversidade de patologias, tendo ganho uma acrescida popularidade nos últimos anos e, particularmente nos países mais desenvolvidos (1,2,3).

É opinião corrente que os produtos à base de plantas são seguros como consequência das características naturais dos mesmos. Contudo, esta é uma simplificação que pode ser perigosa, pois diversos efeitos adversos relacionados com a sua utilização têm sido descritos, incluindo efeitos adversos causados por interações com fármacos (4). Esta interação ganha relevância com fármacos que têm uma janela terapêutica mais estreita, como é o caso da varfarina e da digoxina (5).

As plantas medicinais apresentam uma mistura de mais do que um constituinte ativo, e atendendo a este facto, esta combinação de diversas substâncias aumenta exponencialmente a possibilidade de interações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas com fármacos (1,4).

Muitos doentes tomam os medicamentos receitados pelos seus médicos e ao mesmo tempo consomem medicamentos à base de plantas ou preparados à base de plantas. Na maioria dos casos ocultam este facto ao médico, farmacêutico ou outro profissional de saúde (3). Todavia as interações entre fármacos e plantas medicinais são um fenómeno que, sendo frequentemente esquecido pelos profissionais de saúde, merecem uma atenta reflexão na avaliação da eficácia da terapêutica medicamentosa.

Com a realização desta monografia pretende-se fazer uma revisão bibliográfica das interações entre fármacos e as principais preparações à base de plantas medicinais mais utilizadas em Portugal, nomeadamente o alho, cardo mariano, equinácea, ginkgo biloba, ginseng, hipericão e valeriana (6).

Palavras-Chave: Plantas medicinais, interação farmacocinética/farmacodinâmica, citocromo P450, glicoproteína P.

ABSTRACT

Medicinal plants are used in a diversity of pathologies since centuries, and gained popularity in last years, particularly in development countries (1,2,3).

Generally medicinal plants are considered safe because of their natural characteristics. However, this is as simplification that could be danger, because several side effects have been reported, including the ones induced by interactions with drugs (4). This kind of interaction gain relevance with drugs with narrow therapeutics indices, like as warfarin and digoxin (5).

Medicinal plants are a mixture of a diverse active constituents, and for this fact the possibility of pharmacokinetics and/or pharmacodynamics interactions is higher (1,4).

An important part of patients use drugs and plant-derived products concomitantly. In the most of these cases this fact is hidden from doctor, pharmacist or other health professional (3). However the interaction drug-herb is a fact that, in the most time forgotten by the health professionals, deserve a special concern in the evaluation of the drug therapeutic.

The present work make a revision of the interactions between drugs and the most used plant-derived products used in Portugal, namely garlic, milk thistle, echinacea, ginkgo, ginseng, saint john's wort and valerian (6).

Keywords: Medicinal plants, pharmacokinetics/pharmacodynamics interaction, cytochrome P450, P-glycoprotein.

ÍNDICE DE FIGURAS

Nº da Figura	Designação/Fonte
Figura 3.1:	Alho (<i>Allium sativum</i> L.) Fonte: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/palestras/cancer/uso_fititerapicos_quimioterapia.pdf .
Figura 3.2.	Cardo Mariano (<i>Silybum marianum</i> L.) Fonte: Dias MG, Salgueiro L. Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos. Revista de Fitoterapia. 2009; 9: 5-22.
Figura 3.3.	Equinácea (<i>Echinacea spp.</i>) Fonte: Dias MG, Salgueiro L. Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos. Revista de Fitoterapia. 2009; 9: 5-22.
Figura 3.4.	Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>) Fonte: Dias MG, Salgueiro L. Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos. Revista de Fitoterapia. 2009; 9: 5-22.
Figura 3.5.	Giseng (<i>Panax giseng</i>) Fonte: Dias MG, Salgueiro L. Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos. Revista de Fitoterapia. 2009; 9: 5-22.
Figura 3.6.	Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) Fonte: Dias MG, Salgueiro L. Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos. Revista de Fitoterapia. 2009; 9: 5-22.
Figura 3.7.	Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>) Fonte: Dias MG, Salgueiro L. Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos. Revista de Fitoterapia. 2009; 9: 5-22.

ÍNDICE DE TABELA

Nº da Tabela	Designação
Tabela 3.1	Síntese das interações medicamentos – preparações à base de plantas

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	I
RESUMO	II
ABSTRACT	III
ÍNDICE DE FIGURAS	IV
ÍNDICE DE TABELA	V
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO I	2
CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA DA FITOTERAPIA E SEU DESENVOLVIMENTO ATÉ À ATUALIDADE	2
1- <i>Antiguidade Pré-Clássica</i>	2
Mesopotâmia	2
Antigo Egito	3
Antiga Pérsia.....	3
Civilização Chinesa	3
Civilização Indiana	4
2- <i>Antiguidade Clássica</i>	4
Grécia	4
Roma.....	5
3- <i>Idade Média</i>	6
4- <i>Renascimento</i>	7
5- <i>Barroco</i>	8
6- <i>Iluminismo</i>	8
7- <i>Romantismo</i>	9
8- <i>Positivismo</i>	9
9- <i>Atualidade em Portugal</i>	9
CAPÍTULO II	10
ASPETOS GERAIS DA INTERAÇÃO ENTRE PRODUTOS À BASE DE PLANTAS E MEDICAMENTOS	10
<i>Interações entre produtos à base de plantas e medicamentos</i>	10
<i>Variabilidade dos produtos à base de plantas</i>	11
<i>Classificação das interações entre medicamentos – produtos à base de plantas</i>	12
Interações farmacocinéticas	12
Família do CYP450	12
Inibição do CYP450.....	13
Indução do CYP450	13
Inibição/indução de proteínas transportadoras	14
Interações farmacodinâmicas	14
CAPÍTULO III	15
CARACTERIZAÇÃO DAS PLANTAS MEDICINAIS, SUAS PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS E INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS	15
<i>Alho (Allium sativum L.)</i>	15
Componentes químicos e bioativos do alho.....	15
Farmacologia e atividade biológica	16
Problemas cardiovasculares.....	16
Prevenção do cancro	17
Atividade antioxidante.....	17

Farmacocinética.....	17
<i>Interação entre produtos a base de alho e medicamentos.....</i>	<i>18</i>
Considerações finais	24
<i>Cardo mariano (Silybum marianum L.)</i>	<i>24</i>
Componentes químicos e bioativos do cardo mariano.....	24
Farmacologia e actividade biológica.....	25
Hepatite crónica e cirrose hepática	25
Envenenamento com a <i>Amanita phalloides</i>	25
Farmacocinética.....	25
<i>Interação entre produtos a base de cardo mariano e medicamentos</i>	<i>26</i>
Considerações finais	31
<i>Equinácea (Echinacea spp.)</i>	<i>32</i>
Componentes químicos e bioativos da Equinácea.....	33
Farmacologia e actividade biológica	33
Efeito imunomodulador	33
Farmacocinética.....	34
<i>Interação entre produtos a base de Equinácea e medicamentos.....</i>	<i>34</i>
Considerações finais	38
<i>Ginkgo (Ginkgo biloba L.)</i>	<i>39</i>
Componentes químicos e bioativos do Ginkgo	40
Farmacologia e actividade biológica.....	40
Ação sobre o SNC	40
Ação vasodilatadora periférica	41
Ação antiagregante plaquetar	41
Atividade antioxidante.....	41
Farmacocinética.....	41
<i>Interação entre produtos a base de alho e medicamentos.....</i>	<i>42</i>
Considerações finais	54
<i>Ginseng (Panax ginseng C. A. Mayer).....</i>	<i>55</i>
Componentes químicos e bioativos do Ginseng	55
Farmacologia e actividade biológica	56
Farmacocinética.....	56
<i>Interação entre produtos a base de ginseng e medicamentos</i>	<i>56</i>
Considerações finais	60
<i>Hipericão (Hypericum perforatum L.)</i>	<i>61</i>
Componentes químicos e bioativos do Hipericão	61
Farmacologia e actividade biológica	62
Atividade antidepressiva.....	62
Atividade anti-inflamatória e antibacteriana.....	63
Atividade anticancerígena	63
Atividade antiviral e antirretroviral	63
Farmacocinética.....	63
<i>Interação entre produtos a base de hipericão e medicamentos</i>	<i>64</i>
Considerações finais	80
<i>Valeriana (Valeriana officinalis L.)</i>	<i>82</i>
Componentes químicos e bioativos da Valeriana.....	82
Farmacologia e actividade biológica	83
Farmacocinética.....	83
<i>Interação entre produtos à base de valeriana e medicamentos</i>	<i>83</i>
Considerações finais	85
CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS	102
<i>Bibliografia</i>	<i>105</i>

INTRODUÇÃO

O uso de produtos à base de plantas tem ganho popularidade a nível mundial, especialmente na Europa, Estados Unidos e na Austrália, sobretudo por considerarem os produtos à base de plantas seguros como consequência das características naturais dos mesmos (4,7,8). Contudo, esta é uma simplificação que pode ser perigosa, pois diversos efeitos adversos relacionados com a sua utilização têm sido descritos, incluindo efeitos adversos causados por interações com fármacos (4).

O aumento do consumo dos produtos à base de plantas tem-se verificado em utentes com patologias crónicas, tais como, a tuberculose, hipertensão, diabetes, malária, cancro e indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (VIH). Por outro lado, verifica-se também que a sua utilização não é referida aos médicos, farmacêuticos ou outros profissionais de saúde pela maioria dos utilizadores colocando-se em causa a saúde do utente (3,7).

Outros factores adicionais para o aumento da utilização dos produtos à base de plantas são o facto de serem consideradas terapias acessíveis, baratas, atendendo às terapêuticas tradicionais, e sem necessidade de preocupações ao nível da segurança na sua utilização, levando a que os utentes, não sintam necessidade de dizer ao seu médico, farmacêutico ou outro profissional de saúde da sua utilização. Atendendo a estes factos, a possibilidade de utilização concomitante de produtos à base de plantas medicinais com medicamentos é elevada e conseqüentemente existe um aumento exponencial de ocorrer qualquer interação entre os mesmos (7). Por outro lado, as interações entre fármacos e plantas medicinais são um fenómeno que, sendo frequentemente esquecido pelos profissionais de saúde, merecem uma atenta reflexão na avaliação da eficácia da terapêutica medicamentosa.

A extensão do consumo de produtos à base de plantas medicinais pelos utentes e pelas pessoas em geral é difícil de quantificar devido a um mercado não regulado e especialmente pela sua venda difundida na internet (8).

Ao contrário dos medicamentos, os produtos à base de plantas são misturas químicas complexas contendo diversos compostos ativos. O efeito terapêutico destes produtos deve-se não apenas a um determinado componente, mas sim ao conjunto dos múltiplos componentes que os constituem. Atendendo a este facto, esta combinação de diversas substâncias aumenta exponencialmente a possibilidade de interações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas com fármacos (1,2,7).

CAPÍTULO I

Contextualização histórica da Fitoterapia e seu desenvolvimento até à atualidade

As origens da Fitoterapia datam dos primórdios da humanidade, devido ao facto de desde muito cedo, homens e mulheres verificarem que as plantas são capazes de exercer efeitos terapêuticos nos seres vivos, isto é, não serem apenas consideradas como alimentos (9,10).

1. Antiguidade Pré-Clássica

As primeiras civilizações desde muito cedo que verificaram a existência de plantas com diversas utilidades, nomeadamente, as designadas comestíveis, as que apresentavam efeitos indesejáveis no organismo e as que podiam ser utilizadas devido ao seu potencial curativo. O saber empírico das capacidades medicinais das plantas foi inicialmente, transmitido oralmente de geração em geração e só posteriormente com a introdução da escrita tornou-se permanente pela criação de documentos que a perpetuaram (9,10,11).

Nesta época, era considerada que as doenças podiam ter uma origem natural ou sobrenatural. Quando a doença tinha uma causa natural a terapêutica utilizada era feita pela aplicação de produtos de origem mineral, animal ou vegetal sendo estes últimos os mais utilizados. (12).

Mesopotâmia

A Mesopotâmia é uma zona geográfica compreendida entre os vales férteis dos rios Tigre e Eufrates, por onde passaram várias culturas históricas como a suméria, a assíria e a babilónica. A antiga Mesopotâmia neste momento é ocupada pelo atual Iraque. Para estes povos a doença era uma consequência do pecado e todo o tratamento resultava da articulação médico-religiosa (12).

A tábua de Nippur considerada como o mais antigo texto de medicina, é constituída por várias receitas médicas que remontam ao terceiro milénio antes de Cristo (3). Nesta são referidos produtos terapêuticos de origem mineral, vegetal e animal. Contudo a terapêutica mais valorizada nestes povos era a mágico-religiosa e a terapêutica com recurso aos produtos vegetais, minerais, animais ou a cirurgia um complemento da primeira (12).

Os povos da Mesopotâmia deram muito ênfase às plantas medicinais, cultivando-as e usando-as nas preparações de medicamentos. Como exemplos destas temos a assafétida, o gálbano, a mirra, o incenso, a cebola, o alho, o açafraão, o heléboro, a chicória, a cevada, o

trigo, o milho, o ópio e o canhâmo. O cultivo destas e o seu comércio foram atividades muito significativas nestes povos (12).

Antigo Egito

No Egito as plantas eram utilizadas para fins religiosos, cosméticos e medicinais. Os egípcios documentaram todo o seu conhecimento, tanto medicinal como farmacêutico, em papiros. O papiro de Ebers que data do século XVI a.C. foi encontrado num túmulo e decifrado pelo egiptólogo alemão Georg Ebers em 1873 (8,9,10). O papiro de Ebers apresenta como nota introdutória: “Aqui começa o livro relativo à preparação dos remédios para todas as partes do corpo humano.” (11). Este representa o primeiro tratado médico egípcio, cobrindo todos os tipos de doenças bem como a constituição dos medicamentos destinados ao tratamento das mesmas, contendo mais de 700 nomes de medicamentos, tanto vegetais como minerais e animais (11,12,13). Apesar de a medicina egípcia apoiar-se muito nos deuses sabe-se que já eram utilizados produtos de origem vegetal para tratamento de determinadas patologias. No que concerne ao veículo dos medicamentos foram utilizados óleos diversos como o azeite, o de amêndoas, o de ricínio e o de sésamo. Ao nível terapêutico eram utilizados maioritariamente produtos de origem vegetal, em detrimento dos de origem mineral e animal, empregando-os frescos ou secos. Entre estes citam-se o aniz, o sene, os tamarindos, o zimbros, o ricínio, as sementes do linho, a artemísia, o açafraão, a cebola, o alho, a cevada, o lírio, o cólquico, o funcho, o trigo e a dormideira (11,12).

Antiga Pérsia

A medicina dos iranianos era também caracterizada por uma acentuada carga mágico-religiosa, sendo que a doença resultava, à semelhança dos povos anteriores do castigo dos deuses por pecados cometidos pelos Homens (12).

Em termos de medicamentos utilizados, os produtos vegetais eram novamente mais utilizados que os produtos de origem animal ou mineral, citando-se os aloés, o benjoim, o gálbano, a assafétida, a mirra e óleos diversos (12).

Civilização Chinesa

Nesta antiga civilização são conhecidos diversos livros, os *Pents'ao*, nos quais se pode destacar o livro de matéria médica intitulado *Shennong Bencao Jing (Plantas Clássicas do Divino Agricultor)*, o qual foi escrito por Shennong, o Divino agricultor, nos finais do último século A.C. Nesta diversidade de livros existem referências a numerosos fármacos, entre os

quais a efedra, a qual apenas começou a ser utilizada na terapêutica ocidental em finais do século XIX (11).

Civilização Indiana

A medicina *ayurveda*, designada como um estilo de vida que engloba filosofia, ciência e religião, foi transmitida oralmente de geração em geração pelos mestres *rishis* e posteriormente incluída nos poemas sânscritos, os *Vedas*. Este último, foi mais tarde oficializado na primeira escola médica ayurvédica, proporcionando a publicação do livro *Charaka Samshita*, escrito por Charaka, por volta de 700 anos a.C., o qual descreve cerca de 1500 plantas, entre as quais considera 350 com ação terapêutica (11).

Susruta Samhita, um outro livro escrito um século depois, influenciou os médicos ayurvédicos, os quais são ainda hoje em dia encorajados pelo governo Indiano para uma prática que procure, além da saúde, a longevidade, a harmonia e o bem-estar da população (11).

2- Antiguidade Clássica

Grécia

Período pré-técnico

A medicina do período Grego foi o foco de pesquisa da história farmacêutica durante muitos anos. Os gregos fundaram escolas nas quais os homens se reuniam para aprenderem com médicos. Este período apresenta ainda um forte carácter de concepções mágico-religiosas na qual a doença provinha do castigo dos deuses aos pecados cometidos pelos Homens. Entre os deuses da mitologia grega é de salientar Hecate que era a deusa da magia detentora do saber terapêutico das plantas medicinais. Durante este período da medicina grega a produção medicamentosa não foi muito significativa, mas é de salientar o nepente, um medicamento utilizado como analgésico que parecia ser constituído por diversas plantas como a beladona ou o ópio (10,12).

Período técnico

Período onde a concepção técnica, lógica e racional se separa do mito, da religião e da magia e estuda as coisas de uma perspectiva independente do sobrenatural. Nesta época destaca-se Hipócrates (460 – 377 a.C.) considerado o pai da medicina, o qual separou-se da interpretação da doença como um mal dos deuses, uma invasão de espíritos malignos ou como produto de uma cólera divina. Propõe uma nova abordagem da doença, onde os sinais e

sintomas, ou seja a observação clínica eram fundamentais. No tratamento dos doentes, Hipócrates utilizava plantas, reconhecendo assim as suas propriedades terapêuticas. Assim sendo, utilizava como purgantes a escamónea e o heléboro, como diuréticos o alho, a cebola, o melão, a melancia, o pepino e o funcho, como sudoríferos bolbo de narciso, como eméticos o heléboro-branco e hissopo e como soníferos a dormideira, a mandrágora, o meimendro e a beladona (11,12). Neste período também se notabilizou Teofrasto (372-287 d. C.), o qual deixou descrições botânicas muito precisas e das indicações sobre os seus efeitos tóxicos e propriedades curativas no livro *História das Plantas* (11).

Roma

O saber grego influenciou os princípios médicos romanos e como consequência disso novas escolas foram fundadas nomeadamente a escola Pneumática e a Eclética (12).

Uma das figuras marcantes desta época foi Scribonius Largus (10- 54 d. C.) ao qual são reconhecidos três méritos: 1) foi o primeiro a fabricar pílulas de aloés; 2) ter fabricado pastilhas de glicirrizia; 3) ter aplicado descargas eléctricas utilizando tremelgas nos pés de indivíduos com gota (10).

Nesta época destaca-se Pedanius Dioscórides (I d. C.), considerado o fundador da Farmacognosia, foi médico do exército romano e ao acompanhar os exércitos recolheu diversas informações sobre as plantas da Península Ibérica, do Norte de África e na Síria. Como resultado desta recolha publicou, em Roma, o livro intitulado *De Materia Medica* onde aborda produtos de origem animal, vegetal e mineral para tratamento de diversas patologias, dando maior ênfase aos produtos vegetais. Esta obra é constituída por cinco volumes, na qual são referidos e caracterizados 600 produtos de origem vegetal, 35 de origem animal e 90 de origem mineral e com indicações do seu uso em termos médicos. Este tratado foi o alicerce da medicina durante 1500 anos (9,11,12). Nesta obra Dioscórides deu particular atenção à identificação, colheita e conservação das plantas medicinais e também as suas propriedades terapêuticas, mas sem muita consistência. A conservação das plantas medicinais nos estabelecimentos destinados à sua venda foi uma das suas preocupações, pois considerava que as condições de conservação podiam afetar as qualidades das plantas medicinais. Com esse intuito, aconselhou materiais de conservação diferentes para os diferentes constituintes das plantas, ou seja, para as sementes utilizava-se o papel, para substâncias húmidas materiais metálicos, de cristal, de osso ou de barro e para as flores recipientes de madeira (12). No primeiro volume descreve aromas, sucos, resinas e os bálsamos que brotam das plantas. No segundo estão descritos remédios de origem animal, nomeadamente o mel, o leite e a gordura.

No terceiro e quarto volume estão descritas as raízes e as sementes. Por fim, no quinto volume refere-se aos produtos de origem mineral. Dioscórides menciona ainda as propriedades anti-helmínticas do feto-macho (9).

A figura mais marcante da medicina romana foi Galeno (131 – 201 d.C.), médico do Imperador Marco Aurélio, o qual formalizou a doutrina humoral sendo esta a base da terapêutica por ele utilizada (11,12). Na terapêutica utilizou produtos de origem animal, mineral e vegetal, mas considerava estes últimos como tendo propriedades terapêuticas mais significativas. Os aloés, óleo de ricínio, as colquíntidas, e a cila eram utilizados como purgantes; o mel, heléboro como eméticos e o aipo e a salsa como diuréticos (12).

3- Idade Média

Época caracterizada por uma estagnação do conhecimento e aprendizagem da arte de curar. Todavia preparavam-se unguentos, contendo produtos designados mágicos, entre os quais, o visco, a mandrágora, o alho e a arruda (11). A estagnação de conhecimentos durante esta época foi de algum modo compensada pelos árabes, os quais a partir do século VIII dominavam o comércio do Oceano Índico e os caminhos das caravanas provenientes da Índia e de África, tendo acesso a diversas plantas dessas regiões, tais como a cânfora, o ruibarbo, a noz-moscada, o cravinho, o sândalo e o tamarindo (11).

Após a conquista da parte sudoeste do Império Romano pelos árabes, os documentos gregos foram traduzidos para o árabe e adaptados às necessidades destes. Avicena (980 – 1073 d.C.) escreveu o livro “*Cânone de Avicena*”, o qual foi marcadamente influenciado pelos princípios de Galeno, foi uma das obras que mais influenciou o ensino e prática na medicina europeia e na farmácia (12,13). Nesta época é de destacar também o célebre médico árabe Ibn al-Baitar, de Granada, o qual na enciclopédia médico-botânica que escreveu, “*Corpus simplicium medicamentarium*” caracteriza mais de 2000 produtos entre os quais 1700 são de origem vegetal (11).

Neste período, os mosteiros eram uma parte integrante da medicina e da fitoterapia nomeadamente na tradução de livros para o latim, no cultivo de plantas medicinais e no ensino das plantas medicinais aos mais novos. Nos mosteiros, os seus habitantes e visitantes, quando doentes, eram tratados com plantas e eram mantidos nos seus jardins determinados locais para o cultivo dessas mesmas plantas. A palavra em latim *officinalis*, era incluída no nome das plantas que eram utilizadas, no tratamento de doenças nos mosteiros (10,12,13).

Em Portugal salienta-se S. Frei Gil (1185 - 1265) o qual utilizou produtos de origem vegetal, nomeadamente o heléboro, a arruda, a losna, a malva, a celidónia e o funcho, recomendando para a lepra um cozimento de rebentos de malvas em água (12).

4- Renascimento

No século XVI, Paracelso (1493-1541 d. C.) propôs uma farmácia vocacionada para a obtenção de princípios ativos isolados, sendo partidário de uma medicação específica para uma patologia específica, em oposição à polifarmácia (12). No seu entender, eram utilizadas muitas plantas de maneira inadequada pelos médicos porque estes praticavam simplesmente, sem questionarem o que tinham aprendido nos livros e sem fazerem observações próprias no terreno (10,11).

Este período foi marcado pela expansão ultramarina através da exploração e colonização de outras partes do mundo. Este facto deveu-se muito a nações europeias como Portugal, Grã-Bretanha, França e Espanha. Como consequência disto, novos contactos comerciais foram estabelecidos com a Índia, China e continente americano de onde foram trazidos novas espécies de plantas para a Europa. Do continente americano foram várias as matérias-primas importadas entre elas cita-se o guaiaco (considerada eficiente no combate da sífilis), o sassafrás, a quássia, a salsaparrilha, a angustura, a jalapa, a ipecacuanha e a de maior reputação a quina. Desta última foram isolados os primeiros alcalóides, no século XIX, tendo sido o português Bernardino António Gomes o primeiro a consegui-lo (10,12).

Considerado um dos fundadores da Farmacognosia, Nicolás Monardes dedicou-se ao estudo das “drogas” provenientes do continente americano caracterizando, identificando e testando as suas ações farmacológicas e tóxicas. Num dos livros que escreveu intitulado *Dos libros, el uno que trata de todas las cosas de nuestras Indias Occidentales que sierven al uso de Medicina*, faz referência a diversas plantas medicinais nomeadamente a cevadilha, a jalapa, o sassafrás, a canela e o tabaco (12).

Em diversas cidades europeias, como Sevilha, Aranjuez, Pádua, Pisa, Montepellier, Zurique, Paris entre outras, foram fundados jardins botânicos, muitos dos quais deram particular importância ao estudo de plantas medicinais (12).

Em Portugal, o nome mais significativo desta época foi Garcia da Orta (1501 - 1568), tendo embarcado para a Índia em 1534 como médico de Martim Afonso de Sousa onde permaneceu durante mais de trinta anos (11,12). *Colóquios dos Simples e drogas e cousas medicinais da India*, foi a obra mais significativa de Garcia da Orta onde são descritas, entre outras, as seguintes plantas medicinais: aloés, cânfora, canela, açafraão, maná, ruibarbo,

sândalo, cardamomo e a *Rauwolfia serpentina*, de onde se extraiu a reserpina (alcalóide) e sendo esta utilizada na terapêutica anti-hipertensiva apenas a meados do século XX (11,12).

Charles de l'Écluse, também conhecido por Clúcio, um reconhecido botânico francês resumiu e traduziu o livro de Garcia da Orta pra latim tornando-o acessível a toda a Europa. Posteriormente, Clúcio também traduz para latim e publica o livro, do português Cristóvão da Costa, "*Tractado de las Drogas y Medicinas de las Índias Orientales*", em 1582 (11).

As contribuições dos portugueses não se limitaram apenas à flora da Índia e de África mas também da América do Sul, nomeadamente do Brasil. Os Jesuítas destacaram-se nesta época pela divulgação de plantas utilizadas pelos indígenas do Brasil. O padre Fernão Cardim divulgou plantas como a canafístula, o jaborandi, os aloés e o estramónio, e o padre espanhol José de Anchieta, divulgou as propriedades cicatrizantes e antissépticas do óleo-resina copaíba e a ação emética da ipecacuanha (11).

5- Barroco

No Barroco, o sistema terapêutico não era homogêneo, eram utilizados vários métodos terapêuticos designadamente purgas, sangrias, medicamentos químicos, águas mineromedicinais, "drogas" americanas, transfusões sanguíneas e injeções endovenosas. Das "drogas" americanas utilizadas destaca-se a quina, utilizada no combate às febres mas também a ipecacuanha utilizada no combate às diarreias. A primeira informação escrita sobre a quina foi da autoria de Pedro de Barba na sua obra *Vera praxis ad curationem tertianae*. Relativamente à ipecacuanha foi o boticário Padre Tristão, português vivendo na Baía, que confirmou a sua atividade terapêutica. A quássia, ratânia e a angustura foram introduzidos na Europa pelo médico Le Grãs no século XVIII. Na terapêutica deste período eram também utilizados os bálsamos do Perú e de Tolú, o líquen da Islândia, a jalapa e a coca como indicados por Folch Jou no seu livro *Historia de la Farmacia* (12).

6- Iluminismo

Período caracterizado pela revolução química, influenciando diversos ramos do saber, bem como a preocupação na higiene pública e a introdução da vacinação. Ao nível da fitoterapia existe uma continuidade no uso dos produtos de origem vegetal dos períodos anteriores, não havendo desenvolvimentos relevantes (12).

7- Romantismo

O século XIX é caracterizado por uma autêntica revolução farmacêutica, com o aparecimento da farmacologia, de novos medicamentos, de novas formas farmacêuticas e da terapêutica experimental. A síntese em laboratório da ureia por Wohler, em 1828, permitiu a síntese laboratorial de substâncias orgânicas, acentuando-se assim a importância da química em relação à fitoterapia. A nível laboratorial descobriram-se, sintetizaram-se e isolaram-se substâncias ativas presentes nas plantas. O isolamento de alcalóides foi um marco significativo nesta nova fase da farmácia, tendo-se iniciado com o farmacêutico francês Derosne, que isolou do ópio a narcotina em 1803. Outros alcalóides foram isolados citando-se a cinchonina pelo português Bernardino António Gomes em 1810 e publicado no “*Medical and Surgical Journal*”, a morfina por Serturner em 1816, a veratrina por Meisner em 1818, a estricnina por Pelletier e Caventou em 1818, a cafeína por Runge em 1820, o quinino por Pelletier e Caventou em 1820 e a atropina por Mein em 1831 (11,12).

Os primeiros heterósidos também foram isolados nesta época: a salicilina do salgueiro por Leroux, em 1830, que iria depois dar origem à síntese do ácido acetilsalicílico, a digitalina extraída da dedaleira por Quevenne e Homolle, em 1854 e amigdalina das amêndoas amargas, por Robiquet, em 1868. As descobertas de substâncias ativas de interesse na terapêutica continuaram, referindo-se a digitalina extraída da dedaleira por Quevenne e Homolle em 1854 (11,12).

8- Positivismo

A extração de compostos ativos de plantas medicinais permaneceram nesta época, entre eles cita-se a pilocarpina extraída da *Pilocarpus microphyllus*, por Hardy em 1871 e por Coutinho e Weber entre 1874-1876, a cocaína extraída da *Erythroxylum coca* por A. Niemann em 1858 e utilizada como anestésico local por V. K. Anrep em 1858 e C. Koller em 1884, a ergotina extraída em 1875 e a estrofantina por A. Frankel em 1905 (12).

9- Atualidade em Portugal

Com a evolução da química, principalmente pelo isolamento de constituintes com atividade farmacológica e com a síntese química de novas moléculas, parece que a Fitoterapia iria desaparecer nos países Ocidentais. Todavia, por volta dos anos 60 do século passado observou-se um aumento do interesse na Fitoterapia nomeadamente no emprego de novos fármacos vegetais e na utilização de formas farmacêuticas mais elaboradas, como os

comprimidos, as cápsulas, as gémulas e os nebulizados, comparativamente às formulações clássicas (infusão, cozimento e tinturas) (9).

Este desenvolvimento iniciou-se principalmente na Alemanha, França e Reino Unido mas contagiando outros países europeus e a América do Norte, por se verificar benefícios em certas patologias, pelo aumento da informação dos constituintes ativos e farmacologia dos fármacos vegetais, por um maior número de ensaios clínicos sobre os medicamentos à base de plantas, pelo aparecimento de novas formas farmacêuticas e consequente novas vias de administração, um melhor controlo da qualidade tanto da matéria-prima como dos próprios medicamentos, a elaboração de medicamentos à base de plantas com maior qualidade, eficácia e segurança e pela existência de legislação para o controlo deste tipo de medicamentos (9).

A nível científico tem-se observado um aumento da investigação na área da Fitoterapia nomeadamente por instituições universitárias e outros organismos, aparecimento de publicações especializadas de nível internacional com grande qualidade e alto rigor científico e aumento de informação técnica disponível em livros, revistas, bases de dados, o que demonstra o interesse crescente neste tipo de terapêutica (9).

CAPÍTULO II

Aspetos gerais da interação entre produtos à base de plantas e medicamentos

Interações entre produtos à base de plantas e medicamentos

Uma interação farmacológica pode definir-se, como qualquer modificação na farmacodinâmica e/ou na farmacocinética de um medicamento causada pela presença de um outro fármaco, ou pela presença de outras substâncias incluindo alimentos, produtos à base de plantas, bebidas, tabaco ou agentes químicos ambientais (7,8,14).

O resultado de uma interação pode ser prejudicial, se causar um aumento da concentração sanguínea do fármaco ativo, isto é um aumento da sua toxicidade. Todavia, a diminuição da concentração do fármaco ativo e, consequentemente da sua eficácia pode ser tão prejudicial como o seu aumento, como no caso de fármacos imunossupressores, usados na diminuição da rejeição do transplante de órgãos (8).

A extensão da interação medicamentos - preparações à base de plantas deve-se sobretudo a 3 fatores: (7,8)

- 1) Medicamento – onde se inclui a via de administração, dose, farmacocinética do mesmo, regime posológico e a sua janela terapêutica;

- 2) Planta - via de administração, dose, regime posológico e espécie;
- 3) Consumidor – características como a idade, género, estado nutricional, polimorfismos genéticos (quantidade e atividade de enzimas metabolizadoras e de transportadores) e patologias (doenças renais e hepáticas).

Nem todas as interações entre fármacos e produtos à base de plantas apresentam um efeito indesejável, apesar deste tipo de associação ser a mais frequente, podendo este tipo de interação apresentar algum tipo de benefício na terapêutica instituída. Como exemplo, um estudo envolvendo mulheres, que estavam a fazer tratamento crónico com antipsicóticos derivados da fenotiazina (ex: clorpromazina) ou da butirofenona (ex: haloperidol), verificou-se que a ingestão de 800 mg diária de silimarina melhorou a função hepática devido à diminuição dos níveis de malonaldeído (produto de oxidação dos ácidos gordos insaturados). Assim sendo esta associação pode ser benéfica na terapêutica com determinados fármacos (7).

A possibilidade de interação entre produtos à base de plantas e os medicamentos é especialmente preocupante, em termos de resultados terapêuticos, quando ingeridos concomitantemente com fármacos contendo uma janela terapêutica estreita (ex: varfarina ou a digoxina), com fármacos cuja eficácia depende de uma concentração plasmática constante (ex: antibióticos) ou com fármacos com uma curva dose-resposta acentuada (ex: imunossuppressores), em que pequenas alterações na dose levam a grandes alterações no efeito terapêutico (5,14).

Variabilidade dos produtos à base de plantas

Como supracitado, os produtos à base de plantas diferem dos medicamentos por serem uma mistura complexa de diversos componentes bioativos, o que torna difícil avaliar a contribuição individual de cada componente na atividade final da mistura, e consequentemente avaliar as possíveis interações com os medicamentos. Assim sendo, a extrapolação de resultados clínicos obtidos com apenas um dos componentes para uma situação envolvendo a mistura total é, sem dúvida perigosa e irresponsável (7,8).

Outro dos problemas, nesta avaliação da possibilidade de interações, deve-se ao fato das inconsistências encontradas na qualidade dos produtos à base de plantas, atendendo que a mesma varia com a época em que foi extraído, a região de onde provém, suscetibilidade de contaminação ambiental, entre outros. Devido a este facto, diversos estudos efetuados apresentam pouco valor devido à não confirmação prévia da pureza, dosagem, composição, qualidade e até mesmo da identificação da espécie utilizada (7).

Classificação das interações entre medicamentos – produtos à base de plantas

Basicamente as interações entre medicamentos e produtos à base de plantas são explicadas pelos mesmos mecanismos envolvidos nas interações entre medicamentos ou seja, mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos (1,7,8).

Interações farmacocinéticas

As interações farmacocinéticas são aquelas que afetam os processos de absorção (ex.: alteração da motilidade intestinal ou do pH, formação de complexos e modulação dos transportadores de efluxo e de absorção), distribuição (ex.: desvio da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas), metabolismo (ex.: inibição ou indução de enzimas envolvidas neste processo) ou excreção (ex.: modulação dos transportadores de efluxo e de absorção) do fármaco em questão. Este facto, leva a uma alteração da concentração do fármaco no organismo e do número de moléculas para atuar a nível do alvo terapêutico (1,8,14).

As alterações a nível farmacocinético ganham relevância clínica, quando ocorre alteração de diversos parâmetros como, a concentração máxima plasmática (C_{max}), área sobre a curva (AUC) ou o tempo de semivida de eliminação, dos fármacos que estão a ser utilizados pelos utentes (1). No presente trabalho, das interações farmacocinéticas ir-se-á dar ênfase à inibição/indução do complexo enzimático, mais importante das reações de fase I, o Citocromo P-450 (CYP450) e a inibição/indução das proteínas transportadoras, mais especificamente a glicoproteína P (P-gp) (1,14).

Família do CYP450

O CYP450 é uma superfamília de enzimas presentes maioritariamente no fígado mas que também podem ser encontradas noutros órgãos, como por exemplo, o intestino. Esta família de enzimas é o sistema mais importante nas reações de metabolização de fase I, tendo como objetivo o aumento da polaridade das moléculas endógenas e/ou exógenas com o intuito de as eliminar. Este facto é conseguido por reações de oxidação e redução através das quais são introduzidos grupos funcionais, tornando-os mais polares e assim facilitando a sua eliminação, principalmente, pelos rins (7,8,14).

A superfamília do CYP450 é sujeita a uma regulação por ação de fatores endógenos e/ou exógenos, principalmente citoquinas e hormonas. Esta regulação é mediada por fatores de transcrição, nomeadamente os recetores nucleares, tais como o recetor constitutivo androstano (CAR), recetor pregnano X (PXR), recetor retinóide X (RXR), recetor farnesóide X (FXR), recetor aril hidrocarboneto (AhR), recetor da vitamina D (VDR), recetor α activado

pelo proliferador do peroxissoma (PPAR- α) e o recetor do fígado X (LXR), sendo estes os mais importantes (15).

A família CYP450 é bastante diversificada apresentando, assim especificidade para uma ampla diversidade de substratos. Todavia, na prática apenas algumas das enzimas desta família, a qual contém cerca de 26 subfamílias, nos mamíferos, são responsáveis pelo metabolismo dos fármacos. Entre elas estão o CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e o CYP3A4, sendo que esta última é responsável por cerca de 50% do metabolismo de fármacos (7,8,14).

Inibição do CYP450

A inibição enzimática é mais frequente que a indução enzimática, podendo ser classificada como inibição reversível ou irreversível. Na inibição reversível a remoção do inibidor leva a que a atividade enzimática volte ao normal, mas pelo contrário na inibição irreversível a enzima inibida não readquire a sua atividade. A inibição reversível pode ser classificada como não-competitiva ou competitiva, sendo esta última a mais frequente. A inibição enzimática é um processo relativamente rápido, em que pode ocorrer em apenas 2 a 3 dias e conseqüentemente um rápido aumento da toxicidade ou diminuição da atividade terapêutica no caso de ser um pró-fármaco (1,7,8).

Esta situação resulta numa inibição do metabolismo dos fármacos e conseqüentemente uma diminuição/aumento da concentração do fármaco ativo na corrente sanguínea, dependendo se for ou não um pró-fármaco. Clinicamente este facto só tem relevância se os níveis atingidos ultrapassarem a dose máxima eficaz ou a diminuírem para níveis abaixo da dose mínima eficaz (1,8).

Indução do CYP450

Na indução enzimática ocorre um aumento da atividade enzimática devido ao aumento intracelular da concentração das enzimas. Esta situação é um processo mais lento que a inibição enzimática porque envolve a expressão e regulação de genes, sendo necessários vários dias a semanas para que os seus efeitos se façam sentir. Ligandos endógenos ou exógenos ativam recetores nucleares ou citoplasmáticos, tais como o PXR, o CAR ou o AhR, entre outros, que posteriormente ligam-se a determinados genes, e conseqüentemente haverá um aumento da transcrição do ADN codificador, das diversas isoenzimas de uma subfamília em especial, levando a um aumento da síntese de enzimas metabolizadoras, pertencentes a família do CYP450 (1,7,14,15).

Este aumento do número de enzimas metabolizadoras pode levar a um aumento/diminuição da concentração plasmática dos fármacos ativos caso sejam ou não pró-fármacos. Esta situação pode levar a um aumento do risco de toxicidade, por ação dos pró-fármacos pois, existe um aumento da concentração do fármaco ativo, ou por outro lado a uma diminuição da atividade terapêutica por diminuição da concentração dos níveis dos fármacos (já ativos quando ingeridos) em circulação.

Inibição/indução de proteínas transportadoras

As substâncias atravessam as membranas biológicas por diversos mecanismos entre os quais, a difusão passiva, o transporte ativo ou o transporte mediado por proteínas. A proteína transportadora mais relevante e conhecida no transporte de fármacos é a P-gp, que é codificada pelo gene MDR1 (multidrug resistance protein 1), também conhecido como ABCB1, a qual funciona como uma bomba de efluxo transmembranar dependente de ATP. A P-gp localiza-se na membrana apical das células do trato gastrointestinal, pulmões, fígado, barreira hematoencefálica, placenta e rins. Atendendo a este facto, a P-gp retira fármacos e metabolitos do interior das células para o seu exterior tendo impacto na extensão da absorção dos fármacos (no intestino), distribuição (para o cérebro e placenta) e eliminação (na urina e bÍlis). Assim sendo, a P-gp atua como uma barreira bioquímica na passagem de fármacos pelas células intestinais e pela barreira hematoencefálica bem como na eliminação destes do intestino, fígado e rins (1,7,8,15).

A inibição ou indução da P-gp pode resultar no aumento ou diminuição, respectivamente, da concentração do fármaco em circulação e conseqüentemente o aumento do risco de toxicidade ou perda de atividade do fármaco. A indução da P-gp parece ser regulada pelos recetores nucleares PXR ou CAR (1,7).

Interações farmacodinâmicas

Uma interação farmacodinâmica pode ser definida como uma alteração do efeito de um fármaco, causado pela presença de uma outra molécula no local de ação do fármaco, ou atuando em locais diferentes, que afete a mesma atividade fisiológica (8,14).

Este tipo de interação leva a alterações na atividade terapêutica do fármaco sem interagir com a farmacocinética do mesmo. As interações farmacodinâmicas podem ser classificadas em interações agonistas e interações antagonistas (8,14).

Nas interações agonistas ocorre um aumento da atividade do fármaco quando utilizado concomitantemente com uma molécula ou, neste caso, com produtos à base de plantas, que

apresentem o mesmo mecanismo de ação ou que produzam o mesmo efeito terapêutico. Este facto levará, por um lado, a um aumento do efeito do fármaco mas levando também a um aumento do risco de toxicidade (8,14).

Por outro lado, nas interações antagonistas ocorre uma diminuição da acção do fármaco devido à administração concomitante de uma molécula ou, neste caso, de produtos à base de plantas com ação oposta ao do fármaco, havendo assim diminuição ou mesmo perda do efeito terapêutico (8,14).

CAPÍTULO III

Caracterização das plantas medicinais, suas propriedades terapêuticas e interações com medicamentos

Alho (*Allium sativum* L.)



Figura 3.1: Alho (*Allium sativum* L.)

É uma planta bolbosa perene pertencente à família das Aliáceas (Liliáceas) e provavelmente originária da Ásia Central e Ocidental, sendo, atualmente, cultivada em todo o mundo (9). O alho era uma das plantas mais utilizadas, tanto a nível culinário como medicamentoso, pela civilização Suméria como Egípcia. É uma das plantas já descrita no papiro escrito por Eber Papyrus, no século XVI a.C. Na Índia, a sua utilização, era recomendada no tratamento de problemas cardíacos, artrite, fadiga, parasitoses intestinais e problemas digestivos. Por outro lado, nos primitivos Jogos Olímpicos da Grécia, pensa-se que terá sido utilizado como estimulante pelos participantes (11).

Atualmente, a sua utilização está indicada na prevenção e tratamento de problemas cardiovasculares (hipercolesterolemia, hipertensão e coagulação), na prevenção do cancro e como antioxidante (9,11,16,17).

Componentes químicos e bioativos do alho

O alho, nomeadamente os bolbos, é rico em compostos orgânicos de enxofre, nomeadamente a aliina, cicloaliina, isoaliina, metilaliina, S-alil-cisteína, γ -glutamilcisteína e outras γ -glutamilproteínas (11,16,17).

A aliina é convertida, por hidrólise, em alicina pela enzima aliinase a qual é libertada dos vacúolos após o corte, esmagamento ou moagem do alho fresco. A alicina como é um composto bastante instável é transformada e rearranjada em outros compostos como os oligossulfuretos e os polissulfuretos, os vinilditiinos e o ajoeno (9,11,16,17).

Apresenta também, mas em menor quantidade, frutanas, saponinas, proteínas, aminoácidos livres (L-arginina, L-cisteína e L-metionina), sais minerais, oligoelementos (zinco, manganês, cobre, selênio e iodina), ácidos gordos (linoleico, palmítico e α -linoleico), vitaminas (A, complexo B e C), polifenóis e flavonóides como o campferol e quercetina (8,9,11,17).

Farmacologia e atividade biológica

Problemas cardiovasculares

O alho tem sido considerado como um potente antiaterogénico pela sua capacidade de diminuição do colesterol total sanguíneo, principalmente pela diminuição dos níveis de LDL plasmático. Esta diminuição do LDL plasmático pensa-se dever-se à inibição da atividade da hidroximetilglutaril-CoA redutase pela aliina e alicina (17).

Por outro, verificou-se também a diminuição dos níveis dos triglicéridos e um aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL) em diversos estudos (17). Contudo, evidências clínicas contrárias levam a que mais estudos tenham que ser efetuados para serem retiradas conclusões definitivas em relação a estas propriedades (17).

Estudos clínicos revelaram uma diminuição dos valores da pressão arterial sistólica e diastólica em indivíduos hipertensos. A alicina e os seus derivados acreditam-se serem os componentes ativos responsáveis, pela proteção e função endotelial, afetando assim os valores da pressão arterial. Os mecanismos propostos para este fato incluem a inibição da enzima conversora da angiotensina, a abertura dos canais de potássio no músculo liso e a estimulação da síntese do óxido nítrico (NO) (17,18).

Outro dos efeitos reportados ao alho como preventivo da doença cardiovascular é a sua capacidade inibitória da agregação plaquetar. Esta atividade anti-trombótica é associada novamente à alicina e aos seus derivados. Os mecanismos sugeridos variam desde a inibição da atividade da ciclooxigenase-2 (COX-2), ao nível das plaquetas, aumento dos níveis do AMP cíclico e do GMP cíclico, supressão da mobilização do Ca^{2+} , necessário para a formação do coágulo, redução da conversão do fibrinogénio em fibrina e um aumento da produção de NO derivado das plaquetas (17).

A atividade protetora em relação aos problemas cardiovasculares está também associada a sua atividade anti-inflamatória, tendo como principais mediadores os compostos derivados do enxofre presentes na sua composição. Os mecanismos propostos são diversos incluindo a diminuição da expressão da COX-2, das interleucinas (IL) 3,4 e 6, dos monócitos e consequentemente a atividade dos macrófagos (17).

Prevenção do cancro

Durantes os últimos anos têm-se assistido a um aumento da correlação do consumo de alho e a diminuição da incidência de cancro. A avaliação deste risco revelou em diversos estudos clínicos em indivíduos o potencial anticarcinogénico do alho em tumores do estômago, colón, endométrio, pulmão, recto e mama. Todavia, foram limitadas as evidências suportando este facto em tumores da próstata, rins, ovários, laringe e esófago (17,18).

O mecanismo exato do carácter anti-tumoral do alho não é conhecido, sendo propostas a alteração da atividade dos proteossomas, diminuição da atividade das desacetilases das histonas, inibição da ativação dos carcinogénios, bloqueio da invasão/metástases, interrupção da polimerização da tubulina, supressão da proliferação celular, indução da apoptose e aumento da atividade antioxidante (17,18).

Atividade antioxidante

Diversos estudos têm demonstrado a atividade antioxidante dos compostos derivados do enxofre presentes no alho, principalmente a alicina. Verificou-se que existe uma diminuição da formação de radicais livres de oxigénio pela modulação celular das enzimas com atividade antioxidante e aumento da remoção dos radicais livres formados. Este fator pode ser atribuído ao aumento da atividade do superóxido dismutase, cisteína γ -glutamato, glutathione redutase (GSH redutase), glutathione-S-transferase (GST) e aumento da produção da GSH (glutathione) (17).

O desenvolvimento de problemas cardiovasculares, diabetes e cancro e doenças neurodegenerativas, relacionadas com um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a atividade antioxidante, é menor ou surge mais tarde devido à propriedade antioxidante do alho acima referida (17).

Farmacocinética

Em estudos efectuados com o intuito de verificar a ação de extractos de alho nas diversas isoformas do CYP450, constatou-se que existe inibição do CYP2E1 e do CYP2C19

e, conseqüentemente poderá ocorrer um aumento da concentração plasmática dos fármacos que sejam substratos destas enzimas ou diminuição da concentração plasmática no caso de serem pró-fármacos (1,4,5,19,20).

Contudo, não existe inibição de nenhuma outra isoforma do CYP, nomeadamente o CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e o CYP3A4 (1,4,5,8,19,21).

Por fim, demonstrou-se que o alho tem a capacidade de induzir a expressão intestinal de P-gp o que irá aumentar o efluxo de fármacos que são substrato do mesmo. Este facto levará a uma diminuição da concentração dos fármacos que sejam substrato deste transportador membranar a nível plasmático e conseqüentemente uma diminuição da ação terapêutica (1,8,17,20,22).

Interação entre produtos a base de alho e medicamentos

✓ Alho + Alprazolam

Um estudo clínico no qual 14 indivíduos saudáveis, tomaram comprimidos contendo 600 µg de alicina, 1,5 mg de alinina e 0.03 mg de *S*-alil-cisteína, duas vezes ao dia, durante 14 dias, não houve alterações na farmacocinética, de uma administração única diária de 2 mg de alprazolam. O alprazolam é metabolizado pelo CYP3A4 e qualquer alteração na atividade desta enzima levará a alterações nas suas concentrações a nível plasmático (23). Os resultados deste estudo levam a concluir que os componentes bioativos do alho *in vivo* não têm efeito clínico relevante sobre a atividade do CYP3A4 (13,19,24).

✓ Alho + Cafeína

Num estudo, a toma, três vezes ao dia, de 500 mg de óleo de alho por 12 indivíduos saudáveis jovens ou idosos, não afetou a farmacocinética, da administração única de uma dose de 100 mg de cafeína. Sendo a cafeína substrato do CYP1A2, é possível concluir que os componentes bioativos do alho não apresentam efeito clínico relevante na atividade do mesmo *in vivo* e que é improvável que ocorram interações farmacocinéticas com outros substratos do CYP1A2 (8,19,24).

✓ Alho + Ciclosporina

Ensaio clínico com 40 transplantados renais, os quais engoliram ou mastigaram 1 g de alho durante 2 meses, estando posteriormente 1 mês sem ingerir o alho. Passado esse tempo repetiram a toma de 1 g de alho, mas utilizando outro modo de administração, ou seja, os que nos primeiros 2 meses engoliram o alho nos segundos 2 meses mastigaram o mesmo.

Concomitantemente houve a administração diária de ciclosporina. Não houve qualquer alteração na farmacocinética da ciclosporina durante todo o estudo, prevendo-se que não afete a atividade terapêutica da mesma, com a utilização concomitante de produtos à base de alho (24).

Contudo, no estudo efetuado não é descrita a dose de ciclosporina utilizada e também são utilizados outros fármacos devido a condição clínica dos intervenientes, designadamente a prednisolona, azatioprina ou o micofenolato de mofetil (24).

✓ Alho + Clorzoxazona

Três estudos clínicos foram efetuados com o intuito de verificar a possibilidade de interação. No primeiro estudo, 12 voluntários saudáveis tomaram 500 mg de óleo de alho 3 vezes ao dia durante 28 dias e concomitantemente 500 mg de clorzoxazona oral. Neste estudo houve uma redução da conversão de clorzoxazona em 6-hidroxiclorzoxazona (metabolito inativo) em cerca de 39% (1,4,8,19,20). Num estudo semelhante efetuado pelos mesmos autores do primeiro estudo, mas em indivíduos idosos saudáveis, houve também uma redução mas em cerca de 22% (8).

No terceiro e último estudo clínico verificou-se que a administração de 200 µg/kg de dialil sulfidos, em 8 indivíduos saudáveis, reduziu em 30% a conversão de clorzoxazona em 6-hidroxiclorzoxazona (8,20).

Os resultados destes estudos revelam uma inibição do CYP2E1 o qual é responsável pela conversão de clorzoxazona em 6-hidroxiclorzoxazona. Atendendo a este fato, é aconselhável evitar a ingestão concomitante da clorzoxazona com produtos à base de alho, devido à possibilidade de um aumento do efeito relaxante muscular da clorzoxazona, mas também um aumento do risco de toxicidade. São necessários mais estudos que comprovem o aumento do risco de toxicidade ou do efeito terapêutico quando utilizada esta associação (1,4,8,20,24).

✓ Alho + Debrisoquina

Num estudo, em que 12 voluntários saudáveis tomaram 500 mg de óleo de alho, 3 vezes ao dia, durante 28 dias concomitantemente com 5 mg de debrisoquina por via oral, verificou-se que não houve alterações na proporção de debrisoquina eliminada a nível renal, e consequentemente não existe uma inibição do CYP2D6 pelos componentes do óleo do alho, visto que este é o responsável pelo metabolismo da debrisoquina (1,5,18,20). Contudo, também neste estudo não existe uma quantificação dos componentes do óleo de alho, o que é

difícil fazer uma extrapolação para as diferentes formas farmacêuticas existentes, e principalmente as diferentes concentrações dos diversos constituintes existentes nos variados produtos derivados do alho (24).

✓ Alho + Dextrometorfano

Num estudo clínico, no qual 14 indivíduos saudáveis tomaram comprimidos contendo 600 µg de alicina, 1,5 mg de alinina e 0.03 mg de *S*-alil-cisteína, duas vezes ao dia, durante 14 dias, não houve alterações na farmacocinética de uma administração única diária de 30 mg de dextrometorfano (1,5,8,19,24). Em dois outros estudos similares foram administrados, por indivíduos novos e idosos (60 a 76 anos), óleo de alho, 3 vezes ao dia, durante 28 dias, verificando-se que não ocorreu alteração do metabolismo de 30 mg de dextrometorfano (24).

Este facto indica-nos que os produtos a base de alho não afetam a atividade da isoforma do CYP2D6. O dextrometorfano tal como a debrisoquina são substratos do CYP2D6 e servem para avaliar a possível interação de fármacos que sejam substrato do mesmo. Atendendo aos resultados obtidos as interações farmacocinéticas entre o alho e outros substratos do CYP2D6 é improvável (1,5,8,19,24).

✓ Alho + Docetaxel

Para o estudo desta possível interação, foi administrada por via intravenosa docetaxel 30 mg/m² uma vez por semana, durante 3 semanas em 10 mulheres com metástases ou com cancro da mama incurável. Cinco dias após a primeira administração, tomaram comprimidos *per os* de alho, contendo 3,6 mg de alicina, duas vezes por dia durante 13 dias. Todavia, as doentes também faziam outra medicação ao mesmo tempo, nomeadamente ondansetron 8 mg, ranitidina 150 mg e definidramina 25 mg (5,8,17,19,24).

Os resultados obtidos indicam que não houve qualquer alteração na farmacocinética do docetaxel. O docetaxel é metabolizado parcialmente pelo CYP3A4, mas também pode ser metabolizado pelo CYP3A5 ou pelo CYP2C8. Os resultados obtidos sustentam o facto de o alho não alterar a atividade do CYP3A4 como já verificado em outros estudos clínicos (5,8,17,19,24). Contudo, verificou-se que em duas doentes que apresentavam o alelo CYP3A5*1A (metabolizadores rápidos) houve um aumento significativo da eliminação do docetaxel o que é normal atendendo ao facto que é uma das enzimas que metabolizam o docetaxel (24).

✓ Alho + Fluindiona

Um caso descrito de um homem com 82 anos que tomava fluindiona para prevenção de episódios cardio-embólicos há 1 ano, durante o qual os valores de international normalized ratio (INR) se mantiveram entre 2 e 3. Contudo, os valores de INR começaram a baixar subitamente para valores abaixo de 2, depois de ter iniciado a toma de comprimidos contendo alho (600 mg/dia), mantendo-se assim durante 12 dias. Posteriormente foi cessada a administração dos comprimidos de alho e em 4 dias os valores de INR normalizaram (8,22).

A cronologia de aparecimento e desaparecimento dos resultados clínicos (alteração do INR) sugerem que este efeito pode ser causado pela ingestão dos comprimidos contendo alho (8,22). O metabolismo da fluindiona pensa-se ser mediado pelo CYP2C9 mas o alho *in vivo* não apresenta indução desta enzima e conseqüentemente é pouco provável que seja este o seu mecanismo de interação (24). Por outro lado, foi verificado em estudos clínicos que o alho induz a P-gp a qual é, entre outras funções, responsável pelo efluxo de determinados fármacos para o intestino podendo ser um dos mecanismos propostos para esta diminuição da atividade da fluindiona (1,8,17,20,22). O alho apresenta propriedades antiagregantes plaquetares, mas nesta situação, com a diminuição do INR, não foi demonstrada essa capacidade. Contudo mais estudos são necessários para a confirmação desta possível interação, e verificação do mecanismo associado ao mesmo.

✓ Alho + Midazolam

Num estudo em que 12 voluntários saudáveis, novos e idosos, tomaram 500 mg de óleo de alho, 3 vezes ao dia, durante 28 dias concomitantemente com 8 mg de midazolam *per os*, verificou-se que não houve qualquer alteração na farmacocinética do midazolam. O midazolam é metabolizado pelo CYP3A4 e qualquer alteração na atividade desta enzima levará a alterações nas suas concentrações a nível plasmático (26). Os resultados deste estudo levam à conclusão que os componentes bioativos do alho *in vivo* não têm efeito clínico relevante sobre a atividade do CYP3A (8,19,24).

✓ Alho + Omeprazol

A ingestão diária de 180mg de alicina, durante 14 dias levou a uma redução do metabolismo do omeprazol devido à inibição da atividade do CYP2C19, em indivíduos homocigóticos e heterocigóticos para o alelo CYP2C19*1 (metabolizadores rápidos e intermédios) mas não para indivíduos homocigóticos portadores do alelo CYP2C19*2 (metabolizadores lentos). Assim sendo, ocorre um aumento da sua concentração na corrente

sanguínea e no local ativo do mesmo, levando a um aumento da sua atividade terapêutica mas também do risco de toxicidade (20,27).

✓ Alho + Paracetamol

Num estudo efetuado em 16 indivíduos saudáveis que tomaram diariamente extrato de alho envelhecido, que corresponde a cerca de 6 a 7 dentes de alho, durante 3 meses verificou-se um pequeno efeito no metabolismo do paracetamol 1 g administrado por via oral. O paracetamol é metabolizado a nível hepático principalmente por conjugação com o ácido glucorónico e com o ácido sulfúrico, verificando-se neste estudo um ligeiro aumento nestas fases de metabolização, mas sem alterações na farmacocinética deste fármaco (1,5,8,24,28).

As evidências obtidas nesta interação são limitadas mas é possível afirmar que não existirá alterações clínicas significativas neste tipo de associação (8,24).

✓ Alho + Pravastatina

Num estudo clínico durante 21 dias nos quais 10 indivíduos do sexo masculino tomaram diariamente 600 mg de um extrato de alho, contendo 12 mg de γ -glutamil-cisteína e 4,8 mg de aliina, verificou-se que não houve alteração na biodisponibilidade da pravastatina e nem na atividade/expressão do CYP3A4. Atendendo aos resultados obtidos é possível afirmar que este tipo de associação não apresenta qualquer efeito clínico negativo (17,20).

✓ Alho + Ritonavir

Num estudo em 10 indivíduos saudáveis, os quais durante 4 dias tomaram um extrato de alho contendo cerca de 10 mg (equivale a 1 g de alho fresco), duas vezes ao dia verificou-se que não houve alterações significativas na farmacocinética de uma administração única de ritonavir 400 mg. Assim é possível concluir, que não existe alterações clínicas relevantes quando esta associação é feita, mas são necessários mais estudos utilizando uma terapêutica com maior número de administrações de ritonavir com o intuito de verificar a possibilidade de interação com o alho (1,4,8,19).

✓ Alho + Saquinavir

Num estudo em que foram utilizados 9 indivíduos saudáveis os quais tomaram, duas vezes ao dia, um suplemento dietético de alho contendo 4,6 mg de alicina e 11,2 mg de aliina, durante 20 dias e o saquinavir 1,2 g, o qual foi tomado 3 vezes ao dia, 4 dias antes do início da administração do suplemento de alho e durante e depois do término do mesmo. Os

resultados demonstraram uma redução significativa dos níveis plasmáticos do saquinavir e que após 14 dias do término da administração do produto a base de alho os valores plasmáticos de saquinavir ainda não tinham voltado ao normal. O mecanismo proposto para este facto, assenta em que existe um aumento da expressão da P-gp ao nível intestinal, o que aumentará o efluxo do mesmo para o intestino levando a uma diminuição da sua absorção. Consequentemente, é possível que ocorra uma diminuição significativa da concentração do saquinavir a nível plasmático, havendo assim diminuição dos efeitos clínicos desejados (4,5,8,20,24).

✓ Alho + Sinvastatina

Num estudo clínico durante 21 dias nos quais 10 indivíduos do sexo masculino tomaram diariamente 600 mg de um extrato de alho, contendo 12 mg de γ -glutamil-cisteína e 4,8 mg de aliina, verificou-se que não houve alteração na biodisponibilidade da sinvastatina e também não houve alteração na expressão do CYP3A4 mas um aumento da P-gp (17,20).

Sendo a sinvastatina um substrato do CYP3A4 e, não se verificando o aumento da expressão do mesmo, é possível afirmar que este tipo de associação não apresenta qualquer efeito clínico negativo, tal como já verificado para outros substratos do CYP3A4 (17,20,29).

✓ Alho + Varfarina

Um doente estabilizado com varfarina apresentou um aumento de mais do dobro do valor INR após 8 semanas do início da toma diária de três comprimidos de alho. Esta situação foi resolvida após ter terminado a toma do produto à base de alho. Em outro doente também houve um aumento para mais do dobro o valor do INR quando começou a tomar 6 comprimidos de alho (8).

Por outro lado, num estudo controlado com placebo, em 48 doentes estabilizados com varfarina aos quais foram administrados 5 mL de extracto de alho envelhecido, duas vezes ao dia durante 12 semanas, verificou-se que não houve alterações no INR ou evidências de um aumento de hemorragia. Em um outro estudo, no qual 12 indivíduos estabilizados com varfarina tomaram duas vezes ao dia, 500 mg de comprimidos de alho contendo 3,71 mg de alicina por comprimido, verificou-se que não houve um aumento do INR nem evidências de um aumento de hemorragia (8,19).

Com os resultados obtidos nos casos clínicos é possível afirmar que o risco da toma concomitante de produtos à base de alho e a varfarina é baixo. Todavia, em dois casos descritos verificou-se um aumento significativo do INR, podendo ser associado a um efeito

sinérgico do alho, devido às suas propriedades antiagregantes plaquetares. O uso concomitante deve ser feito com precaução nesta situação e mais estudos clínicos devem ser efetuados para verificação da possibilidade ou não do sinergismo (6,8).

Considerações finais

Atendendo aos estudos efetuados e aos resultados obtidos é possível considerar que o risco de interação do alho é baixo ou inexistente com substratos do CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4. Contudo existe possibilidade de interação de produtos à base de alho com substratos do CYP2E1, CYP2C19 e da P-gp com os quais deve existir precaução na sua administração concomitante.

Por fim, em diversos estudos, têm sido verificadas as atividades antiagregantes plaquetares do alho levando a esperar um efeito sinérgico com fármacos que apresentam atividade antiagregante plaquetar (13). Atendendo a este efeito antiagregante plaquetar do alho já documentado, deveriam ser efetuados estudos clínicos que comprovem ou não este efeito aditivo. Por isso a utilização concomitante de produtos à base de alho com antiagregantes plaquetares deve ser feita com precaução.

Cardo mariano (*Silybum marianum* L.)



Figura 3.2. Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.)

Planta anual, pertencente à família das Asteráceas (Composta), originária da região mediterrânea mas que também está presente em solos secos na Europa central, Austrália e na América do Sul. A parte utilizada são os frutos (aquénios) maduros e desprovidos da coroa de plúmulas (9,11,16).

As principais indicações do cardo mariano são no tratamento de suporte das doenças inflamatórias do fígado, cirrose hepática, como hepatoprotector e no envenenamento com a *Amanita phalloides*. Os usos aprovados pela Comissão Europeia são na indigestão e inflamações crónicas do fígado (9,16).

Componentes químicos e bioativos do cardo mariano

O Cardo mariano apresenta como principal constituinte ativo a silimarina (1,5 a 3,0 %), a qual representa uma mistura de três isómeros de flavonolinhnanos, a silibina ou

silibinina, a silicristina e a silidianina. A silibina é o componente com maior atividade biológica, constituindo cerca de 50 a 70 % da silimarina (1,11).

Contém também flavonóides, nomeadamente a taxofolina, quercetina, campferol, di-hidrocampferol e apigenina, proteínas (20 a 30 %), um composto amargo, vestígios de mucilagem e esteróis (à volta de 0,6 %) (11).

Farmacologia e actividade biológica

Hepatite crónica e cirrose hepática

Os estudos efetuados, acerca do efeito da silimarina nestas patologias, não têm sido concordantes nos seus resultados. Estes resultados discordantes podem dever-se à diferente composição dos extratos de cardo mariano utilizados, os protocolos dos estudos não terem os mesmos critérios, ou mesmo diagnóstico errado das doenças hepáticas (11).

Os efeitos nestas patologias necessitam de mais estudos clínicos devidamente controlados e delineados (11).

Envenenamento com a *Amanita phalloides*

O envenenamento por este cogumelo leva a uma inibição da polimerase II do RNA, pelas amanitoxinas (feloidina e α -amanitina), culminando na necrose dos hepatócitos e consequentemente levando à falência hepática (11).

A silibinina é a responsável pela diminuição do efeito hepatotóxico, através da deslocação competitiva da α -amanitina da enzima polimerase (11).

Farmacocinética

Existem estudos divergentes nos resultados obtidos na inibição do CYP3A4, havendo em alguns um aumento dos níveis dos substratos do mesmo a nível plasmático e em outros que não se verificou qualquer alteração na farmacocinética dos substratos do CYP3A4 (8).

Em outros estudos *in vivo* verificou-se que não existe uma alteração no metabolismo de substratos do CYP1A2, CYP2E1 ou do CYP2D6 (1,8,19,22).

Por outro lado, tem-se verificado que o cardo mariano apresenta um efeito inibitório sobre a isoforma do CYP4A50, o CYP2C9 (1,8).

Os estudos efetuados para verificação do efeito do cardo mariano na P-gp são contraditórios verificando-se tanto uma inibição como não alteração na expressão/atividade ou mesmo uma indução da mesma (1,8,19,20,21).

Interação entre produtos à base de cardo mariano e medicamentos

✓ Cardo mariano + Aminopirina

O estudo mais antigo publicado sobre possibilidade de interação, de produtos à base de cardo mariano foi efetuado em 16 indivíduos saudáveis, os quais tomaram durante 28 dias, 70 mg de silimarina 3 vezes ao dia. Os resultados obtidos verificaram que não houve qualquer alteração na farmacocinética da aminopirina, o qual não é um substrato específico de alguma das isoformas do CYP450. Assim sendo, é improvável que exista interação entre a aminopiridina e produtos à base de cardo mariano (20,21).

✓ Cardo mariano + Cafeína

Num estudo, que decorreu durante 28 dias, os quais tomaram em 12 indivíduos saudáveis, 175 mg de composto à base de cardo mariano contendo 80% de silimarina, duas vezes ao dia. Verificou-se que não houve alteração, no metabolismo de uma dose única de 100 mg de cafeína. A cafeína é utilizada como substrato do CYP1A2, e assim é possível extrapolar que é improvável que a farmacocinética de substratos desta enzima, sejam afetados pela ingestão de compostos à base de cardo mariano (8,19,21).

✓ Cardo mariano + Clorzoxazona

Num estudo em 12 indivíduos saudáveis, que decorreu durante 28 dias, os quais tomaram 175 mg de composto à base de cardo mariano contendo 80% de silimarina, duas vezes ao dia, verificou-se que não houve alteração, no metabolismo de uma dose única de 250 mg de clorzoxazona (8,19).

Este estudo sugere que esta associação não altera a farmacocinética da clorzoxazona e sendo um substrato do CYP2E1 é possível propor que é pouco provável que o metabolismo de outros fármacos que sejam substrato desta enzima seja alterado (8,19).

✓ Cardo mariano + Debrisoquina

Num estudo em 12 indivíduos saudáveis, tomaram, 175 mg de composto à base de cardo mariano contendo 80% de silimarina, duas vezes ao dia durante 28 dias. Em outro estudo utilizando 18 voluntários tomaram, 300 mg de composto à base de cardo mariano contendo 80% de silimarina, três vezes ao dia durante 14 dias (19,21).

Em ambos os estudos verificou-se que não houve qualquer alteração na farmacocinética da debrisoquina. A debrisoquina é metabolizada pelo CYP2D6 e conseqüentemente, com os resultados obtidos, é possível afirmar que os produtos à base de

cardo mariano apresentam um irrelevante efeito clínico, com fármacos que sejam substrato desta enzima (1,19,20,21).

✓ Cardo mariano + Desferroxamina

Num estudo efetuado em 59 doentes com beta-talassémia major, durante 3 meses, foi associado ao tratamento com desferroxamina, silimarina 140 mg três vezes por dia tendo-se verificado que ocorreu uma maior eficiência na redução dos níveis de ferritina do que a utilização da desferroxamina sozinha. Este foi o primeiro estudo no qual foi verificado os benefícios de produtos à base de cardo mariano em indivíduos portadores de talassémia e que pode ser usado concomitantemente com a desferroxamina com segurança na diminuição dos níveis de ferro (1).

✓ Cardo mariano + Digoxina

Um estudo, no qual 16 indivíduos saudáveis tomaram durante 14 dias, três vezes ao dia, 300 mg de um extrato de cardo mariano, contendo 80% de silimarina, e uma dose única de 400 µg de digoxina antes do último dos 14 dias da administração do extrato do cardo mariano, verificou-se que não houve qualquer alteração significativa na farmacocinética da digoxina (1,8).

Apenas um estudo clínico efetuado para verificação deste tipo de interação, é limitativo em termos de se poder afirmar convictamente em não existir nenhum efeito clínico relevante, atendendo à sua margem terapêutica estreita. A digoxina é substrato da P-gp e como já verificado o cardo mariano não parece afetar a expressão e consequente atividade deste transportador membranar. Assim sendo, é possível afirmar que é pouco provável que o cardo mariano afete a farmacocinética de outros substratos da P-gp (1,8).

✓ Cardo mariano + Fenilbutazona

Num estudo efetuado em 16 indivíduos saudáveis, os quais tomaram durante 28 dias, 70 mg de silimarina 3 vezes ao dia, verificou-se que não houve qualquer alteração na farmacocinética da fenilbutazona, o qual não é um substrato específico de alguma isoforma do CYP450 (20,21). Atendendo a este facto é possível afirmar que o risco na associação entre a fenilbutazona e produtos à base de cardo mariano, é baixo

✓ Cardo mariano + Indinavir

Dois estudos farmacocinéticos examinaram a possibilidade de qualquer alteração da farmacocinética do substrato do CYP3A4 e da P-gp, o indinavir, quando administrado concomitantemente com produtos à base de cardo mariano (8,21).

No primeiro estudo 10 indivíduos tomaram durante 3 semanas, comprimidos de 175 mg, 3 vezes ao dia, contendo cada comprimido 80% de silimarina, após os indivíduos terem recebido 4 doses de 800 mg de indinavir a cada 8 hora, durante três dias (8,21).

No segundo estudo, 10 indivíduos uma dose de 800 mg de indinavir, três vezes ao dia, foi administrada a 10 indivíduos, seguido pela administração de silimarina 160 mg três vezes ao dia, a partir do terceiro dia até ao décimo quinto dia e nos outros dois dias a mesma dose foi administrada tanto para o indinavir como para a silimarina (8,21).

Em nenhum dos dois estudos foi verificadas alterações na farmacocinética do indinavir quando administrado concomitantemente com a silimarina. Sendo o indinavir um dos substratos do CYP3A4 e da P-gp é possível afirmar-se, tal como já verificado em outros estudos com outros fármacos, que são substratos destas proteínas, que não existe qualquer alteração na expressão/atividade do CYP3A4 e da P-gp (1,5,8,20,21).

✓ Cardo mariano + Irinotecano

Em um estudo com 6 indivíduos os quais receberam por via intravenosa, 125 mg/m² de irinotecano, uma vez por semana durante 4 semanas, foi iniciada, 4 dias antes da segunda administração, a toma de 200 mg de extrato de cardo mariano, três vezes ao dia, o qual continha 80% de silimarina, durante 14 dias (8,21).

Este estudo mostrou que não existem alterações significativas na farmacocinética do irinotecano em doentes oncológicos. O irinotecano é altamente suscetível à inibição ou indução do CYP3A4 e da P-gp sendo possível afirmar-se que extratos do cardo mariano não alteram a atividade e/ou expressão destas proteínas. Conclui-se que não existem alterações clínicas relevantes neste tipo de associação (1,8,18,21).

✓ Cardo mariano + Losartan

Num estudo efectuado em 12 indivíduos do sexo masculino dos quais foram identificados o genótipo do CYP2C9, sendo 6 portadores do alelo CYP2C9*1/*1 (metabolizadores normais) e 6 portadores do alelo CYP2C9*1/*3 (metabolizadores intermédios), e analisou-se os níveis do losartan 50 mg e do seu metabolito ativo, o E-3174, antes e após uma toma de 140 mg de silimarina, que ocorreu durante 14 dias. O CYP2C9

parece ser responsável pela oxidação do losartan no seu metabolito ativo o E-3174 e uma alteração na expressão e/ou atividade deste enzima colocará em causa o perfil terapêutico do losartan, mais precisamente do E-3174. Os resultados obtidos verificaram uma inibição da atividade desta enzima tal como dos diferentes alelos, e consequentemente poderá levar a um aumento do risco de falha terapêutica devido à diminuição da conversão do losartan no seu metabolito activo (1,21).

Em termos mecanísticos, as evidências obtidas neste estudo, no qual se verificou uma diminuição da actividade do CYP2C9, sugerem que outros fármacos que são substrato desta enzima, como o caso da varfarina, podem apresentar os níveis plasmáticos aumentados ou diminuídos, caso sejam ou não pró-fármacos.

✓ **Cardo mariano + Metotrexato + 6-Mercaptopurina + Vincristina**

Num estudo realizado em 50 crianças com leucemia linfoblástica aguda e toxicidade hepática, aos quais foram administrados metotrexato, 6-mercaptopurina e vincristina concomitantemente com cápsulas de cardo mariano, contendo 80 mg de silibinina, durante 28 dias, os resultados obtidos verificaram que não existe um efeito antagonista sobre qualquer um dos 3 fármacos e assim é possível afirmar que não existe o risco de falha terapêutica. Verificou-se, por outro lado que houve reduções significativas na toxicidade hepática. Os autores do estudo sugerem que no futuro os estudos efetuados tenham como finalidade determinar a dose mais efetiva e a duração do tratamento com cardo mariano e o seu efeito na hepatotoxicidade e o tempo de sobrevivência sem a leucemia (30).

Atendendo às já comprovadas ações do cardo mariano sobre problemas hepáticos, este estudo vem demonstrar a possibilidade de utilização concomitante com determinados fármacos com elevada hepatotoxicidade, sem perda do efeito clínico dos mesmos, e com o aumento da sobrevida e qualidade dos doentes que necessitem destes fármacos.

✓ **Cardo mariano + Metronidazol**

Num estudo em que durante 9 dias, 12 indivíduos saudáveis, tomaram 140 mg de silimarina por dia, e posteriormente tomaram concomitantemente 400 mg de metronidazol no sétimo e décimo dia, os resultados obtidos mostraram uma redução dos níveis plasmáticos do metronidazol e do seu metabolito ativo. Os autores sugerem que a silimarina induz a P-gp e o CYP3A4, os quais estão envolvidos pelo transporte e metabolismo do metronidazol. Contudo, este caso deve ser novamente analisado e novos estudos clínicos efetuados para confirmação dos resultados obtidos (4,8,21).

✓ **Cardo mariano + Midazolam**

Dois estudos até à data foram efectuados para verificar a possibilidade de interação nesta associação. O primeiro foi efetuado em 19 voluntários saudáveis os quais durante 14 dias tomaram, 3 vezes ao dia, 300 mg de cardo mariano, contendo 80% de silimarina. No décimo quarto dia foi administrada uma dose única de 8 mg de midazolam por via oral. No segundo estudo efetuado em 12 indivíduos saudáveis, que durante 28 dias, tomaram, duas vezes ao dia, 175 mg de cardo mariano, contendo 80% de silimarina concomitantemente com o midazolam (8).

Os resultados obtidos foram os mesmos verificando-se que não houve alteração na farmacocinética do midazolam. O midazolam é substrato do CYP3A4 e nestes estudos é possível verificar que extratos do cardo mariano não afetam a expressão/atividade desta enzima (8,20,21).

✓ **Cardo mariano + Nifedipina**

Num estudo efetuado em 16 indivíduos saudáveis os quais tomaram 280 mg de silimarina 11 horas e 30 minutos antes da administração de 10 mg de nifedipina por via oral. Nos resultados obtidos não houve uma alteração significativa da farmacocinética da nifedipina (substrato do CYP3A4), mas verificou-se uma redução de cerca de 30% dos níveis plasmáticos da nifedipina. Os valores máximos da nifedipina foram reduzidos ligeiramente o que pode dever-se a uma irregular absorção a nível intestinal pela presença da silimarina. Contudo, como não existe qualquer alteração na farmacocinética nem na farmacodinâmica da nifedipina, esta redução da concentração plasmática provavelmente não é clinicamente relevante (5,8,19).

✓ **Cardo mariano + Ranitidina**

Em um estudo efetuado em 12 indivíduos saudáveis, os quais tomaram uma dose única de 150 mg de ranitidina por via oral, após 7 dias de administração de cápsulas de cardo mariano contendo 140 mg de silimarina, três vezes ao dia, foi constatado que não houve alteração na farmacocinética da ranitidina. A ranitidina é substrato tanto do CYP3A4 como da P-gp tendo este estudo demonstrado que o extrato de cardo mariano é pouco provável que afete a expressão/atividade destas proteínas. Atendendo aos resultados obtidos é possível afirmar que não são necessárias precauções adicionais quando esta associação é efetuada (5,8,20,21).

✓ **Cardo mariano + Rosuvastatina**

Num estudo randomizado em 8 indivíduos saudáveis, durante 5 dias, tomaram silimarina 140 mg (Legalon), três vezes ao dia. No quarto dia houve a administração de uma dose única de 10 mg de rosuvastatina oral. Os resultados obtidos verificaram que não houve qualquer alteração na farmacocinética da rosuvastatina. A rosuvastatina é um substrato de diversos transportadores, nomeadamente dos transportadores de efluxo intestinais P-gp e proteína relacionada com a resistência ao cancro da mama (BCRP) e o transportador responsável pela captação intestinal da rosuvastatina para a corrente sanguínea, o polipéptido aniónico orgânico 1A2 (OATP1A2) e por fim dos transportadores de recaptação hepáticos, a partir dos quais a rosuvastatina é transportada para o interior dos hepatócitos onde exerce a sua ação, OATP1B1, 1B3 E 2B1. Os resultados deste estudo indicam que o cardo mariano, mais precisamente a silimarina, não é um potente modulador destes transportadores *in vivo* (8,20,21).

✓ Cardo mariano + Talinolol

Num estudo efetuado em 18 indivíduos chineses saudáveis, os quais tomaram durante 14 dias, 140 mg de silimarina três vezes ao dia e analisados os valores plasmáticos do talinolol durante 36 horas, após 1 tomata de 100 mg, por via oral, no décimo quinto dia. Verificou-se que ocorreu um aumento significativo da concentração máxima do talinolol após a administração da silimarina em comparação com o placebo. O talinolol é substrato da P-gp e os autores sugerem que existe uma inibição da mesma o que não vai ao encontro de outros estudos com substratos da P-gp já efetuados, tais como, o aumento sugerido no estudo com metronidazol ou a não alteração da expressão/atividade da P-gp pela digoxina e pelo irinotecano (1,8,19,20,21).

Considerações finais

Atendendo aos estudos efectuados e aos resultados obtidos parece que o risco de interação do cardo mariano é baixo ou inexistente com substratos do CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e do CYP3A4. Todavia, num estudo efetuado com o metronidazol, os autores (4) sugerem que houve uma indução enzimática do CYP3A4, o que de acordo com uma diversidade de outros estudos efetuados com outros substratos do mesmo é pouco provável que exista essa mesma indução a qual não foi verificada em nenhum outro estudo.

Contudo, existe possibilidade de interação de produtos à base de cardo mariano com substratos do CYP2C9, nomeadamente o losartan. No estudo efetuado foi verificado que existe uma inibição desta enzima e conseqüentemente diminuição ou até perda da atividade

terapêutica. Outro substrato desta enzima é a varfarina, para a qual ainda não foi verificada a possibilidade de interação com o cardo mariano *in vivo*. Futuramente estudos clínicos para verificação desta possível interação necessitam de ser efetuados, atendendo à margem terapêutica estreita da varfarina, e das consequências clínicas que daí podem advir. A utilização concomitante de produtos à base de cardo mariano deve ser feita com precaução em indivíduos que façam terapêutica com varfarina.

Nos estudos clínicos efetuados com diferentes substratos da P-gp verificou-se que tanto houve indução, inibição ou mesmo não alteração da expressão/atividade deste transportador. Considerando os resultados obtidos a utilização de substratos deste transportador com o cardo mariano deve ser efetuado com precaução.

Concluindo, estudos clínicos devem ser efetuados para a avaliação concreta da possível interação com a varfarina, e por outro lado, mais estudos clínicos também devem ser efetuados com substratos do transportador P-gp para a avaliação corpórea da alteração ou não da expressão/atividade desta proteína.

Equinácea (*Echinacea spp.*)



Figura 3.3. Equinácea (*Echinacea spp.*)

A Equinácea é um género de plantas herbáceas vivazes, pertencentes à família das Asteráceas (Compostas), contendo 9 espécies diferentes sendo nativas e endémicas da América do Norte. Contudo, apenas 3 (*Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida* e *Echinacea angustifolia*) das 9 espécies conhecidas é que têm sido alvo de estudos em relação às suas propriedades medicinais e dos seus constituintes químicos (9,11,21).

Os índios da América do Norte desde sempre utilizaram as equináceas, sendo confirmada a sua utilização em achados arqueológicos do século XVIII. Utilizavam estas plantas tanto a nível sistémico, em problemas de estômago, tosse e dores, como a nível tópico em feridas, queimaduras, dores de dentes e infeções na garganta (11).

Apresenta como principais indicações terapêuticas o uso em síndromas gripais com tosse, bronquite, febre e como imunoestimulante. A parte mais utilizada da planta para estes efeitos são as raízes, mas pode ser utilizada externamente, o suco das partes aéreas, para a cicatrização de feridas e de úlceras crónicas (9,11).

Componentes químicos e bioativos da Equinácea

A concentração dos principais constituintes ativos varia nas partes utilizadas, raiz ou parte aérea, nas três equináceas mais conhecidas (*Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida* e *Echinacea angustifolia*). A espécie, *Echinacea purpurea*, é a mais caracterizada quimicamente comparativamente às outras duas por ser a mais cultivada devido à sua mais fácil propagação (11).

Echinacea purpurea raiz: (11,16)

- Derivados do ácido cafeico, principalmente o ácido chicórico (1,2 a 3,1%) e ácido caftárico;
- Alquilaminas (0,01 a 0,4%);
- Derivados poliacetilénicos, polissacáridos e glucoproteínas.

Echinacea purpurea parte aérea: (11,16)

- Derivados do ácido cafeico, principalmente o ácido chicórico, mas também ácido 2-*O*-3-*O*-cumaroil-tartárico e ácido 2-*O*-feroil-tartárico;
- Apresentam maior número de alquilaminas;
- Polissacáridos.

Echinacea pallida raiz: (11,16)

- Derivados do ácido cafeico, principalmente equinacósido (0,5 a 1%), verbascósido;
- Poliacetenos;
- Polissacáridos e glucoproteínas.

A *Echinacea angustifolia* apresenta também a maior parte dos constituintes das outras duas espécies mas apresenta maiores quantidades de equinacósido (no mínimo 0,5%) (11,16).

Farmacologia e atividade biológica

Efeito imunomodulador

Os estudos sobre o efeito da equinácea no sistema imunitário são discutíveis, verificando-se, em humanos, um aumento da fagocitose (18).

Devido à sua potencial ação imunoestimulante, tem sido usada em doentes que apresentem sintomas gripais e outras infeções do trato respiratório. Em várias revisões de

diversos ensaios clínicos, em humanos, observou-se uma redução dos sintomas gripais, na sua duração e prevenção tal como uma redução da ocorrência de nova infeção (11).

Todavia, devido às diferentes metodologias, diversidade da qualidade das preparações utilizadas, nomeadamente composição química das espécies utilizadas, é difícil a comparação dos resultados obtidos nos diversos ensaios clínicos (11,16).

Farmacocinética

Em diversos estudos efetuados, utilizando substratos das respetivas enzimas, a administração de produtos à base de equinácea não apresentou efeitos na atividade/expressão do CYP2C9, do CYP2D6, do CYP2E1 e da P-gp (1,8,19,21).

Por outro lado resultados divergentes foram obtidos na avaliação da possível modulação da atividade/expressão dos CYP1A2 e do CYP3A4, sendo necessários mais estudos para verificar a real ação de extrato de equinácea nesta enzima (1,8,19,21).

Interação entre produtos a base de Equinácea e medicamentos

✓ Equinácea + Cafeína

Num estudo farmacocinético 12 indivíduos tomaram, durante 8 dias, 400 mg de extracto de raiz de *Echinaceae purpurea*, 4 vezes ao dia. No sexto dia tomaram uma dose única de 200 mg de cafeína. Neste estudo verificou-se que ocorreu uma diminuição da actividade do CYP1A2 em 10% (8,19,21).

Em um segundo estudo onde, 12 indivíduos tomaram 800 mg de raiz de *Echinaceae purpurea*, duas vezes ao dia, durante 28 dias, sendo que tomaram uma dose única de 100 mg de cafeína no final dos 28 dias. Foi constatado que não houve qualquer alteração na farmacocinética da cafeína e por isso não se verificou a inibição do CYP1A2 neste estudo (8,19,21).

A cafeína como substrato do CYP1A2 leva a que qualquer alteração na atividade/expressão desta enzima afetará os seus níveis a nível plasmático e consequentemente, os seus efeitos terapêuticos (8,19,21). Os resultados da possível interação com a equinácea são limitados a estes dois estudos e sendo os mesmos divergentes serão assim necessários mais estudos para a verificação desta possível interação.

✓ Equinácea + Clorzoxazona

Estudo, no qual 12 indivíduos saudáveis tomaram 800 mg de raiz de *Echinaceae purpurea*, quatro vezes ao dia, durante 28 dias, sendo a clorzoxazona administrada antes do

início da administração do extrato de equinácea e depois de ter terminado essa administração. Verificou-se que não ocorreu alteração na farmacocinética da clorzoxazona e consequentemente na atividade/expressão do CYP2E1 (19,21).

✓ Equinácea + Darunavir

Num estudo efetuado em 15 indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) os quais utilizavam como terapêutica 600 mg de darunavir a pelo menos 4 semanas, foram administrados, durante 14 dias, cápsulas contendo 500 mg de *Echinaceae purpurea*, de 6 em 6 horas. Os resultados obtidos indicam-nos que houve uma pequena alteração na farmacocinética do darunavir, isto é uma redução nos níveis plasmáticos do mesmo. Este facto é sugerido dever-se a uma indução do CYP3A4 por ação da equinácea (21).

✓ Equinácea + Debrisoquina

Dois estudos semelhantes foram efetuados em 12 voluntários, os quais tomaram 800 mg de extrato de *Echinaceae purpurea*, duas vezes ao dia e durante 28 dias. Nos dois estudos constatou-se que não existiu alteração na farmacocinética da debrisoquina e assim sendo na atividade/expressão do CYP2D6 (19).

✓ Equinácea + Dextrometorfano

Num estudo em 12 indivíduos saudáveis os quais tomaram, durante 8 dias, 400 mg de extracto de raiz de *Echinaceae purpurea*, 4 vezes ao dia. No sexto dia foi administrada uma dose única de 30 mg de cafeína. Os resultados obtidos mostraram que não ocorreu alterações na farmacocinética do dextrometorfano e também que não ocorreu qualquer modulação da atividade/expressão o CYP2D6, do qual o dextrometorfano é substrato (4,8,19).

✓ Equinácea + Digoxina

Estudo efetuado durante 14 dias, nos quais 18 indivíduos tomaram um extrato contendo 195 mg de *Echinaceae purpurea* e 72 mg de *Echinaceae angustifolia*, três vezes ao dia. Uma dose única de 250 µg de digoxina foi administrada antes e depois da administração do extrato de equinácea (8).

A digoxina é substrato da P-gp, não se verificando neste estudo alterações na expressão/atividade deste transportador. Os resultados também mostraram que não ocorreu qualquer alteração na farmacocinética da digoxina. A digoxina tem uma margem terapêutica

estreita, sendo possível afirmar que a equinácea pode ser utilizada com segurança concomitantemente com a digoxina e que a utilização com outro substrato da P-gp, é pouco provável que ocorram alterações na farmacocinética dos mesmos, não colocando, assim, em causa a atividade terapêutica dos fármacos utilizados (1,8).

✓ Equinácea + Etoposido

Num caso descrito de um indivíduo de 61 anos, ao qual foi iniciada a administração endovenosa de 50 mg/m² de cisplatina, no primeiro dia e nesse mesmo dia foi iniciada a administração de 50 mg/m² de etoposido, o qual ainda foi administrado durante mais 4 dias (31).

Contudo, este indivíduo apresentou convulsões, sendo encaminhado para o hospital, onde verificaram que o número de plaquetas estava num valor muito abaixo do esperado. O indivíduo além da quimioterapia instituída tomava outros fármacos, os quais foram excluídos da hipótese de ser a causa desta situação. Verificaram que o indivíduo tomava equinácea (dose e posologia não descrita), podendo ser esta a causa desta situação. O etoposido é metabolizado pelo CYP3A4 e o autor sugere que existe uma inibição desta enzima pela equinácea, levando a um aumento das concentrações plasmáticas deste fármaco o que potenciará a mielossupressão verificada no indivíduo (31).

✓ Equinácea + Etravirina

Num estudo efectuado em 15 indivíduos, portadores do VIH, os quais tomavam 400 mg de etravirina, uma vez ao dia, há pelo menos 4 semanas, iniciaram a administração de cápsulas, contendo 500 mg de *Echinaceae purpurea*, de 8 em 8 horas, durante 14 dias. Os autores concluíram que a administração concomitante deste fármaco e extracto de *Echinaceae purpúrea*, é segura não sendo necessário qualquer ajuste na dose de etravirina (32).

✓ Equinácea + Fexofenadina

Num estudo efectuado em 13 indivíduos saudáveis, durante 28 dias, tomaram 500 mg de *Echinacea purpurea*, três vezes ao dia. Os indivíduos tomaram antes e depois dos 28 dias 120 mg de fexofenadina. Os resultados obtidos constataram que não houve alterações na farmacocinética da fexofenadina. A fexofenadina é tal como a digoxina substrato da P-gp confirmando os resultados já obtidos que extrato de equinácea não modula a atividade/expressão deste transportador. Clinicamente é improvável a alteração da atividade terapêutica dos substratos da P-gp (1,20,21,33).

✓ Equinácea + Midazolam

Num estudo efectuado em 13 indivíduos saudáveis, durante 28 dias, os quais tomaram 500 mg de *Echinacea purpurea*, três vezes ao dia. Os indivíduos tomaram também antes e depois dos 28 dias 8 mg de midazolam. Neste estudo os autores verificaram uma diminuição significativa das concentrações plasmáticas do midazolam sugerindo uma indução do CYP3A4 pela equinácea (1,20,21,33).

Em outro estudo efetuado durante 8 dias, em 12 indivíduos saudáveis, tomaram 400 mg de extrato de raiz da *Echinacea purpurea*, 4 vezes ao dia. No sexto dia foi administrado por via intravenosa 50 µg/kg e 24 horas depois uma dose única de 5 mg de midazolam por via oral. Os resultados obtidos verificaram uma diminuição das concentrações plasmáticas do midazolam administrado por via intravenosa e um aumento da clearance do mesmo. Todavia, para o midazolam administrado por via oral não houve alterações na farmacocinética (1,8,19,20,21).

Num terceiro estudo efetuado também em 12 indivíduos saudáveis, durante 28 dias, estes tomaram, duas vezes ao dia, 800 mg de *Echinacea purpurea* concomitantemente com uma dose única de 8 mg de midazolam por via oral. Neste estudo não se verificou alterações na farmacocinética do midazolam (8,19).

Os resultados obtidos nos 3 estudos efetuados são contraditórios na vertente de não se verificar concretamente se existem alterações na farmacocinética do midazolam. Este facto leva a que sejam necessários mais estudos para estabelecer se a equinácea apresenta efeitos clínicos relevantes em substratos do CYP3A4 (1,8,19,20,21).

✓ Equinácea + Lopinavir/Ritonavir

Um estudo efetuado em 13 indivíduos saudáveis, durante 28 dias, os quais tomaram 500 mg de *Echinaceae purpurea*, três vezes ao dia e durante esse tempo também tomaram concomitantemente 400 mg de lopinavir (substrato do CYP3A4) e 100 mg de ritonavir (inibidor do CYP3A4 e também substrato do CYP3A4), verificando-se que a farmacocinética dos dois fármacos não foi significativamente alterada. Este facto demonstra que é pouco provável que a equinácea altera a atividade/expressão do CYP3A4, o que não foi inequivocamente demonstrado utilizando o midazolam como substrato (1,19,21).

✓ Equinácea + Tolbutamida

Num estudo efectuado durante 8 dias, foram administrados por 12 indivíduos saudáveis 400 mg de raiz de *Echinaceae purpurea*, 4 vezes ao dia. Antes e após os 8 dias tomaram uma dose de 500 mg de tolbutamida, o qual é substrato do CYP2C9 (19,21).

Os resultados mostraram uma redução da clearance oral da tolbutamida, mas este facto não é considerado clinicamente relevante. Concluindo, os autores deste estudo afirmam que não existe uma modulação da actividade/expressão do CYP2C9 pela equinácea (1,8,21,34)

✓ Equinácea + Varfarina

Num estudo efectuado em 12 indivíduos, os quais tomaram, durante 14 dias, uma mistura de 600 mg de *Echinaceae angustifolia* e 675 mg de *Echinacea purpurea*. Uma dose única oral de 25 mg de varfarina, antes e após as duas semanas de extracto de equinácea, foi administrada pelos 12 indivíduos (19,21).

Neste estudo não se verificou alterações na farmacocinética da varfarina e, sendo a mesma um substrato do CYP2C9, não se verifica que o extrato da equinácea promova modulação da expressão/atividade desta enzima. Atendendo a este facto, é possível afirmar que a utilização concomitante de varfarina com a equinácea não coloca em causa a eficácia terapêutica da varfarina. Contudo, atendendo à margem terapêutica estreita da varfarina esta associação deve ser efetuada com precaução (19,21).

Considerações finais

Os resultados verificados nos diversos estudos efetuados, utilizando diferentes substratos das várias enzimas e do transportador P-gp, que são responsáveis pelas alterações na farmacocinética dos diversos fármacos, mostraram não existir alterações na modulação da atividade/expressão do CYP2C9, do CYP2D6, do CYP2E1 e da P-gp (1,4,8,19,21).

Por outro lado resultados divergentes foram obtidos na avaliação da atividade/expressão do CYP1A2 e do CYP3A4. Os resultados da possível modulação da equinácea na atividade/expressão do CYP1A2 são limitados a dois estudos, utilizando a cafeína como substrato, e a um outro estudo utilizando como substrato a clorzoxazona. Os resultados mostraram que existe uma inibição do CYP1A2 num dos estudos com a cafeína, não se verificando o mesmo no segundo estudo e também no estudo utilizando a clorzoxazona como substrato. Atendendo a estes resultados serão necessários mais estudos para verificar esta possível modulação do CYP1A2 (1,8,19,21).

Os resultados de uma possível modulação da expressão/atividade do CYP3A4 têm sido divergentes. Num estudo com o midazolam e com o darunavir verificou-se uma indução

do CYP3A4, o qual foi verificado devido a uma diminuição das concentrações destes fármacos a nível plasmático. Contrariamente, noutros estudos com o midazolam e com o lopinavir e ritonavir não se constatou qualquer alteração na farmacocinética destes fármacos e consequentemente da atividade/expressão do CYP3A4. Concluindo, mais estudos devem ser efetuados para a verificação da possível modulação desta enzima (1,4,8,19,21).

A equinácea, segundo monografias da Comissão E Alemã, não deve ser utilizada concomitantemente com fármacos imunossupressores. Todavia, este facto não foi ainda alvo de estudo em humanos não se sabendo a extensão desta possível interação (6). Por outro lado, atendendo à possível capacidade imunoestimuladora da equinácea, futuramente deviam ser efetuados estudos com fármacos com esta capacidade de modo a verificar o impacto desta interação na terapêutica.

Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)



Figura 3.4. Ginkgo
(*Ginkgo biloba*)

O ginkgo pertence à família das ginkgoáceas, sendo originário da China, Coreia e Japão (7). O seu uso é referido, desde o último século a.C., nos livros de medicina chinesa, os *Pents'ao*. Nestes as folhas da árvore do ginkgo, eram consideradas como excelentes tónicos para o coração e pulmões mas também eram utilizados no tratamento de feridas e como antiasmático (11).

A partir da década de 60 do século XX, houve um aumento do interesse nesta planta e também dos estudos feitos relativamente à atividade terapêutica do ginkgo devido aos resultados obtidos por investigadores alemães, designadamente uma marcada ação vasodilatadora do mesmo (11).

O ginkgo apresenta como principais indicações: (9,11,16,18,34)

- 1) Tratamento da demência ligeira a moderada;
- 2) Tratamento dos sintomas ligados à insuficiência vascular cerebral ou periférica, nomeadamente, aumento da memória e da capacidade de aprender e ajuda na compensação de problemas de equilíbrio devido à sua atuação na microcirculação;
- 3) Vertigens;
- 4) Acufenos;
- 5) Anti-agregante plaquetar;

6) Tratamento sintomático da doença oclusiva arterial periférica, principalmente dos membros inferiores.

Componentes químicos e bioativos do Ginkgo

Os principais constituintes ativos são: (11,16)

- Mono, di e trigucósidos dos flavonóis quercetina, campferol, isorramnetina e ésteres cumarínicos de flavonóides (0,5 a 1,0%) e também a amentona (biflavona);
- Lactonas terpénicas (entre 0,1 a 0,9% na planta seca), nas quais se incluem o bilobalido e os ginkgólidos A, B, C, J e M;

Farmacologia e actividade biológica

O ginkgo é considerado como pertencente aos medicamentos com ação no sistema nervoso central (SNC), evitando a perda de memória e a diminuição das funções cognitivas. Estas ações são principalmente relevantes em pessoas idosas devido à diminuição das funções cognitivas. A sua atividade sobre o SNC deve-se à sua ação vasodilatadora periférica com redução da fragilidade capilar, inativação dos radicais livres, aumento do fluxo sanguíneo cerebral com consequente melhor oxigenação dos tecidos cerebrais e inibição da agregação plaquetar (16).

Ação sobre o SNC

Os extratos de ginkgo comercializados apresentam um teor de 22 a 27% de heterósidos e de 5,4 a 6,6% de terpenos os quais em ensaios animais demonstraram: (34,35)

1. Aumento da tolerância à hipóxia devido à melhoria nos valores dos lactatos, do ATP e a uma melhor captação de glucose e de oxigénio a nível cortical;
2. Prevenção na redução dos recetores adrenérgicos α_2 e colinérgicos;
3. Inativação dos radicais tóxicos de oxigénio
4. Prevenção de edema cerebral tóxico ou traumático.

Por outro lado, nos seres humanos, houve uma melhoria da perfusão sanguínea, principalmente na microcirculação, melhoria dos parâmetros hemorreológicos e ação antioxidante. Em diversos estudos clínicos, que incluíram doentes com demência demonstraram melhorias nas capacidades cognitivas, especialmente na memória e concentração, e não-cognitivas (35,36).

Ação vasodilatadora periférica

O ginkgo apresenta este tipo de atividade devido ao relaxamento endotelial por inibição monofosfato de guanosina (GMP) fosfodiesterase, pelo aumento do Ca^{2+} intracelular nas células endoteliais vasculares e pela estimulação da libertação do fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF) pelo endotélio. Estes efeitos devem-se principalmente ao bilobalido, às biflavonas, à quercetina e aos ginkgólidos (11,16,35).

Ação antiagregante plaquetar

Os ginkgólidos apresentam uma acção inibitória específica, e com elevado grau, sobre o factor de activação plaquetar (PAF). A sua administração por indivíduos saudáveis aumentou o fluxo vascular e apresentou efeito trombolítico. Os ginkgólidos, o bilobalido e os flavonóides sustentam este efeito antiagregante também pela estabilização das membranas celulares, por inibição de alguns autocóides tais como a bradiquinina e a histamina, e pela intervenção no metabolismo das prostaglandinas (11,16,18,35).

Atividade antioxidante

A atividade antioxidante deve-se à capacidade de complexar compostos radicalares, bem como o anião superóxido e o radical hidroxilo, pelos ginkgólidos e pelos flavonóides. Por outro lado, pensa-se que os extratos de ginkgo induzem a atividade de enzimas antioxidantes, como a xantina oxidase (11,16).

Farmacocinética

Os estudos efetuados para verificação da ação de extrato de ginkgo biloba na atividade/expressão de isoenzimas do CYP450, demonstram que é pouco provável uma alteração no CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 (1,8).

Todavia, resultados contraditórios são encontrados em substratos do CYP3A4, sendo reportado efeitos inibitórios e indutivos tal como nenhum efeito na modulação da expressão/atividade desta enzima (1,8).

Substratos do CYP2C19 apresentam uma diminuição dos seus níveis plasmáticos o qual é associado a uma indução desta enzima e consequentemente um aumento do metabolismo dos seus substratos (1,8).

O ginkgo é pouco provável que afete a atividade/expressão da P-gp para um nível que seja clinicamente relevante (8).

Interação entre produtos a base de alho e medicamentos

✓ Ginkgo + Ácido valpróico + Fenitoína

Um caso reportado de um ataque epiléptico fatal, num indivíduo de 56 anos, verificando-se que apresentava níveis sub-terapêuticos de ácido valpróico e de fenitoína. Constatou-se que o indivíduo tomava também suplementos vitamínicos e extratos de plantas sem conhecimento do médico. Entre os extratos administrados estava o ginkgo mas também o ginseng. Este facto verificado necessita de mais estudos para a confirmação da interação do extrato de ginkgo com o ácido valpróico e/ou fenitoína (4,8).

Num outro caso reportado, um indivíduo de 78 anos, o qual apresentava epilepsia controlada com 1,2 g de ácido valpróico diário, sofreu uma série de convulsões após a toma de 120 mg de um extrato de ginkgo diário durante 2 semanas. Após término da toma do extrato de ginkgo constatou-se que não houve qualquer convulsão durante pelo menos 8 meses (8).

Por fim, um último caso reportado no qual uma mulher de 84 anos epiléptica, não teve convulsões durante os dois anos que administrou 1,2 g de ácido valpróico. Após 12 dias da toma de 120 mg de extrato de ginkgo ela sofreu uma série de convulsões, só terminando após ter deixado de tomar o ginkgo (8).

O mecanismo associado a estes casos reportados não é conhecido, mas algumas propostas podem ser descritas. As sementes do ginkgo apresentam uma neurotoxina a qual inibe a actividade do glutamato descarboxilase e conseqüentemente existe uma diminuição dos níveis de GABA o que provocará as convulsões. A segunda proposta tem a ver com a indução do CYP2C19 pelo ginkgo, o qual é o metabolizador principal da fenitoína, levando a uma diminuição das suas concentrações plasmáticas para exercer o seu efeito terapêutico (8).

Esta associação, atendendo aos casos reportados, não deve ser utilizada com o risco de se verificar um aumento da possibilidade de convulsões.

✓ Ginkgo + Alprazolam

Um extrato de 120 mg de ginkgo, contendo 24% de glicósidos flavonóides e 6 % de lactonas terpénicas, foi administrado, duas vezes ao dia, por 12 indivíduos saudáveis, antes e depois de uma dose única de 2 mg de alprazolam no dia 14 (8,21).

Verificou-se uma redução, estatisticamente relevante, do AUC do alprazolam e sendo este um dos substratos do CYP3A4 pode-se afirmar que pode existir uma modesta inibição da atividade desta enzima. Contudo, a farmacocinética do alprazolam não é significativamente

alterada e por isso clinicamente não parece ser uma interação com significado relevante. Contudo esta associação deve ser efetuada com precaução (8,21).

✓ Ginkgo + Aspirina (ácido acetilsalicílico)

Um caso reportado de um indivíduo com 70 anos que apresentou uma hemorragia espontânea na íris, após uma semana de ter tomado concomitantemente um suplemento de ginkgo, contendo 40 mg de extrato de ginkgo, duas vezes ao dia, com 325 mg de aspirina diária. Posteriormente deixou de tomar o suplemento de ginkgo verificando-se que após 3 meses não tinha ocorrido qualquer hemorragia (8).

Num segundo caso reportado verificou-se uma hemorragia pós-operatória na ferida de uma artroplastia da anca quando tomou concomitantemente aspirina e 120 mg de extrato de ginkgo diariamente. Após a paragem da toma do extrato de ginkgo a hemorragia diminuiu gradualmente (8).

Em alguns estudos efetuados *in vivo* constatou-se que não houve efeitos significativos na agregação plaquetar por ação de extrato de ginkgo biloba. As evidências nestes casos reportados são curtas para aconselhar os utentes que estejam a tomar aspirina para evitar a toma de ginkgo, mas seria prudente a recomendação de não administrar extrato de ginkgo com fármacos com propriedades antiagregantes plaquetares (8).

✓ Ginkgo + Atorvastatina

Um estudo efetuado em 16 voluntários saudáveis, os quais administraram, antes e após uma dose única de 40 mg de atorvastatina, 360 mg de extrato de ginkgo diariamente, durante 14 dias (37).

Os resultados mostraram existir uma diminuição ligeira das concentrações plasmáticas de atorvastatina mas não alterou a eficácia da mesma em diminuir os valores de colesterol. Sendo a atorvastatina um dos substratos do CYP3A4 os autores sugerem uma indução ligeira desta enzima, mas que não é clinicamente relevante (37). Todavia outras duas enzimas são responsáveis pelo metabolismo deste fármaco, que são a UDP-glucoroniltransferase 1A1 e UGT1A3, as quais mediam a interconversão da atorvastatina no seu metabolito inativo. Os autores sugerem que não existe efeito na atividade desta enzima pelo ginkgo (37).

A atorvastatina é transportada para o interior dos hepatócitos, onde exercerá o seu efeito, pelo transportador OATP1B1. A diminuição mais acentuada dos valores de colesterol verificados neste estudo pode ser associado a um ligeiro aumento deste transporte da atorvastatina, o qual levará a um aumento do transporte para o interior dos hepatócitos deste

fármaco. Este facto é, sugerido pelos autores, como uma ligeira indução do transportador OATP1B1, mas mais estudos serão necessários para confirmar esta conclusão (37).

✓ Ginkgo + Bupropion

Um estudo efetuado durante 14 dias, onde 14 indivíduos saudáveis tomavam 240 mg de extrato de ginkgo por dia, contendo no mínimo 24% de glicósidos flavonóides e 6 % lactonas terpénicas, e no último dia uma dose única de 150 mg de bupropion verificando-se que não houve qualquer alteração na farmacocinética do bupropion (19,21).

O bupropion é um pró-fármaco sendo metabolizado no seu metabolito ativo pelo CYP2B6, sendo que neste caso não se verificou um aumento da concentração plasmática do metabolito ativo. Atendendo aos resultados verificados é possível afirmar que é pouco provável que o extrato de ginkgo altere a atividade/expressão do CYP2B6 e, conseqüentemente, não apresentará alterações na farmacocinética de outros substratos desta enzima (5,19,21).

✓ Ginkgo + Cafeína

Um estudo efetuado em 12 indivíduos, durante 28 dias, os quais tomaram 60 mg de ginkgo, contendo 24 % de glicósidos flavonóides e 6 % de lactonas terpénicas, quatro vezes ao dia. Antes e depois da toma do extrato de ginkgo, foram administradas pelos mesmos, doses únicas de 100 mg de cafeína e avaliada a alteração na farmacocinética da mesma (8,19).

Em dois outros estudos semelhantes, nos quais foi alterada o modo de administração para uma toma única de 240 mg de comprimidos EGb 761 ou de 120 mg duas vezes ao dia, durante 8 dias. Foram utilizados 18 indivíduos saudáveis os quais administraram 150 mg de cafeína antes e após os 8 dias para verificação se existia qualquer alteração na farmacocinética da cafeína (19,38).

Os resultados mostraram que não houve alterações na farmacocinética da cafeína e sendo este fármaco substrato do CYP1A2 conseqüentemente é possível afirmar que não existe alteração na atividade desta enzima (8,19,38). Assim sendo é pouco provável que ocorra interações de extratos de ginkgo com substratos do CYP1A2.

✓ Ginkgo + Clorzoxazona

Um estudo efetuado em 12 indivíduos, durante 28 dias, os quais administraram 60 mg de ginkgo, contendo 24 % de glicósidos flavonóides e 6 % de lactonas terpénicas, quatro vezes ao dia. Antes e depois da toma do extrato de ginkgo, foram administradas, pelos

mesmos, doses únicas de 500 mg de clorzoxazona e avaliada a alteração na farmacocinética da mesma (8,19).

Os resultados mostraram que não houve alterações na farmacocinética da clorzoxazona. Este fármaco é substrato do CYP2E1 e, conseqüentemente não existe alteração na atividade desta enzima pois as concentrações plasmáticas do mesmo não sofreram alterações (8,19). Assim sendo é pouco provável que ocorram interações de extratos de ginkgo com substratos do CYP2E1.

✓ Ginkgo + Cilostazol + Clopidogrel

Num estudo efetuado em indivíduos saudáveis, os quais administraram uma única dose de 120 mg de ginkgo, concomitantemente com uma dose única de 75 mg de clopidogrel e 100 mg de cilostazol, os resultados verificados demonstraram que não houve aumento da atividade antiagregante plaquetar. Contudo, o tempo de hemorragia verificou-se ter aumentado quando o cilostazol foi combinado com o ginkgo (8,39).

Todavia os resultados obtidos necessitam de posterior confirmação num estudo onde seja feita uma administração crónica dos fármacos e do extrato de ginkgo.

✓ Ginkgo + Debrisoquina

Um estudo efectuado em 12 indivíduos, durante 28 dias, os quais administraram 60 mg de ginkgo, contendo 24 % de glicósidos flavonóides e 6 % de lactonas terpénicas, quatro vezes ao dia. Antes e depois da toma do extrato de ginkgo, foram administradas, pelos mesmos, doses únicas de 5 mg de debrisoquina e avaliada a alteração na farmacocinética da mesma (19,21).

Os resultados mostraram que não houve alterações na farmacocinética da debrisoquina. Este fármaco é substrato do CYP2D6 e, conseqüentemente é possível afirmar que não existirá alterações na atividade desta enzima pois as concentrações plasmáticas do mesmo não sofreram alterações (8,19). Atendendo aos resultados obtidos é possível afirmar que é pouco provável que ocorra interações de extratos de ginkgo com substratos do CYP2D6.

✓ Ginkgo + Dextrometorfano

Três estudos foram até agora efetuados para avaliar a capacidade de interação do ginkgo com o dextrometorfano. No primeiro estudo, um extrato de 120 mg de ginkgo, contendo 24% de glicósidos flavonóides e 6 % de lactonas terpénicas, foi administrado, duas

vezes ao dia, por 12 indivíduos saudáveis, antes e depois de uma dose única de 30 mg de dextrometorfano no dia 14 (8,19).

Em dois outros estudos semelhantes onde alteraram apenas o modo de administração para uma dose única de 240 mg de comprimidos EGb 761, por dia, ou de 120 mg duas vezes ao dia, durante 8 dias, foram utilizados 18 indivíduos saudáveis os quais tomaram 120 mg de dextrometorfano antes e após os 8 dias para verificação de existência de alterações na farmacocinética deste fármaco (19,38).

Nos diferentes estudos verificou-se que não houve alterações na farmacocinética do dextrometorfano. Sendo este um substrato do CYP2D6 é possível afirmar, tal como o verificado com a debrisoquina, que o ginkgo é pouco provável alterar a atividade desta enzima (8,19,21).

✓ Ginkgo + Diazepam

Num estudo efetuado durante 28 dias durante os quais 12 indivíduos saudáveis administraram diariamente 120 mg, duas vezes ao dia, contendo 9,6 mg de glicosídeos flavonóides e 2,4 mg de lactonas terpénicas e tomaram 10 mg de diazepam antes e após os 28 dias a toma do extrato de ginkgo (19,21).

Os resultados mostraram nenhum efeito na farmacocinética do diazepam, e sendo este um substrato tanto do CYP3A4, como do CYP2C19, é pouco provável que ocorra alterações na atividade destas enzimas atendendo aos resultados obtidos neste estudo (19,21).

✓ Ginkgo + Diclofenac

Um estudo realizado durante 14 dias, em 12 indivíduos saudáveis aos quais tomaram durante esse tempo, 50 mg de diclofenac e durante os dias 8 a 15, 120 mg de ginkgo duas vezes ao dia de extrato de ginkgo. Os resultados mostraram não existir qualquer alteração no AUC ou clearance do diclofenac (8,21).

O diclofenac é um substrato do CYP2C9 e atendendo aos resultados obtidos é pouco provável que ocorra alteração atividade desta enzima após administração de ginkgo e também alterações na farmacocinética de substratos do CYP2C9 (8,21).

✓ Ginkgo + Digoxina

Num estudo em 8 indivíduos saudáveis, os quais administraram 80 mg de um extrato de ginkgo biloba, três vezes ao dia, durante 8 dias não se verificou alterações na farmacocinética de uma dose única de 500 µg de digoxina (8,21).

A digoxina é um substrato da P-gp, todavia os resultados deste estudo não podem ser extrapolados para outros substratos deste transportador devido a este estudo ter sido realizado numa amostra muito pequena (8,21).

✓ Ginkgo + Donepezilo

Um estudo realizado em indivíduos portadores da doença de Alzheimer os quais já tomavam 5 mg donepezilo durante pelo menos 20 semanas, foi adicionado a toma concomitantemente de 90 mg de extrato de ginkgo diariamente durante 30 dias (1,8).

Com este estudo verificou-se que não houve alterações na farmacocinética do donepezilo e a função cognitiva parece não ter-se alterado, apesar de o ginkgo apresentar como indicação o tratamento e prevenção de demências (1,8). Contudo, este estudo pode ter tido um tempo de duração relativamente curto, para verificar melhorias na função cognitiva dos utilizadores. Futuramente, estudos com duração superior devem ser efetuados e a avaliação da função cognitiva ser novamente verificada com o intuito de constatar se ocorre uma ação sinérgica na melhoria da função cognitiva e aumento da sobrevida destes doentes.

✓ Ginkgo + Efavirenz

Um caso reportado num indivíduo portador do VIH o qual tomava já durante 10 anos o efavirenz, sempre com uma boa adesão à terapêutica. O doente revelou que administrou extrato de ginkgo, não sido reportada qual a preparação utilizada, durante alguns meses. Verificou-se que houve um decréscimo das concentrações plasmáticas do efavirenz colocando em causa o controlo da doença (4).

O CYP3A4 e o CYP2B6 são as principais isoenzimas responsáveis pelo metabolismo do efavirenz, podendo neste caso o ginkgo ter induzido alguma destas enzimas e consequentemente ter-se verificado a diminuição dos níveis plasmáticos do efavirenz. Contudo, o mecanismo concreto deve ser elucidado em futuros estudos (4,40).

✓ Ginkgo + Fexofenadina

Um estudo clínico que decorreu durante 4 semanas, nas quais 13 indivíduos saudáveis tomaram diariamente 240 mg de extrato de ginkgo, contendo 29% de glicósidos flavonóides e 5% de lactonas terpénicas. Após essas 4 semanas uma dose única de 120 mg de fexofenadina foi administrada pelos intervenientes no estudo (8,21).

Verificou-se que a farmacocinética da fexofenadina não foi alterada significativamente. Tal como a digoxina, a fexofenadina é um substrato da P-gp e, constatou-

se que não existe modulação da atividade deste transportador tal como ocorreu no estudo com a digoxina. Concluindo, é pouco provável que ocorra alteração na farmacocinética de substratos da P-gp quando administrados concomitantemente com extratos de ginkgo (8,21).

✓ Ginkgo + Flurbiprofeno

Num estudo no qual 12 indivíduos saudáveis tomaram 120 mg de extrato de ginkgo, três vezes ao dia, de 12 em 12 horas, seguido de uma dose única de 100 mg de flurbiprofeno, os resultados mostraram que não existiu alterações na farmacocinética do flurbiprofeno. (8,21).

Este fármaco é substrato do CYP2C9 e pode-se sugerir que uma exposição curta a extrato de ginkgo não inibe esta enzima *in vivo*. Contudo, esta exposição a curto prazo não deve ser extrapolada para uma exposição mais prolongada (8,21).

✓ Ginkgo + Haloperidol

Num estudo clínico em 43 doentes esquizofrênicos, durante 12 semanas, os quais tomaram diariamente 360 mg de extrato de ginkgo e 250 µg/kg de haloperidol, verificou-se uma melhoria nos sinais positivos desta doença, tais como alucinações, desconfiança ou mania da perseguição (5,8).

Todavia, mais estudos necessitam de ser efetuados com o intuito da verificação destes resultados obtidos, tal como o mecanismo envolvido nesta melhoria dos sintomas dos indivíduos.

✓ Ginkgo + Ibuprofeno

Um caso reportado de uma hemorragia cerebral fatal num indivíduo de 71 anos, o qual administrou um suplemento de ginkgo durante 4 semanas antes de tomar 600 mg de ibuprofeno diariamente (8).

O ibuprofeno é um inibidor da agregação plaquetar pela sua atividade também na cicloxigenase-1, podendo esta associação ter diminuído a agregação plaquetar em níveis que causaram esta hemorragia (8).

As evidências obtidas são poucas, sendo necessário mais estudos para a verificação da possível inibição da agregação plaquetar pelo ginkgo e o seu efeito sinérgico com antiagregantes plaquetares.

✓ Ginkgo + Iodo radioativo (I-131)

Num estudo, 10 indivíduos, com carcinoma da tireoide diferenciado, tomaram durante 1 mês, 120 mg/dia de ginkgo biloba e I-131. Os resultados deste estudo demonstraram que o ginkgo apresenta uma possível proteção contra lesões oxidativas e genotóxicas associadas ao tratamento com I-131, sem afetar o efeito terapêutico deste fármaco. Os autores sugerem também mais estudos para confirmar estes resultados obtidos, mas utilizando amostras maiores (41).

✓ Ginkgo + Lopinavir + Ritonavir

Um estudo em 14 indivíduos, os quais tomaram durante duas semanas, duas vezes ao dia, 400/100 mg de lopinavir/ritonavir e depois duas semanas concomitantemente com 120 mg de extrato de ginkgo duas vezes ao dia, contendo 29,2% de glicosídeos flavonóides e 5,1% de lactonas terpênicas, os resultados mostraram não existir alterações na farmacocinética do lopinavir e do ritonavir. (8,19).

Todavia, os autores do estudo sugerem que sem o ritonavir, os níveis do lopinavir podiam ter diminuído, devido a uma possível indução do CYP3A4 pelo ginkgo, o qual é responsável pelo metabolismo do lopinavir. Por outro lado o ritonavir é um inibidor do CYP3A4 e os autores sugerem que atenua os efeitos do ginkgo no CYP3A4.(8,19).

✓ Ginkgo + Metformina

Num estudo realizado durante 90 dias em 10 indivíduos, diagnosticados com diabetes tipo 2, os quais tomaram 120 mg de EGb 761 diariamente, concomitantemente com metformina em diferentes doses, os resultados demonstraram não existir alterações na farmacocinética da metformina (21).

Este fármaco é um substrato do transportador monoamina da membrana plasmática, o qual está localizado nos enterócitos, sendo responsável pelo “uptake” da metformina para a corrente sanguínea. Devido aos resultados obtidos, os autores sugerem, que o ginkgo não altera a absorção mediada por este transportador (21).

Sendo a metformina um catião orgânico hidrofílico, o qual não apresenta metabolismo significativo nos humanos, é um bom composto para ser utilizado na avaliação da modulação de transportadores catiónicos orgânicos em geral. Neste caso é possível concluir que não existe alteração na atividade destes transportadores pela ação do ginkgo (21).

✓ Ginkgo + Midazolam

Num estudo efetuado em 12 indivíduos, durante 28 dias, os quais tomaram 60 mg de ginkgo, contendo 24 % de glicósidos flavonóides e 6 % de lactonas terpénicas, quatro vezes ao dia e em que antes e depois da toma do extrato de ginkgo, foram administradas, pelos mesmos, doses únicas de 8 mg de midazolam e foi avaliada a alteração na farmacocinética do mesmo (8,19).

Em dois outros estudos semelhantes onde alteraram apenas o modo de administração para uma dose única de 240 mg de comprimidos EGb 761, por dia, ou de 120 mg duas vezes ao dia, durante 8 dias. Foram utilizados 18 indivíduos saudáveis os quais tomaram 2 mg de midazolam antes e após os 8 dias para verificação se existia qualquer alteração na farmacocinética do midazolam (19,38).

Nestes 3 estudos não se verificaram alterações na farmacocinética do midazolam e sendo este substrato do CYP3A4, não houve alterações na actividade desta enzima (8,19,38).

Todavia, outros 3 estudos diferem destes já analisados pois existe alterações na farmacocinética do midazolam.

Em um estudo realizado em 15 indivíduos saudáveis, os quais administraram 8 mg de midazolam antes e após os 28 dias em que decorreu a administração, duas vezes ao dia, de 120 mg de extrato de ginkgo, contendo 29,2% de glicósidos flavonóides e 5,1% de lactonas terpénicas, os resultados mostraram uma redução moderada do AUC do midazolam, que pode ser explicada por uma possível indução da atividade do CYP3A4, o qual é o responsável pelo metabolismo do midazolam (19).

Um estudo clínico que decorreu durante 4 semanas, nas quais 13 indivíduos saudáveis tomaram diariamente 240 mg de extrato de ginkgo, contendo 29,2% de glicósidos flavonóides e 5,1% de lactonas terpénicas e após essas 4 semanas uma dose única de 8 mg de midazolam foi administrada pelos intervenientes no estudo. Neste estudo verificou-se que houve uma redução em cerca de 30% do AUC e da concentração plasmática máxima do midazolam. Os autores sugerem que existe uma indução do CYP3A4 pelo ginkgo como razão provável para esta alteração na farmacocinética do midazolam (8,19).

No último estudo, utilizando o midazolam foi realizado em 10 indivíduos, durante 28 dias, os quais administraram comprimidos contendo 120 mg de EGb 761, três vezes ao dia. Antes e após os 28 dias em que decorreu o estudo tomaram também uma dose única de 8 mg de midazolam. Os resultados constataram um aumento do AUC em 25% e diminuição da clearance oral em 26%, sugerindo uma inibição do CYP3A4 (1,8).

Os resultados dos vários estudos são contraditórios verificando-se tanto alterações da farmacocinética do midazolam (aumento e diminuição das concentrações plasmáticas) como

não existir qualquer alteração da mesma. É pouco comum que existam estudos com resultados contraditórios e a razão para este facto pode ser a utilização de metodologias diferentes, por exemplo diferentes tempos de recolha de sangue aos voluntários. Atendendo a estes factos, é aconselhável prudência na utilização de extracto de ginkgo com substratos do CYP3A4 e mais estudos para uma verificação concreta do efeito do mesmo nesta enzima.

✓ Ginkgo + Nifedipina

Em um estudo realizado em 22 indivíduos, os quais tomaram 120 mg de ginkgo diariamente durante 18 dias, antes de uma dose única de 10 mg de nifedipina *per os*, os resultados mostraram que os níveis de nifedipina aumentaram em 50%, sugerindo-se neste caso uma inibição do CYP3A4, o qual é responsável pela metabolização da nifedipina (8).

Num estudo utilizando uma amostra pequena de 8 indivíduos, foram administrados pelos mesmos uma dose única de 240 mg de ginkgo e uma dose única de 10 mg de nifedipina oral. Os resultados mostraram não haver uma alteração na farmacocinética da nifedipina. Neste estudo o tempo de exposição ao ginkgo é pouco, para que ocorra uma alteração na atividade do CYP3A4 e, por isso não é um estudo do qual se possa tirar muitas ilações (8,21).

Atendendo aos resultados obtidos, parece não existir alterações na farmacocinética e consequentemente na atividade do CYP3A4 devido à exposição ao ginkgo, mas esta associação deve ser efetuada com precaução.

✓ Ginkgo + Omeprazol

Em dois estudos semelhantes onde alteraram apenas o modo de administração para uma dose única de 240 mg de comprimidos EGb 761, por dia, ou de 120 mg duas vezes ao dia, durante 8 dias, foram utilizados 18 indivíduos saudáveis os quais administraram 20 mg de omeprazol antes e após os 8 dias para verificação se existia qualquer alteração na farmacocinética do omeprazol. O CYP2C19 é o metabolizador do omeprazol e de acordo com os resultados obtidos nestes estudos não existe alterações na actividade desta enzima (19,38).

Em outro estudo realizado durante 12 dias em 18 indivíduos, os quais administraram, duas vezes ao dia, 70 mg de extrato de ginkgo, contendo 16,04 mg de glicósidos flavonóides e 4,77 mg de lactonas terpénicas e no dia 12 administraram 40 mg de omeprazol e foram recolhidas várias amostras de sangue. Os resultados mostraram uma diminuição do AUC do omeprazol tal como do seu metabolito, sugerindo-se uma indução da atividade do seu metabolizador o CYP2C19 (4,19).

Mais estudos necessitam de ser efetuados para a verificação concreta do efeito da exposição do ginkgo, na atividade do CYP2C19.

✓ Ginkgo + Raltegravir

Num estudo, no qual 18 indivíduos, portadores do VIH, tomaram 120 mg de ginkgo biloba, duas vezes ao dia, durante 15 dias e neste último dia tomaram uma dose única de 400 mg de raltegravir. Os resultados demonstraram um aumento da C_{max} e do AUC do raltegravir. Este fato é sugerido pelos autores dever-se a uma inibição da P-gp, do qual o raltegravir é substrato. Como conclusão os autores sugerem que apesar destes resultados é segura esta associação (42).

✓ Ginkgo + Risperidona

Um caso reportado de priapismo (um dos efeitos secundários da risperidona), que durou 4 horas, num indivíduo de 26 anos, o qual já tomava há 3 anos, 3 mg de risperidona diariamente, após duas semanas de ter iniciado a toma de 160 mg de ginkgo. Ambos deixaram de ser tomados e posteriormente a risperidona foi iniciada sem haver outro caso de priapismo há pelo menos 6 meses. A risperidona tal como o ginkgo apresentam propriedades vasodilatadoras, podendo neste caso ter ocorrido um efeito aditivo neste efeito adverso. Esta interação necessita de mais estudos para ser devidamente comprovada, tal como o mecanismo do mesmo (4,8).

✓ Ginkgo + Talinolol

Um estudo durante 14 dias, em 10 indivíduos saudáveis, os quais administraram 360 mg diárias de extrato de ginkgo, sendo tomada uma dose única no fim e início do estudo de 100 mg de talinolol, verificou-se um aumento da concentração máxima plasmática do talinolol tal como do AUC. Os autores concluíram que a utilização repetida de doses supratrapêuticas de ginkgo pode inibir modestamente a P-gp, da qual o talinolol é substrato (21).

✓ Ginkgo + Ticlopidina

Num estudo efetuado em 8 indivíduos, durante 3 dias, os quais administraram 40 mg de ginkgo, três vezes ao dia e uma dose única de 250 mg de ticlopidina no quarto dia verificou-se que não houve alterações na farmacocinética da mesma (8,21).

Todavia, os resultados obtidos são limitados devido às baixas doses de ginkgo utilizados e o pouco tempo de exposição ao mesmo (21). Mais estudos devem ser efetuados para a avaliação do possível efeito sinérgico do ginkgo com a ticlopidina na sua atividade antiagregante plaquetar.

✓ Ginkgo + Tolbutamida

Em dois estudos semelhantes onde alteraram apenas a posologia da administração, para uma toma única de 240 mg de comprimidos EGb 761 ou de 120 mg duas vezes ao dia, durante 8 dias, foram utilizados 18 indivíduos saudáveis os quais administraram 125 mg de tolbutamida antes e após os 8 dias para verificação se existia qualquer alteração na farmacocinética da tolbutamida. O CYP2C9 é o metabolizador da tolbutamida e de acordo com os resultados obtidos nestes estudos não existem alterações na atividade desta enzima (8,19,38).

Em outro estudo utilizando a tolbutamida, realizado em 10 indivíduos, durante 28 dias, os quais tomavam comprimidos contendo 120 mg de EGb 761, três vezes ao dia. Antes e após os 28 dias em que decorreu o estudo tomaram uma dose única de 125 mg de tolbutamida. Os resultados constataram uma diminuição ligeira do AUC em 16%, mas não na atividade de diminuição dos níveis de glucose sanguíneo. Neste caso foi sugerido uma indução do CYP2C9, mas pensa-se que será pouco provável uma interação clinicamente significativa com outros substratos do CYP2C9 (8,19).

✓ Ginkgo + Trazodona

Um caso reportado em um indivíduo de 80 anos portador da doença de Alzheimer, o qual entrou em coma após ter tomado uma dose pequena de trazodona concomitantemente com ginkgo. Esta interação necessita de posterior confirmação e de verificação do mecanismo envolvido nesta situação, necessitando-se assim de mais estudos (4).

✓ Ginkgo + Varfarina

Em um estudo realizado durante 4 semanas em 21 indivíduos estabilizados com varfarina, os quais administraram 100 mg diárias de ginkgo, verificou-se que não houve alterações no INR em comparação com o placebo (8).

Num outro estudo efetuado durante 7 dias, em 12 indivíduos, os quais administraram 80 mg, três vezes ao dia, de EGb 761 não havendo, tal como o estudo anterior, alterações do INR (8,19,21).

A varfarina é principalmente metabolizada pelo CYP2C9 e de acordo com os resultados verificados é pouco provável que exista uma alteração da atividade desta enzima. Clinicamente é improvável que ocorra qualquer interação entre a varfarina e extratos de ginkgo biloba (8,19,21).

✓ Ginkgo + Voriconazol

Num estudo efetuado em 12 indivíduos chineses, que decorreu durante 12 dias, os quais administraram, duas vezes ao dia, 120 mg de cápsulas de ginkgo, contendo 24% de glicósidos flavonóides e 6% de lactonas terpénicas, e no dia 12 tomaram um dose única de 200 mg de voriconazol, verificou-se que não ocorreram alterações na farmacocinética do voriconazol. Sendo este um substrato do CYP2C19, os autores concluíram que a possibilidade de interação entre o ginkgo e substratos desta enzima é pouco provável que ocorra (5,19,21).

Considerações finais

Atendendo aos resultados obtidos nos diversos estudos clínicos analisados é possível concluir que não existem alterações na modulação da atividade dos CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 e do CYP2E1 por ação do ginkgo. É assim pouco provável que os substratos destas enzimas tenham alterações na sua farmacocinética e, conseqüentemente no efeito terapêutico esperado pelos mesmos.

Todavia, os resultados contraditórios encontrados, nos estudos com os diversos substratos do CYP3A4, leva a concluir que a utilização de extrato de ginkgo com substratos desta enzima seja feita com precaução. Por outro lado, também devem ser efetuados mais estudos com o intuito de verificar concretamente o efeito de extratos de ginkgo com substratos do CYP3A4, atendendo ao facto de ser a enzima responsável pela metabolização da maioria dos fármacos utilizados.

De acordo com os resultados obtidos com os substratos do CYP2C19 verificou-se que apenas em um estudo com o omeprazol houve uma diminuição dos níveis do mesmo o qual foi sugerido ser devido a uma indução do CYP2C19. Contudo, noutro estudo com o omeprazol e com dois outros substratos do mesmo (diazepam e voriconazol), não se constatarem alterações na farmacocinética dos mesmos e conseqüentemente alteração da atividade do CYP2C19. Os resultados obtidos sugerem que sejam efetuados outros estudos para avaliação desta possibilidade de alteração na modulação do CYP2C19 pelo ginkgo.

Nos estudos utilizando substratos da P-gp verificou-se que alteração na sua atividade é pouco provável. Contudo, no estudo utilizando o talinolol verificou-se que doses

supraterapêuticas de ginkgo, podem inibir a P-gp e, conseqüentemente aumentar as concentrações plasmáticas dos seus substratos.

Em dois casos descritos nos quais foram associados antiagregantes plaquetares ou com essa capacidade (aspirina e ibuprofeno) com o ginkgo, verificou-se que houve um aumento do tempo de hemorragia o qual podia ser associada a uma possível atividade antiagregante plaquetar do ginkgo. Num estudo associando o ginkgo com o cilostazol verificou-se também um aumento do tempo de hemorragia sendo necessário que exista precaução na utilização concomitante de ginkgo com fármacos com propriedades antiagregantes plaquetares.

Concluindo, a associação de ginkgo com fármacos que sejam substrato do CYP3A4, do CYP2C19 e fármacos com atividade antiagregante plaquetar deve ser feita com precaução.

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



Figura 3.5. Ginseng (*Panax ginseng*)

O ginseng é um arbusto perene, pertencente à família das Araliáceas, utilizado há mais de 2000 anos na Ásia Oriental, principalmente na China, onde segundo a sua medicina tradicional, tonificaria a energia vital, o *Qi*, traduzindo-se numa melhoria da saúde das pessoas, um aumento da sua longevidade e como afrodisíaco

(1,9,11,16).

Originário do nordeste da China, Coreia do Norte e leste da Rússia, a parte utilizada são as raízes, as quais devem ter pelo menos 4 anos. As raízes aparecem à venda sob a forma de ginseng vermelho (a raiz é submetida a vapor de água antes de seca) ou ginseng branco (raiz é seca sem ser submetida previamente ao vapor de água) (1,9,11,16).

O ginseng está indicado para usar em casos de fadiga, debilidade e exaustão ou durante a convalescença para aumentar a capacidade de trabalho e concentração (9,11,16,43).

Componentes químicos e bioativos do Ginseng

Os principais componentes ativos do ginseng são saponósidos triterpênicos tetracíclicos poli-hidroxiados: os ginsenosídeos (2 a 3%), os quais parecem ser os responsáveis pela interação com os fármacos (1,5,9,11,16).

São conhecidos pelo menos 30 ginsenosídeos os quais apresentam uma considerável variabilidade estrutural entre eles. Eles diferem uns dos outros pelo número, tipo e local de ligação do açúcar. Os dois maiores subtipos de ginsenosídeos (protopanaxadiol e

protopanaxatriol) são classificados de acordo com o arranjo e a quantidade de resíduos de açúcar (arabinose, glucose, ramnose e xilose) presentes no esqueleto esteróide (1,5,9,11,16,20).

No *Panax ginseng*, dos pelo menos 30 ginsenosídeos conhecidos, 14 são neutros. Destes, 7 derivam do protopanaxadiol (ginsenosídeos Ra₁, Ra₂, Rb₁, Rb₂, Rb₃, Rc e Rd), 6 derivam do protopanaxatriol (ginsenosídeos Re, Rf, Rg₁, Rg₂, Rh₁ e 20 gluco-Rf) e o último ginsenosídeo neutro deriva do oleanano (ginsenosídeo Ro). Destes ginsenosídeos os que se encontram em maiores quantidades são os Rb₁, Rb₂ e o Rg₁ e para cada um deles foram demonstrados terem efeitos farmacológicos diferentes (5,9,11,16,19).

Outros compostos como os fitoesteróis, péptidos, hidrocarbonetos, glúcidos, vitaminas do grupo B, álcoois sesquiterpénicos, óleo essencial (0,05%), poliinas e minerais estão presentes em menores quantidades (5,9,11,16).

Farmacologia e atividade biológica

As acções farmacológicas do *Panax ginseng* são atribuídas principalmente aos ginsenosídeos (43). Com o uso contínuo de extratos do *Panax ginseng* verificou-se uma melhor utilização intracelular de oxigénio, estimulação do fator do crescimento nervoso, uma influência positiva do metabolismo de diferentes neurotransmissores (dopamina e serotonina) tal como nas hormonas (adrenalina e insulina) e inibição do fator de activação plaquetar em ensaios clínicos (43).

Farmacocinética

Os resultados obtidos em estudos clínicos verificaram que não existe uma alteração na modulação da expressão/atividade do CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4. Por outro lado verificou-se uma ligeira inibição do CYP2D6, que se apresenta estatisticamente relevante, mas não parece ter significado clínico relevante (1,4,8,21). O efeito de extrato do *Panax ginseng* no transportador transmembranar P-gp a nível clínico verificou que parece não existir alterações na modulação da atividade/expressão deste transportador (44).

O efeito do *Panax ginseng* no CYP2C9 ainda não é concreto atendendo aos resultados obtidos com substratos do mesmo, tal como a varfarina.

Interação entre produtos a base de ginseng e medicamentos

- ✓ Ginseng + Antidiabéticos orais

Em um estudo efectuado durante 12 semanas, em 19 indivíduos diabético tipo 2, com os valores de glicemia controlados, administraram 2 g de *Panax ginseng*, três vezes ao dia, 40 minutos antes das refeições. Os antidiabéticos orais eram diferentes entre os indivíduos, sendo tomados diferentes classes de antidiabéticos orais, designadamente sulfonilureias, metformina, acarbose e rosiglitazona. Verificou-se que os valores de hemoglobina glicada não se alteraram mas existiu uma ligeira diminuição dos níveis plasmáticos de glucose quando efectuado o teste de tolerância à glucose oral, no qual ingeriram 75 g de glucose (8).

Através daqueles resultados é possível concluir que o *Panax ginseng* parece ter um efeito hipoglicemiante mas, neste estudo, não parece ter significado clínico pois foram utilizados indivíduos com valores de glicemia controlados (8). Mais estudos necessitam de ser efectuados para a verificação de uma ação sinérgica com antidiabéticos orais.

✓ Ginseng + Cafeína

Um estudo que decorreu durante 28 dias, em 12 indivíduos saudáveis, os quais administraram 500 mg três vezes ao dia, contendo 5% de ginsenosídeos, e antes e após os 28 dias dessa administração, tomaram 100 mg de cafeína e os resultados mostraram que não existe alterações na farmacocinética da cafeína e, sendo este um substrato do CYP1A2, é possível afirmar que não existe modulação da expressão/atividade desta enzima (1,8,19).

✓ Ginseng + Clorzoxazona

Um estudo que decorreu durante 28 dias, em 12 indivíduos saudáveis, os quais administraram 500 mg três vezes ao dia, contendo 5% de ginsenosídeos, e antes e após os 28 dias dessa administração, tomaram 500 mg de clorzoxazona, os resultados mostraram que não existe alterações na farmacocinética da clorzoxazona e, sendo este um substrato do CYP2E1, é possível afirmar que não existe modulação da expressão/atividade desta enzima (1,8,19).

✓ Ginseng + Debrisoquina

Um estudo em 12 indivíduos saudáveis, os quais administraram 500 mg três vezes ao dia, contendo 5% de ginsenosídeos, que decorreu durante 28 dias, sendo que antes e após os 28 dias dessa administração, tomaram 5 mg de debrisoquina, os resultados mostraram que não existe alterações na farmacocinética da debrisoquina e, sendo este um substrato do CYP2E1, é possível afirmar que não existe modulação da expressão/atividade desta enzima (1,18,21).

✓ Ginseng + Fenelzina

Dois casos descritos no mesmo indivíduo de 64 anos que apresentava uma depressão e que tomava diariamente 60 mg de fenelzina como tratamento, quando administrou ginseng (preparação e dose não descritos), apresentou dor de cabeça, insónia e tremores. Estes sintomas pararam quando deixou de tomar o ginseng. Três anos mais tarde o mesmo involuntariamente tomou extrato de ginseng e observaram-se os mesmos sintomas (4,5,8).

Desde a década de 80 que tem vindo a ser referido este facto, contudo, e até agora, não foram efetuados mais estudos para verificar esta situação. Deste modo, mais estudos clínicos devem ser efetuados para a verificação deste facto e o possível mecanismo associado (4,5,8).

✓ Ginseng + Fexofenadina

Em um estudo efetuado durante 28 dias, em 12 indivíduos saudáveis, os quais administraram 500 mg de ginseng, contendo 5% de ginsenosídeos, sendo que antes e no último dos 28, administraram 120 mg de fexofenadina, os resultados mostraram que não houve alterações na farmacocinética da fexofenadina. (44).

Este fármaco é um dos substratos da P-gp verificando-se assim, que o ginseng não apresenta alterações na modulação da expressão/atividade deste transportador (44). Atendendo a este facto é pouco provável, que exista qualquer interação do ginseng com fármacos que sejam substrato da P-gp.

✓ Ginseng + Imatinib

Um caso referenciado de um indivíduo de 26 anos com leucemia mielóide crónica em que apresentou hepatotoxicidade associada à ingestão concomitante de ginseng com imatinib. Posteriormente, foram descontinuados os dois e mais tarde iniciou-se de novo o imatinib, não se verificando o aumento das enzimas hepáticas associadas à hepatotoxicidade. O mecanismo de interação não é conhecido sendo necessários mais estudos para identificação do mesmo. Atendendo ao que se verificou esta associação é totalmente desaconselhada (4).

✓ Ginseng + Midazolam

Num estudo que decorreu durante 28 dias, em 12 indivíduos saudáveis, os quais administraram 500 mg três vezes ao dia de *Panax ginseng*, contendo 5% de ginsenosídeos, e antes e após os 28 dias dessa administração, tomaram 8 mg de midazolam, os resultados obtidos mostraram que não houve alterações na farmacocinética do midazolam e consequentemente parece não existir alteração na modulação da atividade/expressão do seu metabolizador, o CYP3A4 (1,8,19).

Num outro estudo mais recente, que decorreu durante 28 dias, em 12 indivíduos saudáveis, os quais administraram 500 mg três vezes ao dia de *Panax ginseng*, contendo 5% de ginsenosídeos, e antes e após os 28 dias dessa administração, tomaram 8 mg de midazolam, verificou-se que houve uma redução dos níveis plasmáticos do midazolam, ao contrário do primeiro estudo (44).

Sendo o midazolam um substrato do CYP3A4 parece haver uma indução da atividade do CYP3A4 no fígado e no trato gastrointestinal (44).

A discrepância nestes resultados tem a ver com o modo de verificação da atividade do CYP3A4. No primeiro estudo foi analisado o ratio do 1-hidroimidazolam (metabolito do midazolam) e no segundo estudo a área sob a curva (AUC) – concentração sanguínea versus tempo. Estas duas formas de verificar a atividade das enzimas responsáveis pela metabolização não apresentaram resultados consistentes em outros estudos (44).

Concluindo, o modo de análise da atividade do CYP3A4, leva a que estudos muito semelhantes tenham resultados contraditórios e, atendendo a este facto deve haver uma homologação de utilização de apenas uma das formas, de modo a todos os estudos poderem ser consistentes na forma de apresentação de resultados e de comparação entre os diversos estudos efetuados.

✓ Ginseng + Nifedipina

Um ensaio clínico conduzido em 22 indivíduos saudáveis avaliou a possível interação do uso concomitante de um medicamento à base de ginseng e nifedipina (antagonista dos canais de cálcio). Durante 18 dias, os indivíduos administraram 200 mg/dia de um produto à base de ginseng e uma dose única de nifedipina (10 mg) (1,45).

Os resultados mostraram um aumento das concentrações plasmáticas da nifedipina após 30 minutos mas não existem dados de tempos posteriores. Consequentemente verificou-se um aumento dos efeitos adversos da nifedipina, designadamente cefaleias ou edema dos tornozelos (1,45).

A nifedipina é um dos substratos do CYP3A4 e, como neste estudo verificou-se um aumento das concentrações plasmáticas logo nos primeiros 30 minutos após ingestão, é possível afirmar que existe a possibilidade de uma inibição do CYP3A4 presente nos enterócitos. Estes resultados são contraditórios atendendo ao verificado em diversos estudos utilizando outros substratos do CYP3A4 (ex: midazolam), mas parece ser o mecanismo mais credível nesta situação.

✓ Ginseng + Tamoxifeno

Em um estudo efetuado em Shanghai em mulheres com cancro da mama, verificou-se que as que tomaram diariamente cerca de 1,3 g de ginseng, durante pelo menos 4 meses por ano antes do diagnóstico de cancro da mama apresentavam maior taxa de sobrevivência além de 5 anos e maior tempo livre de doença em comparação com mulheres que nunca tomaram ginseng. Contudo, estudos com o intuito de verificar o aumento de sobrevivência e de tempo livre de doença em mulheres após tratamento e que administraram ginseng ainda não foi efetuado. Este estudo seria interessante efetuar no intuito de verificar se esse aumento verificado também ocorreria nesta situação (8).

Todavia, extrato de ginseng está classificado como contendo atividade estrogénica o que pode estimular o crescimento do tumor no cancro da mama podendo-se supor que a administração concomitante com o tamoxifeno levaria a uma ação antagónica (8).

✓ Ginseng + Varfarina

Num estudo em 12 indivíduos saudáveis tomaram durante 14 dias, 1 g de extrato de *Panax ginseng* duas vezes ao dia. Nos dias 15,16 e 17 tomaram 5 mg de varfarina. Verificou-se uma diminuição ligeira dos níveis de INR, devido à diminuição modesta dos níveis plasmáticos de varfarina (8,19).

Em um segundo estudo efetuado em 12 indivíduos saudáveis que administraram durante duas semanas, 1 g de extrato de ginseng, contendo 0,5 g de *Panax ginseng*, três vezes ao dia, e no sétimo dia tomaram uma dose única de 25 mg de varfarina, os resultados mostraram não existir qualquer alteração na farmacocinética nem farmacodinâmica da varfarina (8).

Os resultados obtidos nos dois estudos são divergentes e, atendendo a este facto, é recomendável a monitorização dos valores de INR quando esta associação for efetuada, tal como a monitorização da atividade de outros substratos do CYP2C9.

Considerações finais

Nos estudos efetuados constatou-se que o *Panax ginseng* não apresenta qualquer modulação da atividade/expressão dos CYP1A2, CYP2E1 e da P-gp.

Por outro lado verificou-se uma ligeira inibição do CYP2D6, que se apresenta estatisticamente relevante, mas não parece ter significado clínico relevante. Este facto não se verificou no estudo com o dextrometorfano não existindo qualquer alteração na farmacocinética do mesmo nem alteração da atividade/expressão do CYP2D6.

Os resultados obtidos nos dois estudos efetuados utilizando um substrato do CYP2C9 (varfarina) são divergentes e, atendendo a este facto, é recomendável que a utilização concomitante com fármacos que sejam substrato desta enzima seja feita com precaução. Atendendo ao exposto mais estudos devem ser efetuados para uma verificação concreta da influência do *Panax ginseng* no CYP2C9.

Resultados contraditórios foram encontrados nos estudos contendo substratos do CYP3A4 (midazolam e nifedipina), verificando-se, tanto nenhuma influência na atividade/expressão desta enzima, como uma inibição da mesma. Nesta situação mais estudos devem ser efetuados para uma verificação concreta da influência do *Panax ginseng* no CYP3A4.

Hipericão (*Hypericum perforatum* L.)



Figura 3.6. Hipericão
(*Hypericum perforatum*)

O hipericão pertence à família das Gutíferáceas (Hipericáceas) estando presente em toda a Europa, com a exceção da Islândia, Norte de África e Ásia. São utilizadas as sumidades floridas secas, inteiras ou fragmentadas, colhidas durante a floração e devendo conter no mínimo 0,08% de hipericina (9,11,16).

O hipericão ou erva de São João é assim conhecido devido à tradicional floração, da sua flor amarela, e colheita no dia 24 de Junho, o dia de nascimento de São João Baptista (20).

Os óleos obtidos das sumidades floridas eram utilizados externamente como anti-inflamatório e antimicrobiano no tratamento de feridas e queimaduras. Atualmente é utilizado, sistemicamente, no tratamento sintomático da depressão ligeira a moderada depois de eliminada qualquer patologia grave (9,11,16,46).

Componentes químicos e bioativos do Hipericão

Os principais constituintes presentes no hipericão são: (9,11,16)

- Derivados da floroglucina onde está incluída a hiperforina (2,0 a 4,5%) e a ad-hiperforina (0,2 a 0,9%);
- Naftodiantronas (total entre 0,05 a 0,3%) como a hipericina, pseudo-hipericina, ciclopseudo-hipericina, isso-hipericina e emodina-antrona. Estes são responsáveis pela cor vermelha dos extractos oleosos do hipericão;

- Derivados dos flavonóides, principalmente hiperósido (0,7 a 1,1%) e rutina. Em menor quantidade apresentam-se os derivados flavonóides quercitrina e biapigeninas;
- Procianidinas, ou seja, dímeros, trímeros, tetrâmeros e outros polímeros da epicatequina e da catequina;
- Óleo essencial (0,06 a 0,35%), constituído por monoterpenos e sesquiterpenos;
- Por fim, derivados de xantonas.

Farmacologia e atividade biológica

São diversas as ações terapêuticas associadas ao hipericão, entre elas estão a sua atividade anti-inflamatória e antibacteriana, atividade anticancerígena, antiviral e antirretroviral e por fim a mais relevante, a sua ação antidepressiva (9,11,16).

Atividade antidepressiva

Os derivados da florogucina (hiperforina e ad-hiperforina) e as hipericinas são os principais componentes responsáveis pela sua atividade antidepressiva mas os derivados da xantona, procianinas e derivados dos flavonóides também apresentam alguma influência nesta sua atividade (11,16).

O mecanismo de ação proposto para a atividade antidepressiva do hipericão ainda não está totalmente esclarecido. Foram propostos, primeiramente, a inibição da recaptção da serotonina e do GABA pela hipericina. Posteriormente, sugeriu-se uma redução da recaptção da serotonina e da noradrenalina, por um extrato da planta, e inibição da catecol-*O*-metiltransferase (COMT), uma das enzimas que degrada as catecolaminas, por ação de frações alcoólicas de hipericão (11,16).

Um derivado da floroglucina, a hiperforina, foi considerada como sendo o componente mais importante do hipericão nesta sua atividade antidepressiva. Este facto deve-se à sua possível capacidade de inibir a recaptção de aminas biogénicas, aumento da concentração de Na⁺ intracelular, inibição da recaptção da serotonina, dopamina, noradrenalina e ainda do GABA e do L-glutamato. Para a ad-hiperforina, foi sugerida um mecanismo de acção semelhante ao proposto para a hiperforina (11,16).

Mais recentemente concluiu-se que os flavonóides totais do hipericão diminuem a atividade da MAO, enzima responsável pela degradação das catecolaminas, apresentando assim um importante efeito antidepressivo (11,16).

Atendendo aos factos apresentados ao longo dos vários anos, pode-se concluir que o efeito antidepressivo, deve-se não só a um componente em si, mas sim ao efeito conjunto dos componentes do hipericão.

Atividade anti-inflamatória e antibacteriana

Esta sua atividade está associada ao óleo essencial, aos flavonóides, à hiperforina e à ad-hiperforina apresentando estes, uma ação antioxidante, inibidora da ciclooxigenase 1 e contra microorganismos Gram positivos (11,16).

Atividade anticancerígena

In vitro, tem-se verificado uma elevada atividade antitumoral da hiperforina, não mostrando qualquer efeito tóxico sobre as células normais, apresentando assim elevada especificidade para as células tumorais. O mecanismo proposto está associado à inibição da proteína cinase C, proteína envolvida no crescimento e apoptose das células tumorais (11,16,47).

Atividade antiviral e antirretroviral

Esta sua atividade está associada às hipericinas, propondo-se que estas inibem a fusão viral, do vírus responsável pela SIDA e outros vírus encapsulados como o herpes simplex tipo 1 e 2, por um mecanismo de fotoativação ao se formarem “singletos” de oxidação. Esta atividade verificou-se em ensaios clínicos em doentes com SIDA (11,16).

Farmacocinética

O hipericão está implicado num grande número de interações com fármacos devido ao seu efeito sobre as isoenzimas do CYP450, nomeadamente a sua indução.

Tem sido demonstrado que o hipericão *in vivo* induz a atividade do CYP3A4, que é a enzima que é responsável pelo metabolismo da grande maioria dos fármacos utilizados (4,8). Estudos utilizando substratos do CYP3A4, mas que foram administrados por diferentes vias, neste caso, por via oral e via endovenosa, mostraram que a indução desta enzima é menor quando administrados por via endovenosa e conseqüentemente menor é a metabolização dos fármacos, do que quando administrado por via oral, o que nos indica que o hipericão apresenta uma ação primária sobre as enzimas presentes a nível intestinal do que a nível hepático (1).

O hipericão além do seu efeito indutor da atividade do CYP3A4 apresenta também esse efeito no CYP2C8, CYP2C19 e no CYP2E1 (4,8,19).

Por outro lado, o hipericão não interfere com a atividade de outras isoenzimas do CYP450, nomeadamente o CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 (4,8,19).

O hipericão também é responsável pela indução da atividade P-gp, principalmente a P-gp intestinal, sendo a hiperforina o principal constituinte responsável por este efeito (4,8).

A indução das diferentes isoenzimas do CYP450 e do P-gp é feito pela hiperforina por via de ativação do PXR (4). Por outro lado foi constatado que a indução do CYP3A4 e da P-gp necessita de um tempo de administração do hipericão superior a 3 dias (1).

O hipericão interage com fármacos que têm a capacidade de inibir o re-uptake da serotonina, que está presente ao nível das fendas sinápticas, devido a apresentar essa mesma capacidade podendo induzir, este tipo de associação, o síndrome serotoninérgico, o qual é caracterizado por discreto tremor e diarreia, alterações do estado mental, hiperatividade autonómica, hipertermia, e contrações clónicas. Assim neste caso pode-se falar de uma interação farmacodinâmica quando os fármacos com esta capacidade, tais como os inibidores seletivos da serotonina, são administrados concomitantemente com o hipericão (4,8).

Interação entre produtos a base de hipericão e medicamentos

✓ Hipericão + Ácido micofenólico

Num estudo realizado durante 14 dias, nos quais 10 transplantados renais tomaram diariamente 600 mg de hipericão, concomitantemente com o ácido micofenólico, verificou-se que não houve alterações na sua farmacocinética. O ácido micofenólico é metabolizado pela UDP-glucoronil-transferase e atendendo a este estudo o hipericão não tem influência na atividade/expressão desta enzima (1,48).

✓ Hipericão + Alprazolam

Em um estudo realizado em 12 indivíduos saudáveis, no qual tomaram, durante 16 dias, 300 mg de hipericão, contendo 0,12 a 0,3% de hipericina, com uma dose única de 2 mg de alprazolam no dia 14 constatou-se uma diminuição para metade do AUC do alprazolam e a clearance aumentou para o dobro (8).

Num segundo estudo no qual 7 indivíduos administraram 300 mg de hipericão, contendo 0,3% de hipericina, durante 3 dias e nesse dia último dia tomaram uma dose única de 1 ou 2 mg de alprazolam, verificando-se que a farmacocinética do alprazolam não sofreu qualquer alteração. Este facto deve-se sobretudo ao pouco tempo de exposição dos indivíduos ao hipericão, confirmando-se o já supracitado da necessidade de um tempo superior a 3 dias de exposição para que ocorra indução de enzimas do CYP450 (1,4,8).

No terceiro e último estudo efetuado, durante 10 dias foi administrado por 16 indivíduos, 120 mg de hipericão, contendo 0,5 mg de hipericina e 1,76 mg de hiperforina, duas vezes ao dia, e uma dose única de 1 mg de alprazolam tomada no último dia da toma do hipericão. A dose baixa de hiperforina utilizada demonstrou, que não existe alterações da farmacocinética do alprazolam e, que a esta dose não ocorrem alterações clínicas relevantes (8).

O alprazolam é um dos substratos do CYP3A4, o qual é sobejamente conhecido por ser induzido pelo hipericão, o qual foi verificado no primeiro estudo e não nos anteriores pelas razões já enunciadas. Esta indução leva a uma diminuição da biodisponibilidade do alprazolam e conseqüente uma diminuição da sua atividade terapêutica, tendo implicações clínicas relevantes.

✓ Hipericão + Amitriptilina

Uma utilização concomitante, por 12 indivíduos com depressão, de 75 mg de amitriptilina, duas vezes ao dia, e 900 mg de extrato de hipericão durante pelo menos 14 dias, levou a uma diminuição do AUC da amitriptilina em 22% e do seu metabolito ativo a nortriptilina em cerca de 41% (4,8).

Os fármacos antidepressivos são maioritariamente metabolizados pelo CYP2D6, tal como a amitriptilina, mas apresentando em menores proporções uma metabolização por ação do CYP3A4, o que pode neste caso ser o responsável pela diminuição das suas concentrações plasmáticas. Por outro lado, a indução da P-gp também pode ser o responsável por esta alteração na biodisponibilidade da amitriptilina tal como do seu metabolito ativo (4,8). Este tipo de associação deve ser efetuada com precaução apesar de não parecer haver alterações clínicas nesta utilização concomitante.

✓ Hipericão + Anestésicos

De acordo com um caso descrito em que uma mulher de 21 anos, que durante 3 meses tomava, três vezes ao dia, 1 g de hipericão, foi verificado um prolongamento do tempo de anestesia. O mecanismo para este facto ainda não é conhecido, mas a sociedade americana de anesthesiologistas recomenda que a suplementação com qualquer tipo de planta termine pelo menos duas semanas antes de cirurgias (4,8).

✓ Hipericão + Bupropion

Num caso descrito em uma mulher de 58 anos, a qual tomava 300 mg de hipericão diariamente já durante vários anos, apresentou distonia facial aguda afetando o lado direito da face, pescoço e braço depois de iniciar a toma de 150 mg de bupropion 4 vezes ao dia (4,8).

Um outro caso descrito, apresentou desenvolvimento de mania por um indivíduo o qual associou o uso de bupropion e extrato de hipericão (4,8).

Estes dois casos estão em linha de conta com o mecanismo associado ao bupropion e ao hipericão, designadamente na sua capacidade em inibir a recaptção da serotonina a nível das sinapses. Este efeito aditivo pode levar à síndrome serotoninérgica, a qual pode ser caracterizada por mania ou contrações clónicas o que ocorreu nestes dois casos descritos (4,8).

✓ Hipericão + Buspirona

Num caso de uma mulher de 27 anos que tomava diariamente 30 mg de buspirona durante um mês iniciou a toma de comprimidos de hipericão (dose não especificada), três vezes ao dia. Após 2 meses apresentou sintomas característicos da síndrome serotoninérgica, a qual está associada ao efeito aditivo na inibição da recaptção da serotonina, por ação da buspirona e do hipericão (8).

✓ Hipericão + Cafeína

Diversos estudos realizados com diferentes dosagens dos constituintes do hipericão e, com diferentes tempos de administração mostraram que não existe alterações na farmacocinética da cafeína, em qualquer um dos estudos. Sendo a cafeína substrato do CYP1A2 é possível afirmar que, a indução desta enzima pelo hipericão é improvável. Assim sendo, esta associação é clinicamente pouco relevante e a associação com outros substratos do CYP1A2 também é pouco provável que ocorra alterações na sua farmacocinética (1,4,8,19).

✓ Hipericão + Carbamazepina

Num estudo utilizando 8 indivíduos saudáveis que tomavam 200 mg de carbamazepina por dia aumentando até 400 mg durante 20 dias e que depois tomaram 300 mg de hipericão três vezes ao dia, contendo 0,3% de hipericina durante mais 14 dias, constatou-se que a AUC de uma dose única de 400 mg de carbamazepina foi reduzida em 29% (8).

A carbamazepina é um fármaco que induz a sua metabolização por induzir o CYP3A4 e ser substrato desta enzima. Neste caso é sugerido que a indução do CYP3A4 pelo hipericão

é menor quando ocorre autoindução por parte dos fármacos em relação às diferentes isoenzimas do CYP450 (8).

✓ Hipericão + Ciclosporina

Vários casos descritos demonstraram uma diminuição dos níveis da ciclosporina em vários indivíduos sujeitos a diferentes transplantes. Os autores dos casos reportados revelaram que a média de diminuição dos níveis de ciclosporina foi cerca de 49%, e que os níveis do mesmo aumentaram após terem deixado de tomar o hipericão (8).

Dois estudos foram efetuados para determinar a veracidade destes resultados contendo diferentes concentrações dos constituintes do hipericão.

No primeiro estudo efetuado em 10 indivíduos sujeitos a transplante renal, tomaram durante 14 dias 300 mg de hipericão, contendo 0,1 mg de hiperforina, 0,45 mg de hipericina e 15,6 mg de flavonóides, três vezes ao dia. As alterações na farmacocinética da ciclosporina foram inicialmente verificadas após 3 dias de consumo do hipericão sendo necessário aumentar a dose administrada de ciclosporina em todos os indivíduos do estudo (8).

No segundo estudo, 10 indivíduos sujeitos a transplante renal tomaram extrato de hipericão com doses baixas (0,1 mg) e altas (7 mg) de hiperforina e mantendo-se a dose (0,45 mg) de hipericina, para avaliar a extensão na alteração da farmacocinética da ciclosporina (8,19).

Constatou-se que a redução da AUC da ciclosporina foi 45% superior quando administrada a dose alta de hiperforina comparativamente à dose baixa da mesma. Este facto deve-se a uma indução do CYP3A4, que é a enzima responsável pelo metabolismo da ciclosporina, verificando-se que quanto maior a dose de hiperforina maior é essa mesma indução (8,19). Nestes casos em que é necessária uma concentração constante de fármaco para evitar episódios de rejeição deve-se enfatizar a não administração concomitante com extratos de hipericão.

✓ Hipericão + Clorzoxazona

Um estudo realizado durante 28 dias nos quais 12 indivíduos tomaram 300 mg de hipericão, três vezes ao dia, contendo 12,2 mg de hiperforina diária, e 500 mg de clorzoxazona antes e após a suplementação com o hipericão, verificaram-se alterações na farmacocinética da clorzoxazona, nomeadamente, um aumento de mais do dobro da sua clearance (8,19).

A clorzoxazona é um substrato do CYP2E1 sendo sugerido que existe uma indução desta enzima como explicação para este facto, o qual está em linha de conta com o já supracitado (8,19). Atendendo a este facto, a utilização concomitante de substratos do CYP2E1 e o hipericão deve ser feita com precaução devido às possibilidades de perda de eficácia ou de aumento do risco de toxicidade no caso dos pró-fármacos.

✓ Hipericão + Clozapina

Um caso descrito de um indivíduo esquizofrénico, o qual se apresentava estabilizado com o fármaco, clozapina, apresentou sintomas associados à sua patologia. Este facto deveu-se a uma diminuição das concentrações plasmáticas da clozapina, após o início da administração do extrato de hipericão (dose e posologia não descritos). Os autores deste caso descrito sugerem uma indução do CYP3A4 e do CYP1A2 pelo hipericão, os quais são responsáveis pela metabolização da clozapina. Como conclusão é possível afirmar que esta associação é desaconselhável devido aos efeitos nefastos associados (49).

✓ Hipericão + Contraceptivos orais

Estudos e vários casos reportados de mulheres que, apesar de estarem a tomar contraceptivos orais, ficaram grávidas após terem iniciado a toma de hipericão. Este facto deve-se à indução do CYP3A4 pelo hipericão aumentando o metabolismo dos contraceptivos orais, e conseqüentemente ocorre a diminuição dos seus níveis plasmáticos e do seu efeito contraceptivo. Esta associação deve ser totalmente desaconselhada, tal como com as pílulas do dia seguinte, pelo risco de ocorrer uma gravidez indesejada (1,4,8,19).

✓ Hipericão + Debrisoquina

Num estudo realizado em 18 indivíduos, que decorreu durante 14 dias, sendo administrado pelos mesmos 300 mg de hipericão, contendo 3% de hiperforina, três vezes ao dia e antes e no último dia de suplementação com o hipericão foi administrado pelos voluntários 5 mg de debrisoquina para verificação do efeito na sua farmacocinética (19).

Em um outro estudo realizado durante 28 dias, 12 indivíduos tomaram 300 mg de hipericão, contendo 0,3% de hipericina, três vezes ao dia e uma dose única antes e após a suplementação com o hipericão, de 5 mg de debrisoquina (19).

Nos dois estudos não se verificaram quaisquer alterações na farmacocinética da debrisoquina (19). Sendo este um dos substratos do CYP2D6 é possível sugerir que é pouco

provável que ocorram alterações nas concentrações plasmáticas dos substratos desta enzima, não tendo implicações clínicas relevantes este tipo de associação.

✓ Hipericão + Dextrometorfano

Vários estudos têm utilizado este fármaco no intuito de avaliar a influência do hipericão na isoenzima do CYP450, o CYP2D6 (8,19).

Num estudo realizado em 7 indivíduos, os quais tomaram 300 mg de hipericão, contendo 0,3% de hipericina, três vezes ao dia, durante 4 dias e no início e fim da suplementação tomaram uma dose única de 30 mg de dextrometorfano (4,8,19).

Em dois outros estudos semelhantes que decorreram durante 14 dias, nos quais 12 ou 16 indivíduos tomaram 300 mg de hipericão, contendo entre 0,3 a 0,12% de hipericina e antes e no fim da suplementação uma dose única de 30 mg de dextrometorfano (4,8,19).

Por fim, em dois outros dois estudos que variaram apenas no tempo de administração (2 ou 14 dias) do hipericão, nos quais 12 indivíduos tomaram 900 mg de hipericão diariamente, contendo 0,9 mg de hipericina, e no início e final da suplementação tomaram uma dose única de 30 mg de dextrometorfano (4,8,19).

Em todos os estudos efetuados, verificou-se que não houve alterações na farmacocinética do dextrometorfano e, conseqüentemente na atividade/expressão do CYP2D6. Tal como verificado com a debrisoquina, não se verificaram também alterações nas concentrações deste substrato do CYP2D6, podendo-se afirmar que o hipericão é pouco provável que interaja com substratos desta enzima de forma clinicamente relevante (4,8,19).

✓ Hipericão + Digoxina

Vários estudos foram realizados, com o intuito de verificar a acção do hipericão neste fármaco, que apresenta uma janela terapêutica estreita e que qualquer variação na sua concentração apresenta alterações clínicas significativas.

Um estudo foi efetuado em 8 indivíduos, os quais tomaram 300 mg de hipericão, três vezes ao dia, durante 14 dias e após o último dia de suplementação tomaram 500 µg de digoxina (8).

Em um outro estudo, 13 indivíduos tomaram durante 5 dias digoxina até os seus valores se estabilizarem. Posteriormente tomaram, durante 10 dias, 300 mg de hipericão, três vezes ao dia (4,8,19).

Num outro estudo realizado em 18 indivíduos saudáveis, os quais tomaram 300 mg de hipericão, três vezes ao dia, perfazendo 24 mg de hiperforina diárias, durante 14 dias. Posteriormente no último dia tomaram uma dose única de 250 µg de digoxina (8,19).

Em todos estes estudos verificaram-se alterações na farmacocinética da digoxina, nomeadamente uma diminuição do AUC entre 18 a 37% (8,19).

Em outro estudo em 93 indivíduos os quais tomaram durante 7 dias digoxina e posteriormente, durante 14 dias, extrato de hipericão contendo diferente concentração de hiperforina (21 e 10 mg) verificou-se o já supracitado, existindo uma diminuição das concentrações plasmáticas da digoxina com as duas concentrações de hiperforina utilizadas. Todavia, verificou-se que existe uma diminuição menos significativa quando a dose de hiperforina é menor (8).

Por fim, num último estudo efetuado em 28 indivíduos, os quais tomaram 750 µg de digoxina, durante 2 dias antes da suplementação com o hipericão, e de 250 µg de digoxina durante todo o tempo do estudo concomitantemente com uma dose baixa de hiperforina (3,5 mg diárias), os resultados mostraram não existirem alterações na farmacocinética da digoxina, o qual pode ser explicado pela baixa dose de hiperforina utilizada, que seria insuficiente para induzir um aumento da atividade/expressão da P-gp (8).

A P-gp é responsável pelo efluxo de fármacos para o intestino e, conseqüentemente um aumento da sua atividade, leva uma diminuição da absorção dos substratos deste transportador o que o que parece possível acontecer com a digoxina (1,8,19).

✓ Hipericão + Efedrina + Fenilefrina

Um caso de uma mulher de 23 anos que tomava há 6 meses hipericão, durante uma cirurgia apresentou hipotensão severa (60/20 mmHg). Para aumentar a pressão arterial procederam à administração de efedrina e fenilefrina levando a um pequeno aumento da pressão arterial (70/40 mmHg). Os autores deste caso sugeriram que o hipericão induziu a dessensibilização dos recetores adrenérgicos, levando assim a uma diminuição da resposta vasoconstritora associada a estes fármacos (4,8).

✓ Hipericão + Eletriptano

Um caso de um indivíduo que estava a fazer um tratamento com fluoxetina há mais de um ano e extrato de hipericão a um mês, apresentou sinais de síndrome serotoninérgica quando iniciou a toma de 40 mg de eletriptano três dias antes para uma enxaqueca recorrente. Previamente o uso de fluoxetina e eletriptano concomitantemente não apresentou efeitos

adversos. O eletriptano é um agonista dos recetores da serotonina e como tal existe um aumento dos níveis deste neurotransmissor na fenda sináptica. O hipericão tal como a fluoxetina inibe a recaptção da serotonina e este facto conjuntamente com o mecanismo do eletriptano é possível que ocorra um aumento dos níveis de serotonina, levando aos sintomas que o doente apresentou (8).

✓ Hipericão + Espleronona

No resumo das características deste fármaco no reino unido a Pfizer recomenda a não utilização concomitante com extrato de hipericão. Este facto está relacionado com uma redução de 30% do AUC da espleronona verificado pelos fabricantes. Sendo este fármaco um substrato do CYP3A4 e tendo já sido comprovado que o hipericão induz a atividade/expressão desta enzima é expectável esta alteração na farmacocinética da espleronona (8).

✓ Hipericão + “Estatinas”

Em um estudo 16 indivíduos tomaram 300 mg de hipericão, três vezes ao dia, durante 14 dias. No último dia 8 indivíduos tomaram 10 mg de sinvastatina e os outros 8 indivíduos, 20 mg de pravastatina. Os resultados mostraram não haver alterações na farmacocinética da pravastatina mas por outro lado houve uma redução da AUC da sinvastatina e do seu metabolito activo (1,8,19).

A pravastatina não é metabolizada pelas isoenzimas do CYP450 nem substrato da P-gp o que nos indica o porquê de não existir alterações na farmacocinética deste fármaco. Por outro lado a sinvastatina é substrato do CYP3A4 e, como o hipericão apresenta uma atividade indutora sobre esta enzima, explica o facto de um aumento do seu metabolito ativo e, consequentemente da sua atividade terapêutica mas também um aumento dos risco de efeitos adversos (1,4,8,19).

Em um estudo realizado durante 28 dias em 16 indivíduos saudáveis, os quais tomavam 10 a 40 mg de atorvastatina a algum tempo, começaram a tomar concomitante com 300 mg de hipericão, duas vezes ao dia. Os resultados deste estudo demonstraram um aumento dos níveis de colesterol total mas não determinaram os níveis plasmáticos deste fármaco. A atorvastatina é metabolizada pelo CYP3A4, o qual é induzido pelo hipericão e, neste caso levaria a uma diminuição da sua concentração plasmática e, consequentemente menor a quantidade de fármaco para atuar a nível dos hepatócitos. Por outro lado o seu transporte para o interior dos hepatócitos é mediado pelo OATP1B1 (possível inibição), o qual pode também

explicar a redução da atividade da atorvastatina, pois os níveis plasmáticos deste não foram verificados. Assim sendo mais estudos são necessários, para se verificar concretamente o mecanismo que está associado a esta perda de atividade da atorvastatina (8,50).

Em um caso de uma mulher que apresentava valores de colesterol total, tal como os de LDL e de triglicéridos controlados com a toma de 10 mg de rosuvastatina, iniciou a toma de cápsulas contendo 300 mg de hipericão bem como 80 mg de alecrim e 40 mg de espirulina. Após 4 meses de administração concomitante os valores aumentaram significativamente o que foi sugerido pelos autores dever-se ao hipericão (51).

A rosuvastatina é metabolizada apenas em cerca de 10% pelos CYP2C9 e CYP2C19 sendo este o facto sugerido pelos autores para os resultados obtidos. Neste caso descrito existem outros extractos utilizados, os quais até podem influenciar o metabolismo e/ou transporte para o interior dos hepatócitos. Atendendo a estes factos, mais estudos são necessários para a avaliação concreta da influência do hipericão na farmacocinética da rosuvastatina (51).

✓ Hipericão + Fenprocoumon

Em um estudo realizado durante 11 dias, nos quais 10 indivíduos tomaram 900 mg de hipericão e uma dose única de 12 mg de fenprocoumon no final da suplementação, verificou-se uma ligeira diminuição do AUC deste fármaco. Por outro lado, um caso descrito também demonstrou uma redução da atividade anticoagulante, quando efectuada esta associação. O fenprocoumon é um fármaco quimicamente semelhante com a varfarina verificando-se uma interação semelhante com a que ocorre com a varfarina, nomeadamente na indução do CYP3A4 e da possível indução do CYP2C9 (8).

✓ Hipericão + Fexofenadina

Num estudo durante 14 dias, 12 indivíduos tomaram 300 mg de hipericão, três vezes ao dia, concomitantemente com uma dose única de 60 mg de fexofenadina no fim da suplementação. Neste estudo verificou-se uma diminuição ligeira das concentrações plasmáticas da fexofenadina (8).

Em outro estudo efectuada com 12 indivíduos constatou-se que uma dose única de 900 mg de hipericão quando administrado concomitantemente com uma dose única de fexofenadina aumentou as suas concentrações plasmáticas e a AUC (8).

Todavia, em um estudo no qual durante 12 dias os indivíduos tomaram um extracto de hipericão, verificaram um aumento da clearance de uma dose única de 60 mg de fexofenadina

no último dia de tratamento. Em outro estudo realizado durante 10 dias, durante os quais foram tomados 300 mg de hipericão, três vezes ao dia, por 30 indivíduos e, uma dose única de 60 mg de fexofenadina no último dia de suplementação. Neste estudo constatou-se também um aumento da clearance da fexofenadina (8).

Os resultados obtidos são divergentes e no caso da fexofenadina serão necessários mais estudos para comprovar o real efeito do hipericão na farmacocinética da fexofenadina. Sendo esta um substrato da P-gp era previsível que se obtivessem resultados similares aos obtidos com a digoxina. Contudo, mais estudos serão necessários para saber exatamente as implicações clínicas desta associação.

✓ Hipericão + Finasterida

Em um estudo efectuado em 12 indivíduos, os quais tomaram, duas vezes ao dia, 300 mg de hipericão, contendo 4% de hiperforina durante 14 dias e, antes e após este tempo de suplementação tomaram, uma dose única de 5 mg de finasterida (5,52).

Verificou-se uma diminuição das concentrações plasmáticas da finasterida devido à indução do CYP3A4, a enzima responsável pelo metabolismo da finasterida (5,52).

✓ Hipericão + Gliclazida

Um estudo efectuado em 21 indivíduos, durante 15 dias, os quais tomaram 3 vezes ao dia, 300 mg de hipericão e no décimo quinto dia foi administrado uma dose única de 80 mg de gliclazida e meia hora depois 75 g de glucose. Os resultados mostraram uma diminuição do AUC bem como um aumento da clearance da gliclazida. A gliclazida é metabolizada pelo CYP2C9 e os autores sugerem que ocorra uma indução desta enzima como mecanismo para os resultados obtidos, o que não está em linha de conta com outros resultados obtidos (1,8,19).

✓ Hipericão + Ibuprofeno

Num estudo realizado durante 21 dias, em 8 indivíduos, os quais tomaram três vezes ao dia, 300 mg de extracto de hipericão, contendo no mínimo 4% de hiperforina e provavelmente 0,3% de hipericina, e no último dia de suplementação uma dose única de 400 mg de ibuprofeno, os resultados demonstraram não existirem alterações na farmacocinética do ibuprofeno, o qual é metabolizado pelo CYP2C8 e pelo CYP2C9, tal como a gliclazida, mas neste caso não existem alterações na atividade/expressão desta enzima (8,53).

✓ Hipericão + Imatinib

Em dois estudos semelhantes foram administrados, três vezes ao dia, 300 mg de extracto de hipericão, durante 14 dias, a 10 e 12 indivíduos, sendo tomada antes e após a suplementação, uma dose única de 400 mg de imatinib (8,19).

O que se constatou é que houve alterações na farmacocinética do imatinib, designadamente diminuição das concentrações plasmáticas, da AUC e aumento da clearance. Este facto é justificado pela indução do CYP3A4, o qual é o responsável pelo metabolismo do imatinib. (1,8,19).

✓ Hipericão + Indinavir

Num estudo realizado em 8 indivíduos, durante 14 dias, os quais tomaram, três vezes ao dia, 300 mg de hipericão, contendo 0,3% de hipericina, e uma dose única de 800 mg de indinavir antes e após a suplementação com o hipericão, os resultados demonstraram uma diminuição da AUC do indinavir o qual é explicado pela indução do CYP3A4 (8).

✓ Hipericão + Inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS)

Efeitos aditivos quando utilizados ISRS (fluoxetina, paroxetina e sertralina) concomitantemente com o hipericão, foram verificados em diversos casos, pela apresentação de sintomas da síndrome serotoninérgica pelos indivíduos. Este facto deve-se a uma inibição da recaptção da serotonina, associada ao hipericão, o qual quando administrado concomitantemente com estes fármacos, leva a um aumento dos níveis deste neurotransmissor a nível das sinapses, o que levará aos sintomas associados à síndrome serotoninérgica (4,8,19).

✓ Hipericão + Irinotecano

Num estudo em 5 doentes com cancro, os quais tomaram, três vezes ao dia, 300 mg de hipericão, durante 18 dias, e uma dose de 350 mg/m² de irinotecano era administrada a cada 3 semanas. Constatou-se que houve uma diminuição das concentrações do seu metabolito ativo, o SN-38, colocando em causa a terapêutica e os resultados desejados. Esta situação é novamente explicada por uma indução do CYP3A4 o qual é responsável pela metabolização do SN-38. Esta associação deve ser evitada, devido ao risco de colocar-se em causa os resultados clínicos desejados nestas situações (1,4,8).

✓ Hipericão + Ivabradina

Em um estudo efectuado durante 14 dias, nos quais 12 indivíduos tomaram 300 mg de hipericão, três vezes ao dia, e 10 mg de ivabradina, antes e no dia 16 após suplementação, constatou-se uma diminuição das concentrações de ivabradina e do AUC. Este facto deve-se ao aumento da metabolização da ivabradina induzida pelo aumento da atividade/expressão do CYP3A4, levando a alterações farmacocinéticas significativas e que pode colocar em causa a sua atividade terapêutica na insuficiência cardíaca (8,19).

✓ Hipericão + Loperamida

Um caso em que uma mulher tomava extracto de valeriana e também hipericão (doses não especificadas) há 6 meses, apresentou um estado de delírio agudo, quando administrou 2 mg de loperamida para a diarreia. Contudo o mecanismo desta interação não é conhecido, sendo necessários mais estudos para confirmar esta interação (4,8).

✓ Hipericão + Mefenitoína

Num estudo realizado durante 14 dias em 12 indivíduos (6 metabolizadores rápidos e 6 metabolizadores lentos do CYP2C19), os quais tomaram, três vezes ao dia, 300 mg de hipericão, contendo 0,3% de hipericina e 4% de hiperforina, e uma dose única de 100 mg de mefenitoína no décimo quinto dia, verificou-se que ocorreu um aumento da clearance nos indivíduos metabolizadores rápidos mas não houve efeitos significativos na clearance dos metabolizadores lentos. Os autores deste estudo concluíram que parece existir uma indução do CYP2C19, atendendo aos resultados obtidos (1,8,19).

✓ Hipericão + Metadona

Em um estudo em 4 indivíduos os quais tomaram 900 mg de hipericão diariamente, durante 14 a 47 dias verificou-se uma diminuição das concentrações plasmáticas da metadona entre 19 a 60%. Este facto é sugerido pelos autores dever-se ao aumento da atividade/expressão do CYP3A4 e/ou da P-gp, sendo o CYP3A4 responsável pelo metabolismo da metadona e a P-gp pelo efluxo para o intestino da metadona, levando a uma diminuição das concentrações plasmáticas deste (1,4,8).

✓ Hipericão + Midazolam

Existem diversos estudos com o midazolam como substrato, verificando-se em todos eles uma redução significativa dos níveis plasmáticos e aumento da clearance do midazolam. Sendo este fármaco um substrato do CYP3A4 é possível afirmar que ocorre uma indução

desta enzima e conseqüentemente um aumento do seu metabolismo. Por outro lado constatou-se também que a baixas doses de hiperforina e se a suplementação ocorrer durante menos de 4 dias não existem alterações na farmacocinética do midazolam, o qual é explicado pela não indução do CYP3A4 (1,4,8,19).

✓ Hipericão + Nefazodona

Um indivíduo apresentou sintomas da síndrome serotoninérgica quando administrou concomitantemente extracto de hipericão com nefazodona. Este fármaco apresenta um mecanismo de ação que inibe a recaptção da serotonina, tal como também acontece com o hipericão. Este é um tipo de interação farmacodinâmica tal como acontece com os inibidores selectivos da recaptção da serotonina, havendo um efeito aditivo nesta ação (4).

✓ Hipericão + Nevirapina

Os níveis de nevirapina estavam diminuídos em 5 indivíduos que tomaram concomitantemente hipericão. Estes resultados confirmam o conselho do comité de segurança para os medicamentos, os quais alertavam a perda de supressão do VIH, quando é administrado hipericão, devido à sua capacidade de induzir o CYP3A4. Este é responsável pelo metabolismo deste fármaco e de outros inibidores não-nucleósídeos da transcriptase reversa, colocando em causa a terapêutica instituída. Este tipo de associação é totalmente desaconselhada (1,4,8).

✓ Hipericão + Nifedipina

Em um estudo realizado durante 14 dias, em 10 indivíduos, os quais tomaram 900 mg de hipericão, contendo 0,3% de hipericina e 5% de hiperforina, constatou-se a diminuição das concentrações plasmáticas máximas e do AUC de uma dose única de 10 mg de nifedipina. Por outro lado, as concentrações do seu metabolito ativo, a dehidronifedipina, aumentaram. A nifedipina é metabolizada pelo CYP3A4 convertendo-a no seu metabolito ativo, o qual já não é metabolizado por esta enzima. Assim sendo, esta indução do CYP3A4 leva a um aumento dos efeitos terapêuticos da nifedipina devido ao aumento da conversão no seu metabolito ativo, mas por outro lado também ocorre um aumento do risco dos seus efeitos adversos (1,4,8).

✓ Hipericão + Omeprazol

Num estudo efectuado em 12 indivíduos (6 metabolizadores rápidos e 6 metabolizadores lentos do CYP2C19), durante 14 dias, nos quais tomaram, três vezes ao dia, 300 mg de hipericão, contendo 0,3% de hipericina e 4% de hiperforina, e no dia 15 tomaram uma dose única de 20 mg de omeprazol, constatou-se que houve uma diminuição significativa das concentrações plasmáticas de omeprazol. Este facto é sugerido segundo os autores dever-se sobretudo à indução do hipericão sobre o CYP2C19 o qual é o principal responsável pelo metabolismo do Omeprazol (1,4,8,19).

✓ Hipericão + Oxidodona

Num estudo realizado durante 15 dias, nos quais 12 indivíduos tomaram 300 mg de hipericão, três vezes ao dia, e uma dose única de 15 mg de oxidodona no dia 14, verificou-se uma grande redução dos níveis plasmáticos da oxidodona bem como do efeito analgésico pretendido. Este facto, segundo os autores deve-se a uma indução do CYP3A4 a qual é responsável pelo metabolismo da oxidodona (54).

✓ Hipericão + Prednisona

Em um estudo realizado durante 28 dias, nos quais 8 indivíduos tomaram, três vezes ao dia, 300 mg de hipericão, contendo 0,3% de hipericina e 4% de hiperforina, e 20 mg de prednisona antes e após a suplementação, constatou-se que a farmacocinética da prednisona e do seu metabolito a prednisolona não sofreu qualquer alteração. O hipericão não parece induzir o metabolismo da prednisona e do seu metabolito, mas deve ser sempre utilizado com precaução (4,8).

✓ Hipericão + Quazepam

Num estudo realizado durante 14 dias, nos quais 13 indivíduos tomaram, três vezes ao dia, 300 mg de hipericão, contendo 0,3% de hipericina, e no último dia uma dose única de 15 mg de quazepam, verificou-se uma redução modesta das concentrações plasmáticas deste fármaco bem como da AUC. Estes resultados obtidos sugerem uma indução do CYP3A4, o que já se verificou em diversos outros substratos deste. Tal como outros substratos do CYP3A4, deve ser evitada a utilização concomitante com o hipericão com o risco de existirem alterações no efeito terapêutico pretendido (4,8,19).

✓ Hipericão + Rosiglitazona

Em um estudo realizado em 27 indivíduos, sendo portadores de diferentes polimorfismos para o CYP2C8, os quais tomaram 900 mg de hipericão diariamente e uma dose única de 8 mg de rosiglitazona, constatou-se que houve alterações na farmacocinética deste fármaco em todos os indivíduos. Essas alterações incidiram numa diminuição do AUC e da clearance da rosiglitazona, devendo-se este facto à indução do CYP2C8 pelo hipericão. Os resultados demonstraram que a magnitude da indução pelo hipericão não é influenciada pelo genótipo do CYP2C8. O uso concomitante do hipericão com substratos do CYP2C8 deve ser utilizado com precaução (8,55).

✓ Hipericão + Tacrolimus

Diversos estudos efectuados com a associação do tacrolimus com extracto de hipericão demonstraram uma diminuição significativa das concentrações plasmáticas do tacrolimus bem como um aumento da sua clearance. Estes resultados parece deverem-se a uma indução do CYP3A4, responsável pelo metabolismo do tacrolimus, e da P-gp, responsável pela clearance do mesmo. Assim sendo, esta associação deve ser evitada com o intuito de não ocorrer uma diminuição da sua atividade na supressão do sistema imunitário (1,8,48).

✓ Hipericão + Talinolol

Em um estudo realizado durante 12 dias, em 9 indivíduos, os quais tomaram 900 mg de hipericão diariamente e uma dose única de 100 mg de talinolol, foi administrada por estes depois da suplementação, os resultados obtidos demonstraram uma diminuição da AUC e da biodisponibilidade do talinolol, o qual é explicado devido a uma indução da P-gp da qual o talinolol é substrato. Este facto leva a que ocorra uma diminuição da absorção do talinolol e menor a quantidade deste que atinge a corrente sanguínea (1,4,8).

✓ Hipericão + Teofilina

Resultados contraditórios foram encontrados utilizando esta associação, designadamente num estudo utilizando 12 indivíduos, no qual não houve alterações na farmacocinética da teofilina (8), mas por outro lado, houve um caso descrito de uma mulher que apresentou uma diminuição dos níveis plasmáticos deste fármaco. A teofilina é substrato do CYP1A2 e neste caso os resultados não nos indicam a influência do hipericão nesta enzima. Neste caso serão necessários mais estudos para verificar a real influência no CYP1A2 e concretamente na farmacocinética da teofilina (1,8).

✓ Hipericão + Tolbutamida

Três estudos com diferentes dosagens de hipericão e com durações diferentes apresentaram resultados iguais no que concerne à farmacocinética da tolbutamida. Constatou-se em todos eles que não houve alterações na farmacocinética da tolbutamida e consequentemente na sua atividade de diminuir os níveis plasmáticos de glucose. A tolbutamida é metabolizada pelo CYP2C9 e neste caso é possível afirmar que não existem alterações na atividade/expressão desta enzima por ação do hipericão (1,8,19).

✓ Hipericão + Varfarina

Em um estudo realizado em 12 indivíduos em que durante 14 dias tomaram, três vezes ao dia, 1g de hipericão, contendo 0,825 mg de hipericina e 12,5 mg de hiperforina, e uma dose única de 25 mg varfarina, verificou-se uma redução do AUC e um aumento da clearance. Por outro lado, a agência sueca de produtos médicos recebeu 7 casos de indivíduos que tomando varfarina e com valores estabilizados de INR tiveram uma diminuição significativa desses valores após terem tomado extracto de hipericão (8,19).

O mecanismo exato destes resultados parece dever-se a uma indução do CYP3A4 e possivelmente o CYP2C9. Contudo, como verificado com a tolbutamida, é pouco provável a indução do CYP2C9 pelo hipericão, não sendo um dos mecanismos mais prováveis neste caso. Mais estudos necessitam de ser efectuados, para verificação deste facto mas, entretanto esta associação não deve ser efectuada (1,8,19).

✓ Hipericão + Venlafaxina

A venlafaxina é um inibidor da recaptação da serotonina e também da noradrenalina, verificando-se num caso descrito a presença de sintomas da síndrome serotoninérgica por um indivíduo que administrou concomitantemente hipericão e este fármaco. Novamente, tal como acontece com os ISRS, existe um efeito aditivo nesta associação. Por este facto, a utilização concomitante com o hipericão deve ser evitada devido aos riscos associados (8).

✓ Hipericão + Verapamil

Num estudo efectuado em 8 indivíduos, os quais tomaram, três vezes ao dia, 300 mg de hipericão, contendo 3 a 6% de hiperforina, durante 14 dias, e antes e após esta suplementação tomaram 24 mg de verapamil por perfusão jejunal, verificou-se uma diminuição da concentração plasmática do verapamil devido à indução do CYP3A4 intestinal

e assim este fármaco é metabolizado antes de atingir a corrente sanguínea, o que demonstra os resultados obtidos (8,19).

✓ Hipericão + Voriconazol

Dezasseis indivíduos tomaram durante 15 dias, 300 mg de hipericão, três vezes ao dia, e uma dose única de 400 mg de voriconazol, antes e após a suplementação com o hipericão. Neste estudo verificou-se uma redução do AUC em 59% do voriconazol, o qual é explicado pela indução do CYP2C19, que é responsável pelo metabolismo do voriconazol. Este fato leva a que ocorra uma possível falha na terapêutica devido a uma diminuição acentuada nas concentrações plasmáticas, sendo de evitar este tipo de associação pelos utentes (1,8,19).

✓ Hipericão + Zolpidem

Num estudo 14 indivíduos tomaram, três vezes ao dia, 300 mg de hipericão, durante 14 dias, e antes e no último dia de suplementação uma dose única de 10 mg de zolpidem, registando-se os seus valores plasmáticos. Os resultados mostraram uma diminuição das concentrações plasmáticas do zolpidem, devido provavelmente a indução do CYP3A4, o qual metabolizará este fármaco (56).

Considerações finais

Atendendo aos resultados obtidos nos diversos estudos efectuados verificou-se que o hipericão apresenta um efeito indutor significativo sobre o CYP3A4. Sendo esta a enzima responsável pela metabolização da maioria dos fármacos utilizados, é necessário grande precaução na utilização concomitante de fármacos, que são substrato do CYP3A4 e o hipericão. Esta precaução deve-se ao facto que, um aumento do metabolismo leva a uma diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco e, conseqüentemente a uma diminuição da sua atividade terapêutica. Todavia, pode ocorrer um aumento da concentração do seu metabolito ativo, no caso de um pró-fármaco, induzindo um aumento da sua atividade terapêutica mas também do risco de efeitos adversos. Em quaisquer dos casos, a utilização concomitante de hipericão e substratos do CYP3A4, deve ser desaconselhada devido ao risco de alterações significativas na farmacocinética dos fármacos.

A indução do CYP2C8, do CYP2C19 e da P-gp foi também demonstrada com a utilização de diferentes substratos, sendo que nestes casos a administração concomitante com o hipericão seja efectuada com precaução, e em muitos casos totalmente desaconselhada. Esta

precaução baseia-se no risco associado à perda da atividade terapêutica dos fármacos ou do aumento do risco de efeitos adversos/toxicidade no caso dos pró-fármacos.

Por outro lado o efeito do hipericão sobre os CYP2E1 e CYP2C9 não parece ser tão concreta como a verificada com as isoenzimas do CYP450 supracitadas. Verificou-se para o CYP2C9 uma indução da sua atividade a quando dos estudos efectuados com a gliclazida, mas nos estudos com a tolbutamida e ibuprofeno não houve alterações na sua farmacocinética. Nesta situação são necessários mais estudos para verificar a concreta ação do hipericão sobre esta enzima. Por outro lado com o CYP2E1 verificou-se indução da sua atividade nos estudos com a clorzoxazona e também em alguns estudos com a teofilina. Contudo, constatou-se em outros estudos, que não ocorre qualquer alteração na farmacocinética da teofilina, o qual não vai de encontro com o verificado noutros estudos com o mesmo substrato. Atendendo ao verificado na influência do hipericão, nestas duas isoenzimas do CYP450, é possível afirmar que a associação destas com o hipericão deve ser monitorizada.

Considerando os resultados obtidos com os substratos do CYP1A2 e CYP2D6, é possível afirmar que não existem alterações clínicas relevantes, devido à manutenção dos níveis plasmáticos destes dentro do normal. Assim sendo, o hipericão parece não apresentar efeito sobre a atividade/expressão destas enzimas, podendo ser utilizado em segurança o hipericão com os substratos destas enzimas.

Todavia, interações farmacodinâmicas são associadas ao uso do hipericão, devido ao seu efeito aditivo na inibição da recaptção da serotonina, com fármacos como os ISRS, a venlafaxina, nefazodona, bupropion e buspirona. A administração concomitante do hipericão com estes fármacos pode provocar a síndrome serotoninérgica, sendo desaconselhado esta associação sem prévio conhecimento do seu médico.

Concluindo, diversos estudos demonstraram que o hipericão tem capacidade de induzir interações farmacocinéticas bem como farmacodinâmicas. Contudo, as implicações clínicas da administração concomitante do hipericão com fármacos dependem de uma diversidade de factores, tais como a duração do tratamento com o hipericão (tem de ser superior a 3 dias) ou a dose do hipericão. O potencial de interação do hipericão com medicamentos é alto, devendo ser desaconselhado aos utentes a sua toma concomitantemente com fármacos, sem prévio conhecimento do seu médico, farmacêutico ou outro profissional de saúde.

Valeriana (*Valeriana officinalis* L.)



Figura 3.7. Valeriana
(*Valeriana officinalis*)

“*De Materia Medica*” (78 D.C.), obra mais conhecida de Dioscórides, já referia a valeriana como contendo propriedades sedativas. Posteriormente, Galeno considerava-a útil no tratamento da “excitação nervosa da mulher” (11).

O aumento da ansiedade na população do Reino Unido provocada pelos bombardeamentos na Segunda Guerra Mundial levou, a uma crescente utilização da valeriana devido às suas propriedades calmantes (11).

A valeriana é uma planta originária da Ásia Setentrional e da Europa, exceptuando a zona mediterrânica, estando presente em ambientes húmidos como as florestas e margens dos rios. Pertence à Família das Valerianáceas, sendo utilizadas os órgãos subterrâneos inteiros (rizoma com raízes e estolhos) (9,11,16).

A valeriana tem como principais indicações o alívio temporário de perturbações nervosas ligeiras e na dificuldade em adormecer (11,16,57).

Raiz de valeriana contém na sua constituição o ácido γ -aminobutírico (GABA), apresentando assim propriedades sedativas, ansiolíticas e hipnóticas, sendo também utilizada para tratamento da insónia (19).

Componentes químicos e bioativos da Valeriana

Os principais constituintes ativos são: (9,11,16,19)

- Sesquiterpenos não voláteis derivados do ciclopentano e os ácidos acetovalerénico, valerénico e hidroxivalerénico (0,3 a 0,8%);
- Iridóides, os valepotriatos (0,5 a 2%), onde se incluem o valtrato (composto em maior quantidade), acevaltrato, di-hidrovaltrato, isovaltrato e isovaleroxi-hidroxi-di-hidrovaltrato;
- Óleo essencial (0,5 a 2%) contendo monoterpénos (acetato de bornilo, isovalerato de bornilo), ácido isovalérico e sesquiterpenos (β -cariofileno, valerenal e valeranona);
- Flavonóides derivados dos iridóides, alcalóides (0,01 a 0,05%), aminoácidos como a tirosina, glutamina, GABA e linhanos.

Farmacologia e atividade biológica

Os mecanismos de ação propostos para o efeito clínico do extracto de raiz de valeriana são diversos, entre eles, interações com o sistema GABA, agonismo com os receptores da adenosina A1 e ligação ao receptor 5-HT_{1A}. Verificou-se *in vitro* e em ensaios comparativos que os ácidos valerénicos (ácido hidroxivalerénico, valerénico e acetovalerénico) apresentam ação sedativa por poder haver inibição do catabolismo do GABA aumentado assim a sua concentração ao nível das fendas sinápticas (11,16,57).

Por outro lado, linhanas da valeriana apresentaram ação sobre os receptores 5-HT_{1A}, particularmente o (+)-1-hidroxi-pinorresinol tal como o ácido valerénico que apresenta um agonismo parcial do mesmo receptor (11,16).

Farmacocinética

Extractos de valeriana não afectam um grande número de isoenzimas do CYP450, tal como o CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e o CYP3A4. Por outro lado, a valeriana parece também não ter influência na atividade da P-gp, contudo estudos clínicos ainda não foram efectuados para determinar este facto (4,8,19).

Interação entre produtos à base de valeriana e medicamentos

✓ Valeriana + Alprazolam

Estudo em 12 indivíduos saudáveis, efectuado durante 14 dias, nos quais tomaram 1 g de extracto de raiz de valeriana, contendo 11 mg de ácido valerénico e que no dia 15 tomaram 2 mg de alprazolam, não se verificando alterações na farmacocinética do alprazolam. O alprazolam como substrato do CYP3A4 é possível extrapolar que não existe alteração na expressão/atividade do CYP3A4 (8,19).

✓ Valeriana + Cafeína

Num estudo, em 12 indivíduos saudáveis e não fumadores, tomaram 125 mg de um extracto de raiz de valeriana, três vezes ao dia, durante 28 dias e no dia 29 tomaram uma dose única de 100 mg de cafeína *per os* (8,19,58).

Os resultados obtidos mostraram que não existe qualquer alteração na farmacocinética da cafeína e, conseqüentemente, da enzima responsável pelo seu metabolismo, o CYP1A2. Atendendo ao resultado obtido é pouco provável que ocorram interações entre extractos de raiz de valeriana e substratos do CYP1A2 (8,19,58).

✓ Valeriana + Clorzoxazona

Num estudo, 12 indivíduos saudáveis, tomaram 125 mg de um extracto de raiz de valeriana, três vezes ao dia, durante 28 dias e no dia 29 tomaram uma dose única de 250 mg de clorzoxazona (8,19,58).

Os resultados obtidos mostraram que não existem alterações no metabolismo da clorzoxazona. Contudo a clorzoxazona apresenta um efeito sedativo e não é de colocar de parte a possibilidade de um efeito aditivo com a valeriana devendo esta associação ser efectuada com prudência (8,19,58).

A clorzoxazona é um substrato do CYP2E1 e atendendo aos resultados obtidos é pouco provável que ocorram alterações na modulação da expressão/atividade desta enzima. Por fim uma interação de extracto de valeriana com substratos do CYP2E1 é pouco provável que ocorra (8,19,58).

✓ Valeriana + Debrisoquina

Num estudo, 12 indivíduos saudáveis, tomaram 125 mg de um extracto de raiz de valeriana, três vezes ao dia, durante 28 dias e no dia 29 tomaram uma dose única de 5 mg de debrisoquina solução oral (19,58).

Os resultados mostraram que não existir alterações na farmacocinética da debrisoquina. A debrisoquina é um substrato do CYP2D6 e atendendo aos resultados obtidos é pouco provável que ocorram alterações na modulação da expressão/atividade desta enzima. Por fim uma interação de extracto de valeriana com substratos do CYP2D6 é pouco provável que ocorra (19,58).

✓ Valeriana + Dextrometorfano

Estudo em 12 indivíduos saudáveis, efectuado durante 14 dias, os quais tomaram 1 g de extracto de raiz de valeriana, contendo 11 mg de ácido valerénico e no dia 15 tomaram 30 mg de dextrometorfano, não se verificando alterações na farmacocinética do dextrometorfano. O dextrometorfano como substrato do CYP2D6 permite extrapolar que não existe alteração na expressão/atividade do CYP2D6 (8,19).

Tal como verificado com outro substrato do CYP2D6 (debrisoquina), constatou-se que não houve alterações na modulação da atividade/expressão desta enzima. Como conclusão é possível dizer que a possibilidade de interação entre extracto de valeriana e substratos do CYP2D6 é remota.

✓ Valeriana + Loperamida

Um caso em que uma mulher tomava extracto de valeriana e também hipericão (doses não especificadas) há 6 meses, apresentou um estado de delírio agudo, quando tomou uma dose única de 2 mg de loperamida para a diarreia. Contudo o mecanismo desta interação não é conhecido, sendo necessários mais estudos para confirmar esta interação (4,13).

✓ Valeriana + Lorazepam

Um caso reportado, de um indivíduo que administrou extracto de valeriana e passiflora concomitantemente com lorazepam, o qual era utilizado para o tratamento da ansiedade diagnosticada ao mesmo, apresentou tremores nas mãos, fadiga muscular e tonturas. Esta situação, segundo os autores, pode advir de um efeito aditivo ou sinérgico da benzodiazepina com a valeriana e a passiflora as quais podem induzir aumento da atividade inibitória das benzodiazepinas na ligação aos receptores GABA (4,59).

✓ Valeriana + Midazolam

Num estudo, em 12 indivíduos saudáveis, tomaram 125 mg de um extracto de raiz de valeriana, três vezes ao dia, durante 28 dias e no dia 29 tomaram uma dose única de 8 mg de midazolam (8,19,58).

Os resultados obtidos verificaram não existir alterações no metabolismo do midazolam. O midazolam é um substrato do CYP3A4 e atendendo aos resultados obtidos é pouco provável que ocorram alterações na modulação da expressão/atividade desta enzima. Por fim, e atendendo aos resultados obtidos anteriormente com o alprazolam, a possibilidade de uma interação entre um extracto de valeriana com substratos do CYP3A4 é pouco provável que ocorra (8,19,58).

Considerações finais

Constatando os resultados obtidos nos estudos analisados é possível concluir que o extracto de raiz de valeriana muito provavelmente pouco afectará a atividade/expressão de enzimas do CYP450. Contudo, estudos utilizando substratos do CYP2C9 (ex: varfarina), ou da P-gp (ex: fexofenadina) não foram ainda efectuados. Futuramente seriam dois substratos que seria relevante estudar para avaliar a sua influência na farmacocinética e farmacodinâmica quando utilizados concomitantemente com extracto da valeriana. A valeriana parece apresentar um efeito sinérgico com fármacos que apresentam um efeito agonista do receptor GABA, o que futuramente seria um dos pontos para mais estudos.

Tabela 3.1 – Síntese das interações medicamentos – preparações à base de plantas.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Alho (<i>Allium sativum</i> L.)	Aliinas, alicina, ajoeno, vinilditiinos, oligossulfuretos e polissulfuretos, vitaminas, minerais, fructosanas e flavonóides	Sem alterações na atividade/expressão do: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP3A4; Inibição do CYP2E1 e CYP2C19; Indução da P-gp.	Analgésicos e antipiréticos	Paracetamol	Sem alterações na farmacocinética.	(8,24)
			Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Alprazolam	Sem alterações na farmacocinética.	(8,19,24)
				Midazolam	Sem alterações na farmacocinética.	(8,19,24)
			Antidislipídemicos	Pravastatina	Sem alterações na farmacocinética.	(17,20)
				Sinvastatina	Sem alterações na farmacocinética.	(17,20,29)
			Anti-hipertensor	Debrisoquina	Sem alterações na farmacocinética.	(1,5,18,20,24)
			Antitússicos	Dextrometorfano	Sem alterações na farmacocinética.	(1,5,8,19,24)
			Antivitamínicos K	Varfarina	Sem alterações na farmacocinética, mas possível efeito aditivo.	(6,8,19)
				Fluindiona	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido a indução da P-gp.	(1,8,22)
			Citotóxicos	Docetaxel	Sem alterações na farmacocinética.	(5,8,17,19,24)
Estimulantes inespecíficos do SNC	Cafeína	Sem alterações na farmacocinética.	(8,19,24)			
Imunomoduladores	Ciclosporina	Sem alterações na farmacocinética	(24)			

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Alho (<i>Allium sativum</i> L.)	Aliinas, alicina, ajoeno, vinilditiinos, oligossulfuretos e polissulfuretos, vitaminas, minerais, fructosanas e flavonóides	Sem alterações na atividade/expressão do: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP3A4; Inibição do CYP2E1 e CYP2C19; Indução da P-gp.	Inibidores da protease	Ritonavir	Sem alterações na farmacocinética	(1,4,8,19)
				Saquinavir	Diminuição da concentração plasmática, possivelmente devido a indução da P-gp	(4,5,8,20,24)
			Modificadores da secreção gástrica	Omeprazol	Aumento da concentração plasmática, possivelmente devido à inibição da atividade do CYP2C19	(20,27)
			Relaxante muscular	Clorzoxazona	Aumento da concentração plasmática, possivelmente devido à inibição da atividade do CYP2E1	(1,4,8,19,20,24)
Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> L.)	Silimarina, flavonóides, esteróis e proteínas	Sem alterações na atividade/expressão do: CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4; Indução do CYP2C9; Resultados divergentes na actividade/expressão da P-gp.	Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Midazolam	Sem alterações na farmacocinética	(8,20,21)
			Antibiótico	Metronidazol	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido a indução da P-gp	(4,8,19)
			Antidislipídemicos	Rosuvastatina	Sem alterações na farmacocinética	(8,20,21)

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> L.)	Silimarina, flavonóides, esteróis e proteínas	Sem alterações na atividade/expressão do: CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4;	Anti-hipertensores	Losartan	Aumento da concentração plasmática, possivelmente devido à inibição da atividade do CYP2C9	(1,21)
				Debrisoquina	Sem alterações na farmacocinética	(1,19,20,21)
				Nifedipina ^a	Sem alterações na farmacocinética	(5,8,19)
				Talinolol	Aumento da concentração plasmática, possivelmente devido à inibição da atividade da P-gp	(1,8,19,20,21)
		Indução do CYP2C9;	AINEs	Aminopirina	Sem alterações na farmacocinética	(20,21)
				Fenilbutazona	Sem alterações na farmacocinética	(20,21)
		Resultados divergentes na atividade/expressão da P-gp.	Citotóxicos	Irinotecano	Sem alterações na farmacocinética	(1,8,18,21)
				Mercaptopurina	Sem alterações na farmacocinética. Efeito hepatoprotector do cardo mariano	(30)
				Metotrexato ^b	Sem alterações na farmacocinética. Efeito hepatoprotector do cardo mariano	(30)
				Vincristina	Sem alterações na farmacocinética. Efeito hepatoprotector do cardo mariano	(30)
Digitálicos	Digoxina	Sem alterações na farmacocinética	(1,8)			

^a A nifedipina é também classificada como antianginosa. ^b O metotrexato é também classificado como modificador da evolução da doença reumatisal.

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i> L.)	Silimarina, flavonóides, esteróis e proteínas	Sem alterações na atividade/expressão do: CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4; Indução do CYP2C9; Resultados divergentes na atividade/expressão da P-gp.	Estimulantes inespecíficos do SNC	Cafeína	Sem alterações na farmacocinética	(8,19,21)
			Inibidores da protease	Indinavir	Sem alterações na farmacocinética	(1,5,8,20,21)
			Medicamentos utilizados no tratamento de intoxicações	Desferroxamina	Sem alterações na farmacocinética, mas efeito sinérgico na diminuição dos níveis plasmáticos de ferro	(1)
			Modificadores da secreção gástrica	Ranitidina	Sem alterações na farmacocinética	(5,8,20,21)
			Relaxante muscular	Clorzoxazona	Sem alterações na farmacocinética	(8,19)
Equinácia (<i>Echinacea spp.</i>)	Derivados do ácido cafeico, alquilamina, polissacáridos e glucoproteínas	Sem alterações na atividade/expressão do: CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e P-gp; Resultados divergentes em relação à atividade do CYP1A2 e CYP3A4.	Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa	Etravirina	Sem alterações na farmacocinética	(32)
			Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Midazolam	Resultados divergentes	(1,8,19,20,21)
			Antidiabéticos orais	Tolbutamida	Sem alterações na farmacocinética	(1,13,21,34)

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Equinácia (<i>Echinacea spp.</i>)	Derivados do ácido cafeico, alquilamina, polissacáridos e glucoproteínas	Sem alterações na atividade/expressão do: CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e P-gp; Resultados divergentes em relação à atividade do CYP1A2 e CYP3A4.	Anti-hipertensores	Debrisoquina	Sem alterações na farmacocinética	(19)
			Anti-histamínico	Fexofenadina	Sem alterações na farmacocinética	(1,20,21)
			Antitússico	Dextrometorfano	Sem alterações na farmacocinética	(4,8,19)
			Antivitamínico K	Varfarina	Sem alterações na farmacocinética	(19,21)
			Citotóxico	Etoposido	Aumento da concentração plasmática, possivelmente devido à inibição da atividade do CYP3A4	(31)
			Digitálicos	Digoxina	Sem alterações na farmacocinética	(1,8)
			Estimulantes inespecíficos do SNC	Cafeína	Resultados divergentes	(8,19,21)
			Inibidores da protease	Darunavir	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(21)
				Lopinavir	Sem alterações na farmacocinética	(1,19,21)
				Ritonavir	Sem alterações na farmacocinética	(1,19,21)
Relaxante muscular	Clorzoxazona	Sem alterações na farmacocinética	(19,21)			

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba L.</i>)	Quercetina, campferol, isorramnetina, ésteres cumarínicos de flavonóides, bilobalido e os ginkgólidos A, B, C, J e M.	Sem alterações na atividade/expressão do: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1;	Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa	Efavirenz	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4 e do CYP2B6	(4,40).
			Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Alprazolam	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(8,21)
				Diazepam	Sem alterações na farmacocinética	(19,21)
		Midazolam		Resultados divergentes	(1,8,19,38)	
		Sem alteração na atividade/expressão da P-gp e inibição da P-gp, quando utilizadas doses supraterapêuticas;	Anticoagulante	Aspirina	Sem alterações na farmacocinética, possível efeito aditivo	(8)
				Cilostazol	Aumento do tempo de hemorragia, possivelmente devido a um efeito aditivo	(8,39)
				Clopidogrel	Sem alterações na atividade antiagregante plaquetar	(8,39)
		Resultados divergentes em relação à atividade do CYP3A4, CYP2C19.	Antidepressores	Bupropion	Sem alterações na farmacocinética	(5,19,21)
				Trazodona	Mecanismo desconhecido de um caso descrito no qual um indivíduo entrou em coma	(4)
		Antidiabéticos orais	Metformina	Sem alterações na farmacocinética	(21)	
			Tolbutamida	Sem alterações na farmacocinética	(8,19,38)	

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba L.</i>)	Quercetina, campferol, isorramnetina, ésteres cumarínicos de flavonóides, bilobalido e os ginkgólidos A, B, C, J e M.	Sem alterações na atividade/expressão do: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1;	Antidislipídicos	Atorvastatina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4 e OATP1B1	(37)
			Antiepilépticos e anticonvulsivantes	Ácido valpróico	Diminuição do efeito antiepiléptico possivelmente por diminuição dos níveis de GABA	(4,8)
				Fenitoína	Diminuição do efeito antiepiléptico possivelmente por diminuição dos níveis de GABA e por indução do CYP2C19	(4,8)
		Antifúngico	Voriconazol	Sem alterações na farmacocinética	(5,19,21)	
		Anti-histamínicos	Fexofenadina	Sem alterações na farmacocinética	(8,21)	
		Anti-hipertensor	Debrisoquina	Sem alterações na farmacocinética	(8,19,21)	
			Nifedipina ^a	Sem alterações na farmacocinética	(8,19)	
			Talinolol	Aumento das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à inibição da P-gp	(21)	
		AINEs	Diclofenac	Sem alterações na farmacocinética	(8,21)	
			Flurbiprofeno	Sem alterações na farmacocinética, contudo o tempo de exposição foi curto	(8,21)	
Ibuprofeno	Possível efeito aditivo na atividade antiagregante plaquetar		(8)			
		Resultados divergentes em relação à atividade do CYP3A4, CYP2C19.				

^a A nifedipina é também classificada como antianginosa.

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco	Efeitos resultantes da interação	Referências	
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba L.</i>)	Quercetina, campferol, isorramnetina, ésteres cumarínicos de flavonóides, bilobalido e os ginkgólidos A, B, C, J e M.	Sem alterações na atividade/expressão do: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1; Sem alteração na atividade/expressão da P-gp e inibição da P-gp, quando utilizadas doses supraterapêuticas; Resultados divergentes em relação à atividade do CYP3A4, CYP2C19	Antipsicóticos	Haloperidol	Melhoria nos sinais positivos da esquizofrenia	(5,8)
				Risperidona	Possível efeito aditivo vasodilatador	(4,8)
			Antitússicos	Dextrometorfano	Sem alterações na farmacocinética	(8,19,21,38)
			Antivitamínicos K	Varfarina	Sem alterações na farmacocinética	(8,19,21)
			Digitálicos	Digoxina	Sem alterações na farmacocinética	(8,21)
			Estimulantes inespecíficos do SNC	Cafeína	Sem alterações na farmacocinética	(8,19,38)
			Inibidores da acetilcolinesterase	Donepezilo	Sem alterações na farmacocinética	(1,8)
			Inibidores da integrase	Raltegravir	Aumento da concentração plasmática, possivelmente devido à inibição da atividade da P-gp	(42)
			Inibidores da protease	Lopinavir	Sem alterações na farmacocinética	(8,19)
				Ritonavir	Sem alterações na farmacocinética	(8,19)
			Modificadores da secreção gástrica	Omeprazol	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP2C19	(4,19,38)
			Relaxantes musculares	Clorzoxazona	Sem alterações na farmacocinética	(8,19)
Radiofármaco para tratamento de doenças da tireóide	I-131	Possível proteção contra lesões oxidativas e genotóxicas associadas ao I-131	(41)			

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Ginseng (<i>Panax ginseng</i> C. A. Mayer)	Ginsenósidos	Sem alterações na atividade/expressão do CYP1A2, CYP2E1 e P-gp; Resultados divergentes na atividade/expressão do CYP2D6, CYP2C9 e CYP3A4.	Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Midazolam	Resultados divergentes devido ao diferente modo de análise da atividade do CYP3A4	(1,8,19,44)
			Antidepressores	Fenelzina	Indivíduo apresentou dor de cabeça, insónia e tremores mas com mecanismo desconhecido	(4,5,8)
			Antidiabéticos orais		Possível efeito hipoglicemiante nesta interação	(8)
			Antiestrogénicos	Tamoxifeno	Possível aumento da taxa de sobrevivência em mulheres que tomaram ginseng antes do diagnóstico de cancro da mama	(8)
			Anti-hipertensores	Debrisoquina	Sem alterações na farmacocinética	(1,18,21)
				Nifedipina ^a	Aumento das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à inibição do CYP3A4	(1,45)
			Anti-histamínicos	Fexofenadina	Sem alterações na farmacocinética	(44)
			Antivitamínicos K	Varfarina	Resultados divergentes	(8,19)
			Citotóxicos	Imatinib	Hepatotoxicidade associada a esta associação	(4)
			Estimulantes inespecíficos do SNC	Cafeína	Sem alterações na farmacocinética	(1,8,19)
Relaxantes musculares	Clorzoxazona	Sem alterações na farmacocinética	(1,8,19)			

^a A nifedipina é também classificada como antianginosa.

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição o química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Hiperício (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	Hiperforina, ad-hiperforina, hipericina, pseudo-hipericina, ciclopseudo-hipericina, isso-hipericina, emodina-antrona, hiperósido e rutina	Sem alterações na atividade/expressão do CYP1A2 e CYP2D6;	Analgésico estupefaciente	Oxicodona	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(54)
			Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa	Nevirapina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(1,4,8)
			Anestésicos		Aumento do tempo de anestesia	(4,8)
		Indução do CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 e P-gp;	Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Alprazolam	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(1,4,8)
				Buspirona	Efeito sinérgico, levando à possibilidade de síndrome serotoninérgica	(8)
				Midazolam	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(1,4,8,19)
				Quazepam	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(4,8,19)
				Zolpidem	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(56)
Resultados divergentes na atividade/expressão do CYP2E1 e CYP2D6.	Antianginosos	Ivabradina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(8,19)		

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	Hiperforina, ad-hiperforina, hipericina, pseudo-hipericina, ciclopseudo-hipericina, isso-hipericina, emodina-antrona, hiperósido e rutina	Sem alterações na atividade/expressão do CYP1A2 e CYP2D6;	Antiasmáticos e broncodilatadores	Efedrina	Possível dessensibilização dos receptores adrenérgicos pelo hipericão	(4,8)
				Teofilina	Resultados divergentes	(1,8)
		Indução do CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 e P-gp;	Antidepressores	Amitriptilina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4 e da P-gp	(4,8)
				Bupropion	Efeito sinérgico, levando à possibilidade de síndrome serotoninérgica	(4,8)
				Nefazodona	Efeito sinérgico, levando à possibilidade de síndrome serotoninérgica	(4)
				Venlafaxina	Efeito sinérgico, levando à possibilidade de síndrome serotoninérgica	(8)
		Resultados divergentes na atividade/expressão do CYP2E1 e CYP2D6.	Antidiabéticos orais	Gliclazida	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP2C9	(1,8,19)
				Rosiglitazona	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP2C8	(8,55)
				Tolbutamida	Sem alterações na farmacocinética	(1,8,19)

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco	Efeitos resultantes da interação	Referências	
Hiperício (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	Hiperforina, ad-hiperforina, hipericina, pseudo-hipericina, ciclopseudo-hipericina, isso-hipericina, emodina-antrona, hiperósido e rutina	Sem alterações na atividade/expressão do CYP1A2 e CYP2D6;	Antidislipídicos	Atorvastatina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4 e do OATP1B1	(8,50)
				Pravastatina	Sem alterações na farmacocinética	(1,4,8,19)
				Sinvastatina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(1,4,8,19)
				Rosuvastatina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP2C9 e do CYP2C19	(51)
		Indução do CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 e P-gp;	Antiepilépticos e anticonvulsivantes	Carbamazepina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(8)
				Mefenitoína	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP2C19	(1,8,19)
		Resultados divergentes na atividade/expressão do CYP2E1 e CYP2D6.	Antifúngicos	Voriconazol	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP2C19	(1,8,19)
			Anti-hipertensores	Debrisoquina	Sem alterações na farmacocinética	(19)
				Esplerenona	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(8)
				Nifedipina ^a	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(1,4,8)
		Talinolol		Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução da P-gp	(1,4,8)	

^a A nifedipina é também classificada como antianginosa.

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Hiperião (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	Hiperforina, ad-hiperforina, hipericina, pseudo-hipericina, ciclopseudo-hipericina, isso-hipericina, emodina-antrona, hiperósido e rutina	Sem alterações na atividade/expressão do CYP1A2 e CYP2D6;	Anti-histamínicos	Fexofenadina	Resultados divergentes	(8)
			AINEs	Ibuprofeno	Sem alterações na farmacocinética	(8,49)
			Antipsicótico	Clozapina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4 e do CYP1A2	(49)
			Antitússicos	Dextrometorfano	Sem alterações na farmacocinética	(4,8,19)
		Indução do CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 e P-gp;	Antivitaminicos K	Fenprocoumon	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4 e CYP2C9	(8)
				Varfarina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4 e do CYP2C9	(1,8,19)
		Resultados divergentes na atividade/expressão do CYP2E1 e CYP2D6.	Bloqueador dos canais de cálcio	Verapamil	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(8,19)
			Citotóxicos	Irinotecano	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(1,4,8)
				Imatinib	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(1,8,19)
		Contraceptivos orais		Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(1,4,8,19)	
Digitálicos	Digoxina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução da P-gp	(1,4,8,19)			

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	Hiperforina, ad-hiperforina, hipericina, pseudo-hipericina, ciclopseudo-hipericina, isso-hipericina, emodina-antrona, hiperósido e rutina	Sem alterações na atividade/expressão do CYP1A2 e CYP2D6;	Estimulantes inespecíficos do SNC	Cafeína	Sem alterações na farmacocinética	(1,4,8,19)
			Glucocorticóide	Prednisona	Sem alterações na farmacocinética	(4,8)
		Indução do CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 e P-gp;	Inibidores da protease	Indinavir	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(8)
			Imunomoduladores	Ácido micofenólico	Sem alterações na farmacocinética	(1,48)
				Ciclosporina	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(8,19)
		Tacrolimus	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4 e P-gp	(1,8,48)		
		Resultados divergentes na atividade/expressão do CYP2E1 e CYP2D6.	ISRS	Sertralina, paroxetina e fluoxetina.	Efeito sinérgico, levando à possibilidade de síndrome serotoninérgica	(4,8,19)
		Medicamentos usados na enxaqueca	Eletriptano	Efeito sinérgico, levando à possibilidade de síndrome serotoninérgica	(8)	
Medicamentos usados na retenção urinária	Finasterida	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4	(5,52)			

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	Hiperforina, ad-hiperforina, hipericina, pseudo-hipericina, ciclopseudo-hipericina, isso-hipericina, emodina-antrona, hiperósido e rutina	Sem alterações na atividade/expressão do CYP1A2 e CYP2D6;	Modificadores da secreção gástrica	Omeprazol	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP2C19	(1,4,8,19)
			Obstipantes	Loperamida	Descrito estado de delírio mas mecanismo desconhecido	(4,8)
		Indução do CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 e P-gp;	Opiáceo sintético	Metadona	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP3A4 e da P-gp	(1,4,8)
			Relaxantes musculares	Clorzoxazona	Diminuição das concentrações plasmáticas, possivelmente devido à indução do CYP2E1	(8,19)
			Simpaticomiméticos	Fenilefrina	Possível dessensibilização dos receptores adrenérgicos pelo hipericão	(4,8)
Resultados divergentes na atividade/expressão do CYP2E1 e CYP2D6						

Tabela 3.1 – Continuação.

Planta	Composição química	Ação sobre o CYP450 e P-gp	Fármaco		Efeitos resultantes da interação	Referências
Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i> L.)	Sesquiterpenos não voláteis, ácidos acetovalerénico, valerénico, hidroxivalerénico, iridóides, valepotriatos, flavonóides derivados dos iridóides, alcalóides tirosina, glutamina, GABA e linhanos.	Sem alterações na atividade/expressão do: CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4; Não existem estudos realizados: CYP2C9 e P-gp.	Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Alprazolam	Sem alterações na farmacocinética	(8,19)
				Lorazepam	Indivíduo apresentou tremores nas mãos, fadiga muscular e tonturas, devido a um possível efeito sinérgico	(4,59)
				Midazolam	Sem alterações na farmacocinética	(8,19,58)
			Anti-hipertensor	Debrisoquina	Sem alterações na farmacocinética	(19,58)
			Antitússicos	Dextrometorfano	Sem alterações na farmacocinética	(8,19)
			Estimulantes inespecíficos do SNC	Cafeína	Sem alterações na farmacocinética	(8,19,58)
			Obstipantes	Loperamida	Descrito estado de delírio mas mecanismo desconhecido	(4,8)
			Relaxantes musculares	Clorzoxazona	Sem alterações na farmacocinética	(8,19,58)

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

O hipericão é indubitavelmente, a planta referenciada neste trabalho que, apresenta maior risco de interação com fármacos. Este facto advém da sua capacidade de apresentar um efeito indutor sobre isoenzimas do CYP450, nomeadamente o CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19 e da proteína transportadora a P-gp, os quais em conjunto, são responsáveis pela metabolização ou absorção/excreção de uma variedade significativa de fármacos. Todavia, o seu efeito sobre a atividade/expressão das isoenzimas CYP2C9 ou CYP2E1 ainda não está plenamente esclarecida sendo necessário mais estudos para uma avaliação concreta do seu efeito nesta enzimas. Por outro lado, constatou-se não existirem alterações na modulação da atividade/expressão das isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6, podendo ser utilizado, com relativa segurança, concomitantemente com fármacos principalmente metabolizados por estas enzimas.

Atendendo à possibilidade de interações farmacodinâmicas, verificou-se em diversos estudos que existe um efeito aditivo quando administrado concomitantemente com fármacos que conduzem a um aumento dos níveis de um neurotransmissor a nível das sinapses, concretamente a serotonina. Esta situação pode acarretar efeitos adversos significativos sendo extremamente importante advertir a sua administração concomitantemente com este tipo de fármacos.

O alho apresentou efeitos inibitórios sobre as isoenzimas CYP2E1 e CYP2C19, o que coloca em causa o efeito terapêutico, no caso dos pró-fármacos, e aumento da toxicidade nos fármacos que apresentam já atividade intrínseca. Por outro lado não foram verificadas alterações na atividade/expressão das isoenzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP3A4. O risco de interação não é tão significativo como no caso do hipericão, atendendo aos fármacos que podem apresentar interferência na sua atividade, mas deve ser utilizado com precaução quando utilizados fármacos, que são metabolizados principalmente pelo CYP2E1 e CYP2C19. Contudo, estudos *in vivo* com fármacos que apresentam um efeito antiagregante plaquetar concomitantemente com o alho, não foram ainda efectuados apesar do efeito antiagregante plaquetar do alho já ter sido estabelecido *in vivo*. Este é certamente um dos pontos a ser futuramente estudado, devido à possibilidade de existir um efeito sinérgico entre estes.

Outra das plantas em estudo neste trabalho foi o cardo mariano, no qual não se verificou alterações na atividade/expressão do CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Por

outro lado, foi constatado que existe uma inibição do CYP2C9, utilizando o losartan como substrato, sendo neste caso necessários mais estudos, incluindo outros fármacos que sejam substrato desta enzima, tal como a varfarina, para uma concreta avaliação deste resultado. Contudo, os resultados obtidos atendendo à alteração da atividade/expressão da P-gp, apresentou diversas incongruências, não indicando o efeito concreto sobre esta proteína transportadora que o cardo mariano apresenta. Por fim, verificou-se que houve reduções significativas na toxicidade hepática, provocada por fármacos utilizados na quimioterapia. Atendendo à atividade do cardo mariano sobre problemas hepáticos, demonstrou-se a possibilidade de utilização concomitante do cardo mariano com determinados fármacos com elevada hepatotoxicidade, com o aumento da sobrevida e qualidade dos doentes que necessitem destes fármacos, devendo ser considerado como terapia adjuvante nos casos de utilização de fármacos com este efeito adverso.

A equinácea não apresenta concretamente um efeito indutor ou inibidor sobre as isoenzimas do CYP450, verificando-se sim efeitos contraditórios em estudos com fármacos substratos do CYP1A2 e CYP3A4, não se tendo a certeza da ação da equinácea sobre estas enzimas. Contudo, diversos resultados demonstraram que não existe qualquer alteração da atividade/expressão das isoenzimas CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e da proteína transportadora, P-gp, podendo neste caso a administração concomitante apresentar um risco relativamente diminuído na actividade dos fármacos administrados. É recomendado a não utilização da equinácea concomitantemente com fármacos imunossuppressores, mas este facto não foi ainda alvo de estudo em humanos não se sabendo a extensão desta possível interação. Por outro lado, atendendo a possível capacidade imunoestimuladora da equinácea, futuramente deviam ser efectuados estudos com fármacos com esta capacidade de modo a verificar a concreta ação sinérgica.

O ginkgo não apresenta alterações na modulação da atividade/expressão das isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 e CYP2E1, podendo ser utilizado concomitantemente com fármacos que sejam principalmente metabolizados por estas enzimas. Resultados incoerentes verificaram-se quando utilizados fármacos substratos do CYP3A4 e do CYP2C19 tal como da P-gp, sendo que nestes casos a utilização concomitante com o ginkgo deve ser efectuado com precaução. A utilização concomitante com fármacos que apresentam propriedades antiagregantes plaquetares, mostrou um aumento do tempo de hemorragia, devendo neste caso a utilização ser efectuada com precaução.

O ginseng não apresentou alterações na atividade/expressão do CYP1A2, CYP2E1 e da P-gp, o que nestes casos a utilização concomitante pode ser efectuada com relativa

segurança. Todavia, resultados contraditórios foram apresentados quando administrado o ginseng com substratos do CYP3A4, CYP2C9 e CYP2D6, não existindo uma certeza do efeito que provocará o ginseng sobre estas enzimas, devendo esta associação ser efectuada com precaução.

Finalizando a valeriana apresenta um risco baixo de alteração da atividade/expressão das isoenzimas do CYP450, nomeadamente o CYP3A4, CYP2E1, CYP2D6 e CYP1A2. Todavia, não foram efectuados estudos com fármacos que são substrato do CYP2C9 (ex: varfarina) e da P-gp (ex: fexofenadina), o que futuramente seria de interesse determinar o efeito da valeriana sobre estes. Por fim, atendendo ao efeito indutor do sono que a valeriana apresenta, seria uma matéria de estudo com significativo interesse, a sua administração concomitante com fármacos com propriedades hipnóticas, tal como o zolpidem, para verificação de um efeito aditivo ou não.

BIBLIOGRAFIA

1. Klotz U, Shi S. Drug interactions with herbal medicines. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012; 51:77-104.
2. Chin Y, Choi YH, Kim YG. Herb-drug interactions: focus on metabolic enzymes and transporters. *Archives of Pharmacal Research*. 2011; 11: 1843-1863.
3. Du Plessis L, Gouws C, Hamman JH, Steneekamp J, Steyn, D. Combination therapy of western drugs and herbal medicines: recent advances in understanding interactions involving metabolism and efflux. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2012; 8: 973-984.
4. Izzo, AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Medical Principles And Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2012; 21:404-428.
5. Chen XW. Sneed KB. Pan S. Cao C. Kanwar JR. et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Current Drug Metabolism*. 2012; 13: 640-651.
6. Dias MG, Salgueiro L. Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos. *Revista de Fitoterapia*. 2009; 9: 5-22.
7. Noreddin A. *Readings in Advanced Pharmacokinetics - Theory, Methods and Applications*. 1 ed. Croatia: InTech; 2012.
8. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*. 8 ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
9. Proença da Cunha, A., Pereira da Silva, A. e Roque, O. R.. *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia*. 4 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2012.
10. Pitman V. *Fitoterapia: as plantas medicinais e a saúde*. Editorial Estampa; 1996.
11. Proença da Cunha A., Teixeira F., Pereira da Silva A. e Roque OR. *Plantas na Terapêutica – Farmacologia e Ensaio Clínicos*. 2 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2010.
12. Pita, RP. *História da Farmácia*. 2 ed. Coimbra: Minerva; 2000.
13. Heinrich M., Branes J., Gibbons S., e Williamson EM. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytoterapy*. 2 ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2012.
14. Jorge dos Ramos F., Santos L., Castilho M., Noronha da Silveira M. *Manual de interações alimentos-medicamentos*. 2 ed. Lisboa: Hollyfar – Marcas e Comunicação; 2010.
15. Paxton J. *Topics on Drug Metabolism*. InTech. February, 2012.
16. Proença da Cunha A e Roque OR. *Plantas Mediciniais da Farmacopeia Portuguesa – constituintes, controlo, farmacologia e utilização*. 2 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2011.
17. Chen H, Lii C, Sheen L, Tsai C. Garlic: health benefits and actions. *Biomedicine*. 2012; 2:17-29.
18. Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica*. 10 ed. Porto Alegre: AMGH; 2010.
19. Zadoyan G, Fuhr U. Phenotyping studies to assess the effects of phytopharmaceuticals on in vivo activity of main human cytochrome p450 enzymes. *Planta Medica*. 2012; 78:1428-57.
20. Gurley BJ, Fifer EK, Gardner Z. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Medica*. 2012; 78: 1490-1514.
21. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Medica*. 2012; 78:1458-77.

22. Pathak A, Léger P, Bagheri H, Senard JM, Boccalon H, Montastruc JL. Garlic Interaction with Fluindione: A Case Report. *Thérapie*. 2003; 58:380-1.
23. Anónimo. Resumo das características do medicamento – Alprazolam Aurobindo (aprovado em 19-3-2013 pelo INFARMED).2013: pág. 1-14.
24. Berginc K, Kristl A. The effect of garlic supplements and phytochemicals on the ADMET properties of drugs. *Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology*. 2012; 8:295-310.
25. Comets et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability of fluindione in octogenarians. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012; 91: 777-86.
26. Anónimo. Resumo das características do medicamento – Dormicum (aprovado em 22-11-2012 pelo INFARMED).2012: pág. 1-14.
27. Yang LJ, Fan L, Liu ZQ, Mao YM, Guo D, et al. Effects of allicin on CYP2C19 and CYP3A4 activity in healthy volunteers with different CYP2C19 genotypes. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009; 65 :601-8.
28. Anónimo. Resumo das características do medicamento – Ben-u-ron (aprovado em 04-03-2005 pelo INFARMED).2005: pág. 1-7.
29. Anónimo. Resumo das características do medicamento – Dislipina (aprovado em 30-01-2013 pelo INFARMED).2013: pág. 1-16.
30. EJ Ladas, DJ Kroll, NH Oberlies, B Cheng, D Hughes, et al. A randomized controlled, double-blind pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer*. 2010; 116: 506–513.
31. Bossaer JB, Odle BL Probable etoposide interaction with Echinacea. *Journal of Dietary Supplements*. 2012; 9:90-5.
32. Moltó J, Valle M, Miranda C, Cedeño S, et al. Herb-drug interaction between Echinacea purpurea and etravirine in HIV-infected patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012; 56: 5328-31.
33. Penzak SR, Robertson SM, Hunt JD, Chairez C, Malati CY, et al. *Echinacea purpurea* significantly induces cytochrome P450 3A activity but does not alter lopinavir-ritonavir exposure in healthy subjects. *Pharmacotherapy*. 2010; 30:797-805.
34. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 75: 89-100.
35. Anónimo. Resumo das características do medicamento – Gincoben (aprovado em 23-09-2009 pelo INFARMED).2009: pág. 1-6.
36. Anónimo. Resumo das características do medicamento – Ginkgo biloba Vetog (aprovado em 21-09-2011 pelo INFARMED).2011: pág. 1-6.
37. Guo CX, Pei Q, Peng XD, Zhou HH et al. Effects of ginkgo biloba extracts on pharmacokinetics and efficacy of atorvastatin based on plasma indices. *Xenobiotica*. 2012; 42:784-90.
38. Zadoyan G, Rokitta D, Klement S, Dienel A, Hoerr R. Effect of Ginkgo biloba special extract EGb 761® on human cytochrome P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012; 68: 553-60.
39. Aruna D, Naidu MU. Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 63: 333–338.
40. Anónimo. Resumo das características do medicamento – Efavirenz Mylan (aprovado em 09-11-2012 pelo INFARMED).2012: pág. 1-37.
41. Dardano A, Ballardín M, Caraccio N, Boni G, Traino C, Mariani G, et al. The effect of Ginkgo biloba extract on genotoxic damage in patients with differentiated thyroid

- carcinoma receiving thyroid remnant ablation with iodine-131. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2012; 22:318-24.
42. Blonk M, Colbers A, Poirters A, Schouwenberg B, Burger D. Effect of ginkgo biloba on the pharmacokinetics of raltegravir in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012 56: 5070-5.
 43. Anónimo. Resumo das características do medicamento – Ginsana (aprovado em 08-06-2011 pelo INFARMED).2011: pág. 1-7.
 44. Malati CY, Robertson SM, Hunt JD, Chairez C, Alfaro RM, Kovacs JA, Penzak SR. Influence of panax ginseng on cytochrome P450 (CYP)3A and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2012; 52: 932-9.
 45. Alexandre RF, Bagatini F, Simões C. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2008; 18: 117-126.
 46. Anónimo. Resumo das características do medicamento – Procalmil (aprovado em 30-06-2008 pelo INFARMED).2008: pág. 1-5.
 47. El-Rayes BF, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. Protein kinase C: a target for therapy in pancreatic cancer. *Pancreas*. 2008; 36: 346–352.
 48. Mai I, Störmer E, Bauer S, Krüger H, Budde K. Roots I. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrology, Dialyses, Transplantation*. 2003; 18:819-22.
 49. Van Strater AC, Bogers JP. Interaction of St John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. *International Clinical Psychopharmacology*. 2012; 27:121-4
 50. Anónimo. Resumo das características do medicamento – Atorvastatina Actavis (aprovado em 21-06-2011 pelo INFARMED).2011: pág. 1-21.
 51. Gordon RY, Becker DJ, Rader DJ. Reduced efficacy of rosuvastatin by St. John's Wort. *The American Journal of Medicine*. 2009; 122: e1-2.
 52. Lundahl A, Hedeland M, Bondesson U, Knutson L, Lennernäs H. The effect of St. John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009; 36:433-43.
 53. Bell EC, Ravis WR, Lloyd KB, Stokes TJ. Effects of St. John's wort supplementation on ibuprofen pharmacokinetics. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2007; 41: 229-34
 54. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Laine K. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *European Journal of Pain*. 2010; 14: 854-9.
 55. Hruska MW, Cheong JA, Langae TY, Frye RF. Effect of St. John's Wort administration on CYP2C8 mediated rosiglitazone metabolism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005; 77, P35-35.
 56. Hojo Y, Echizenya M, Ohkubo T, Shimizu T. Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2011; 36:711-5.
 57. Anónimo. Resumo das características do medicamento – Valdispert (aprovado em 21-09-2009 pelo INFARMED).2009: pág. 1-6.
 58. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4 phenotypes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 77: 415–426.
 59. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MA et al. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytotherapy Research*. 2009; 23:1795-6.