
INTERAÇÕES PLANTA-MEDICAMENTO: IMPORTÂNCIA E MECANISMO DE AÇÃO

HERB-DRUG INTERACTION: IMPORTANCE AND MECHANISM OF ACTION

Beatriz Cristina Konopatzki HIROTA^{1*}; Cristina Mayumi Sasaki MIYAZAKI²; Cristiane da Silva PAULA¹; Obdulio Gomes MIGUEL³; Marilis Dallarmi MIGUEL⁴.

¹ Aluna de doutorado do programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná

² Doutora em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação da UFPR

³ Professor doutor do curso de farmácia da Universidade Federal do Paraná

⁴ Professora doutora do curso de farmácia da Universidade Federal do Paraná

*Autor para correspondência: e-mail: beatriz_konopatzki@hotmail.com

RESUMO:

As plantas medicinais são amplamente utilizadas na cura de doenças. Ultimamente, com o avanço tecnológico, o interesse pelas plantas medicinais foi revigorado, uma vez que foram desenvolvidos métodos e equipamentos para a verificação da segurança e eficácia do seu uso. Entretanto, pesquisas sobre as possíveis interações planta-medicamento ainda não são expressivas a ponto de estarem presente na prática clínica. Muitos pacientes não relatam aos profissionais da saúde o uso de plantas medicinais. Persiste a crença que produtos oriundos de plantas não causam efeitos adversos. O objetivo deste trabalho é apresentar interações planta-medicamento relatadas em artigos científicos através de levantamento bibliográfico em bases de dados, contribuindo assim para a prática clínica.

Palavras-chave: interação planta-medicamento, CYP, glicoproteína-P.

ABSTRACT:

Medicinal plants are widely used in diseases cure. Recently technological advances refreshed the interest in medicinal plants since new methods and equipment for safety and efficacy checking have been developed. However, researches on possible herb-drug interactions are not significant enough to be present in clinical practice. Many patients do not report the use of medicinal plants to health professionals. There remains the belief that herb products do not cause adverse effects. These study aims to present the herb-drug interactions reported in scientific articles through bibliographic research databases, thus contributing to the clinical practice.

Keywords: herb-drug interaction, CYP, P-glycoprotein

1. INTRODUÇÃO

A literatura científica tem reportado com frequência estudos sobre interações planta-medicamento. Este crescente interesse é decorrente do aumento da automedicação e da crença de que plantas medicinais e fitoterápicos são sempre seguros e que não apresentam efeitos colaterais (Carrasco et al. 2009).

Aproximadamente metade dos consumidores de plantas medicinais não informa ao médico sobre o uso das mesmas. A falta desta informação pode acarretar em prejuízos ao paciente, uma vez que erros de diagnóstico podem ocorrer em função das várias interações possíveis entre as plantas e os medicamentos da medicina convencional. A situação se agrava com a disseminação de fitofármacos da medicina tradicional chinesa e dos medicamentos aiurvédicos, os quais são desconhecidos dos ocidentais e que utilizam metais e misturas de vários extratos em suas formulações (Veiga e Pinto 2005).

A interação clínica planta–medicamento depende de uma variedade de fatores como administração concomitante de drogas, características do paciente, origem da droga vegetal, dose administrada (Shi e Klotz 2012), complexidade dos constituintes químicos (Fasinu 2012) e identidade botânica correta.

Apesar do uso recorrente de plantas medicinais, ainda são poucos os estudos quanto as interações planta-medicamento. Este trabalho tem como objetivo destacar a importância das interações planta-medicamento e apresentar alguns mecanismos de ação pelos quais estas interações ocorrem.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um levantamento bibliográfico, de forma não-sistemática, para a busca de informações sobre as interações planta-medicamento. Para a pesquisa utilizou-se três bases de dados: MEDLINE, ISI WEB OF KNOWLEDGE e SCIRUS. Na busca foram inseridos os descritores “*interação planta-medicamento*”, “*herb-drug interaction*”, “*Interaction+plant+medicine*”. Não foram estipulados limites para idioma e tipo de publicação. Estas bases de dados foram utilizadas para a localização de estudos clínicos, *in vivo* e relatos de casos que demonstram interações entre plantas medicinais e/ou fitoterápicos com medicamentos, ou que elucidam o mecanismo de ação destas interações.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pela pesquisa nas bases de dados foram observados vários estudos recentes quanto as interações planta-medicamento, caracterizando um aumento da

preocupação da comunidade científica para este tema. Os estudos abrangem, além das plantas utilizadas no ocidente, as plantas da medicina tradicional chinesa e da medicina aiurvédica.

3.1 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da maioria das interações planta-medicamento estudadas até o momento apresenta a inibição ou indução de enzimas responsáveis pela biotransformação e transporte. O sistema de enzimas citocromo P450 geralmente participa das reações de interação medicamento-medicamento e planta-medicamento (Yang et al. 2012), atuando na biotransformação de substâncias no organismo humano e participando com a absorção, distribuição e excreção na regulação de níveis plasmáticos de drogas (Meyer 1996). A inibição destas enzimas resulta em diminuição da velocidade de biotransformação, causando aumento dos níveis plasmáticos das substâncias administradas, assim como seus efeitos farmacológicos e tóxicos (Benet, Kroetz e Sheiner 1996). Por outro lado, algumas plantas medicinais podem exercer um papel indutor destas enzimas, resultando no aumento do metabolismo da droga, deixando os níveis plasmáticos muito baixos para uma ação terapêutica comprometendo a eficácia do tratamento (Fasinu 2012).

A glicoproteína-P pertence à classe das proteínas transportadoras ATP dependente e é expressa em células tumorais e em células de tecidos normais. Localiza-se na membrana apical das células epiteliais do intestino grosso e delgado, nas membranas dos hepatócitos e na membrana luminal das células endoteliais da barreira hemato-cefálica, dentre outros (Fischer 2003). A glicoproteína-P e a CYP3A4 estão presentes nos tecidos de maior importância na biodisponibilidade de fármacos, intestino delgado e fígado (Watkins 1997). A inibição da glicoproteína-P leva ao aumento do efeito de outros fármacos, pois aumenta sua biodisponibilidade, enquanto que sua indução diminuiria as concentrações plasmáticas, resultando na redução do efeito da substância (Fischer 2003).

O receptor-x de pregnano e o receptor constitutivo de androstano são receptores nucleares presentes no intestino delgado e fígado que regulam a transcrição de transportadores de drogas e isoenzimas CYP450 (Urquhart 2007). Estes receptores são ativados por ligantes, que podem ser endógenos ou xenobióticos (substâncias estranhas ao organismo) no citosol das células (Urquhart 2007).

3.2 Interações Planta-medicamento

Algumas interações estão resumidas na Tabela 1. Extratos de “Erva-de-São-João” (*Hypericum perforatum*) são amplamente utilizados no tratamento da depressão

leve e moderada (Linde K 1996). Oliveira e Costa (2004) revelam várias interações entre *Hypericum perforatum* e medicamentos tradicionais. Dentre as mais importantes são as interações com amitriptilina, anticoagulantes (redução da biodisponibilidade dos fármacos por indução da CYP3A4), teofilina (indução da CYP1A2 hepática), contraceptivos orais (indução CYP3A4), indinavir, ciclosporina (indução da glicoproteína-P e CYP3A4) e digoxina (indução da glicoproteína-P). O hipnótico Zolpidem, utilizado para o tratamento da insônia, teve sua concentração plasmática reduzida quando co-administrado com o extrato de “Erva-de-São-João”, também pelo aumento da atividade da CYP3A4 (Hojo et al. 2011).

TABELA 1. Algumas interações planta-medicamento

Nome popular	Nome científico	Medicamentos que interagem	Mecanismo de ação	Referências
Alho	<i>Allium sativum</i>	Saquinavir	Indução CYP450	Piscitelli et al. 2002.
Erva-de-São-João	<i>Hypericum perforatum</i>	1.Amitriptilina, anticoagulantes, contraceptivos orais. 2.Teofilina 3.Indinavir, Ciclosporina 4. Digoxina	1.Indução CYP3A4 2.Indução CYP1A2 3. Indução CYP3A4 e glicoproteína-P 4.Indução glicoproteína-P	Olliveira e Costa, 2004.
Camomila	<i>Matricaria recutita</i>	Warfarina	Inibição CYP1A2	Segal e Pilote, 2006.
-	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Lidocaína	Indução CYP3A	Tang et al. 2009.
Unha-de-Gato	<i>Uncaria tomentosa</i>	Atazanavir, Ritonavir e Saquinavir	Inibição CYP3A4	Müller e Kanfer, 2011.
-	<i>Sophora flavescens</i>	Indinavir	Indução CYP3A e glicoproteína-P	Yang et al. 2012.

Foram relatadas interações entre a warfarina, um anticoagulante oral, com *Angelica archangelica* (Angelica) resultando em aumento da atividade anticoagulante, e com *Agrimonia eupatoria* (Agrimonia) - usada como coagulante - causando diminuição dos efeitos anticoagulantes (Veiga e Pinto 2005). Relatos clínicos do uso de boldo (*Peumus boldus*) concomitante com warfarina demonstram que houve um efeito sinérgico da atividade anticoagulante, uma vez que o boldo possui cumarinas que exercem a mesma atividade (Izzo et al. 2005).

Estudos afirmam que medicamentos fitoterápicos que contém ginkgo (*Ginkgo biloba*) aumentam a fluidez sanguínea, sendo contra indicado seu uso concomitante com anticoagulantes e/ou antiplaquetários (De Feudis 1998). Foram relatados casos de pacientes tratados com valproato, ou valproato e fenitoína, os quais não apresentaram distúrbios convulsivos até a administração de medicamentos a base de extrato de ginkgo (Williamson, Driver, Baxter 2012). Efeitos do ginseng sobre a eficácia de anticoagulantes orais resultaram em dados contraditórios. É indicado então o

monitoramento caso a caso dos efeitos sofridos por pacientes que fazem uso destes medicamentos quando da utilização concomitante com fitoterápicos a base de ginseng (Plotnikoff et al. 2004).

Estudos relatam a interação entre a camomila (*Matricaria recutita*) e a warfarina, resultando em diminuição da atividade do anticoagulante. A observação dos pacientes que fazem uso de warfarina deve ser feita individualmente, pois o mecanismo de ação pelo qual ocorre a interação não foi até então elucidado. O impasse está na evidência de que a camomila inibe a isoenzima P450_{1A2} (CYP1A2), e o enantiômero S da warfarina, que é o mais ativo, é metabolizado pela CYP2C9 (Segal e Pilote 2006).

A Lidocaína é utilizada como anestésico local e antiarrítmico. A *Glycyrrhiza uralensis* é uma das várias espécies usadas na medicina tradicional chinesa, conhecida pela sua capacidade de desintoxicação. Estudos relatam que ação desta planta se dá pela indução da CYP3A, principal enzima que metaboliza a lidocaína. A co-administração de *Glycyrrhiza uralensis* e lidocaína resultou no aumento do metabolismo da lidocaína, diminuindo significativamente a meia-vida do fármaco (Tang et al. 2009).

Foi relatada a interação de *Sophora flavescens* Ait. (Fabaceae), também da medicina tradicional chinesa, com Indinavir em ratos. O Indinavir é um inibidor de protease utilizado na terapia retroviral para o tratamento de HIV/AIDS. O estudo demonstrou que a co-administração de extrato de *S. flavescens* e Indinavir por sete dias resultou em decréscimo significativo das concentrações plasmáticas do Indinavir. O efeito foi atribuído à indução da CYP3A e glicoproteína-P no intestino e fígado (Yang et al. 2012). Outro agente inibidor de protease, o Saquinavir, teve seus níveis plasmáticos diminuídos em 50% na presença de suplementos a base de alho (*Allium sativum*) por indução da CYP450 (Piscitelli et al. 2002). O Atazanavir, Ritonavir e Saquinavir tiveram suas concentrações plasmáticas aumentadas quando administradas com a planta imunomoduladora “Unha-de-Gato” (*Uncaria tomentosa*). A planta atuou como inibidor da CYP3A4 (Müller e Kanfer 2011).

Em casos de cirurgia, estudos relatam a interação de *Aloe vera* com sevoflurano, sendo observado o aumento dos efeito antiplaquetário (Lee et al. 2004). Lorazepam e outros benzodiazepínicos sofreram efeito sinérgico quando administrados com *Passiflora incarnata* e *Valeriana officinalis* causando excessiva sonolência e vertigens (Carrasco et al. 2009).

Em estudo clínico, a epigalocatequina-3-galato, principal constituinte do chá verde (*Camellia sinensis*), reduziu a biodisponibilidade do Sunitinib, medicamento utilizado em pacientes com células de carcinoma renal metastática (Ge et al. 2011).

Muitas formulações contendo drogas vegetais são uma coletânea de várias espécies, o que aumenta a chance de interações. Fórmulas contendo *Aloe vera*,

biloba, Ginseng e Chá verde interagem com fármacos quimioterápicos convencionais causando sérias reações adversas (Cheng et al. 2010).

4. CONCLUSÃO

Existe uma preocupação crescente da comunidade científica quanto as interações planta-medicamento. Entretanto, os estudos relacionados a este tema são poucos se comparados a literatura dedicada as plantas medicinais. A crença de que o uso de plantas medicinais, ou de drogas vegetais proveniente destas, é isenta de efeitos colaterais e de interações com medicamentos deve ser esclarecida tanto para a população que faz uso destas plantas quanto para os profissionais da saúde. Na prática clínica, perguntas ao paciente sobre o uso de plantas medicinais e fitoterápicos são determinantes para a prevenção de interações planta-medicamento.

5. AGRADECIMENTOS

Agradecemos á Universidade Federal do Paraná, á Fundação Araucária e ao Programa REUNI pelo suporte financeiro.

6. REFERÊNCIAS

BENET L.Z.; KROETZ D.L.; SHEINER L.B. A dinâmica da absorção, distribuição e eliminação dos fármacos 3. In: GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 9 ed. México, D.F. Ofgloma, S. A. 1996, p. 10-12.

CARRASCO, M.C. et al. Interactions of Valeriana officinalis L. and Passiflora incarnata L. in a Patient Treated with Lorazepam. **Phytotherapy Research**, v. 23, p. 1795-1796, 2009.

CHENG, C.W. et al. Evidence-based management of herb-drug interaction in cancer chemotherapy. **Explore (NY)**, v. 6, p. 324-9, 2010.

DE FEUDIS, F.V. Toxicology of EGB 761 in experimental animals and humans: safety of GB 761 containing products (XVII). In: **Gingko biloba extracts (EGb 761) - From chemistry to the clinic**, 1998, p.197-201.

FASINU, P.S.; BOUIC, P.J.; ROSENKRANZ, B. An overview of the evidence and mechanisms of herb–drug interactions. **Frontiers in Pharmacology**, v. 3, n. 69, 2012.

FISCHER, M. Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 33, p. 6-9, 2003.

GE, J.; et al. Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability. **Journal of Molecular Medicine**, v. 89, n. 6, p. 95-602, 2011.

HOJO, Y. et al. Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 36, p. 711-715, 2011.

IZZO, A.A., et al. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. **International Journal of Cardiology**, v. 98, n. 1, p. 1-14, 2005.

LEE, A. et al. Possible Interaction Between Sevoflurane and Aloe vera. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, p. 1651-1654, 2004.

MEYER, U. Overview of enzymes of drug metabolism. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 24, p. 449-459, 1996.

MÜLLER, A.C.; KANFER, I. Potential pharmacokinetic interactions between antiretrovirals and medicinal plants used as complementary and African traditional medicines. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 32, p. 458-470, 2011.

OLIVEIRA, A.E.; COSTA, T.D. Interações Farmacocinéticas entre as Plantas Medicinais *Hypericum perforatum*, *Gingko biloba* e *Panax ginseng* e Fármacos Tradicionais. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 23, n. 4, p. 567-78, 2004.

PISCITELLI, S.C. et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, p. 234-8, 2002.

PLOTNIKOFF, G.A. et al. Ginseng and Warfarin interactions. **Annals of Internal Medicine**, v. 141, p. 893-894, 2004.

SEGAL, R.; PILOTE, L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. **CMAJ**, v. 174, n. 9, p. 1281-1282, 2006.

SHI, S.; KLOTZ, U. Drug Interactions with Herbal Medicines. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 51, n. 2, p. 77-104, 2012.

TANG, J. et al. Study on the Pharmacokinetics Drug–Drug Interaction Potential of Glycyrrhiza uralensis, a Traditional Chinese Medicine, with Lidocaine in Rats. **Phytotherapy Research**, v. 23, p. 603–607, 2009.

URQUHART, B.L.; TIRONA, R.G.; KIM, R.B. Nuclear receptors and the regulation of drug-metabolizing enzymes and drug transporters: implications for interindividual variability in response to drugs. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 47, p. 566-578, 2007.

VEIGA JUNIOR, V. F.; Pinto, A. C. Plantas medicinais: cura segura? **Quimica Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

WATKINS, P.B. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 27, p. 161-70, 1997.

WILLIAMSON, E.; DRIVER, S.; BAXTER, K. **Interações medicamentosas de Stockley: plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos**. Porto Alegre: Artmed, 2012. p. 215.

YANG, J-M. et al. Impact of the herbal medicine Sophora flavescens on the oral pharmacokinetics of indinavir in rats: The involvement of CYP3A and P-glycoprotein. **PLoS ONE**, v. 7, n. 2, 2012.