

Interações Medicamentosas de Stockley

Equipe editorial

Mildred Davis, BA, BSc, PhD, MRPharmS
Rebecca E. Garner, BSc
C. Rhoda Lee, BPharm, PhD, MRPharmS
Alison Marshall, BPharm, DipClinPharm, PGCertCli
Rosalind McLarney, BPharm, MSc, MRPharmS
Jennifer M. Sharp, BPharm, DipClinPharm, MRPharm

Equipe de produção digital

Julie McGlashan, BPharm, DipInfSc, MRPharmS
Elizabeth King, Dip BTEC PharmSci



W729i Williamson, Elizabeth.

Interações medicamentosas de Stockley : plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos / Elizabeth Williamson, Samuel Driver, Karen Baxter ; tradução: Cristiana Lima Dora, Ledilege Cucco Porto, Luis Felipe Costa Silva ; revisão técnica: Cláudia Maria Oliveira Simões. – Porto Alegre : Artmed, 2012.
440 p. ; 25 cm.

ISBN 978-85-363-2622-1

1. Farmacologia. 2. Ação da associação de medicamentos – Fitoterápicos. I. Driver, Samuel. II. Baxter, Karen. III. Título.

CDU 615.015.2

Elizabeth Williamson

BSc, PhD, MRPharmS, FLS

Samuel Driver

BSc

Karen Baxter

BSc, MSc, MRPharmS

Interações Medicamentosas de Stockley

Plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos

Tradução:

Cristiana Lima Dora

Ledilege Cucco Porto

Luis Felipe Costa Silva

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Cláudia Maria Oliveira Simões

Doutora em Ciências Biológicas e da Saúde pela Université de Rennes I.

Professora Titular do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Catarina.



2012

Obra originalmente publicada sob o título *Stockley's Herbal Medicines Interactions*, 1st Edition
ISBN 9780853697602

Copyright © Pharmaceutical Press 2009.

This translation of *Stockley's Herbal Medicines Interactions* 1st Edition is published by arrangement with
Pharmaceutical Press, the publishing division of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1 Lambeth High
Street, London SE1 7JN, UK.

Capa: *Tatiana Sperhacker – TAT Studio*

Foto de capa: © *Rudchenko | Dreamstime.com*

Preparação de originais: *Mariana Medeiros Lenz*

Leitura final: *Luíza Signorelli Germano*

Editora sênior – Biociências: *Cláudia Bittencourt*

Editora responsável por esta obra: *Laura Ávila de Souza*

Editoração eletrônica: *Techbooks*

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED EDITORA LTDA., divisão do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre – RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer
formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web
e outros), sem permissão expressa da Editora.

Unidade São Paulo
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio – 05095-035 – São Paulo – SP
Fone: (11) 3665-1100 Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Prefácio

Esta primeira edição de *Interações medicamentosas de Stockley: plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos* é um importante acréscimo ao conjunto de publicações “Stockley”, que foi planejada e desenvolvida durante vários anos. Durante as pesquisas para este livro, notamos o grande crescimento de dados experimentais sobre medicamentos fitoterápicos, mas esses dados não foram incluídos nesta publicação, uma vez que esta é essencialmente uma referência baseada em trabalhos clínicos. No entanto, pareceria omissão ignorar essas valiosas informações que podem ser consideradas quase como um novo campo de interações medicamentosas. Assim, decidimos que valeria a pena produzir um livro dedicado a essas informações; porém, mal percebemos a jornada em que estávamos nos envolvendo.

Como grupo dedicado ao estudo de interações medicamentosas e ao fornecimento de dados clinicamente relevantes (auxiliado pelo grande número de farmacêuticos em nossa equipe), nos sentimos seguros para lidar com os dados sobre interações. A área das plantas medicinais e dos medicamentos fitoterápicos não era, no entanto, algo com que estávamos particularmente familiarizados, e ficamos muito aliviados quando fomos procurados por Elizabeth Williamson, com ideias muito similares às nossas, mas com uma riqueza de conhecimento sobre medicamentos fitoterápicos que nos serviu como guia. Liz, amplamente conhecida nesta área, é membro de órgãos que consideram vários aspectos do uso das plantas medicinais e dos medicamentos fitoterápicos, como a British Pharmacopoeia Commission (BPC). Ela também é presidente do Expert Advisory Group for Herbal and Complementary Medicines, o qual aconselha a BPC sobre as normas para os medicamentos fitoterápicos na indústria farmacêutica. Como equipe, portanto, sentimos que temos uma experiência incomparável na avaliação de interações de fármacos com fitoterápicos, e acreditamos que nossa colaboração seja única.

Os fitoterápicos estão, mais do que nunca, recebendo atenção tanto do público quanto dos profissionais da saúde, e vários países têm realizado registro destes medicamentos. Entretanto, profissionais da saúde ainda admitem falta de conhecimento nessa área, e pesquisas sugerem que os pacientes frequentemente dependem de amigos ou da família para aconselhamento sobre fitoterápicos. Nunca houve um momento mais apropriado para aconselhar os profissionais da saúde para que eles mesmos possam oferecer informações ponderadas e úteis para os pacientes que desejem utilizar fitoterápicos juntamente a seus tratamentos “convencionais”. Nosso objetivo, como sempre, foi avaliar criticamente a literatura publicada e apresentá-la em um formato familiar, de fácil manuseio, de modo que o profissional da saúde possa acessar rapidamente as informações e aplicá-las a situações clínicas.

Este livro tem a função de responder às mesmas perguntas que utilizamos em *Interações medicamentosas de Stockley*, ou seja:

- Os fármacos e as substâncias em questão interagem de fato ou a interação é meramente teórica e especulativa?
- Se eles interagem, quão séria é essa interação?
- Isso foi descrito muitas vezes ou apenas uma vez?
- Todos os pacientes são afetados ou apenas alguns?
- É melhor evitar por completo o uso dessas duas substâncias simultaneamente ou a interação pode ser evitada de alguma maneira?
- Quais alternativas e fármacos mais seguros podem ser utilizados?

Interações Medicamentosas de Stockley: medicamentos fitoterápicos segue o mesmo formato fácil de ler de nossas outras publicações, com o texto organizado em uma série de monografias individuais, todas com um formato comum. Além disso, incluímos seções sobre nomenclatura, para ajudar os usuários a identificar os fitoterápicos, pois eles ou seus pacientes podem ser familiarizados com uma diferente denominação; uso, de modo que aqueles menos familiarizados possam identificar rapidamente a sua utilização, e constituintes, para nos permitir abordar as interações que ocorrem como resultado de uma substância comum a várias plantas. Uma seção sobre as farmacopeias também foi incluída para aqueles fitoterápicos, suplementos alimentares e nutracêuticos inseridos na última edição (em tempo de impressão) da *British Pharmacopoeia*, da *European Pharmacopoeia* e da *United States Pharmacopoeia*. A indicação dos constituintes que são considerados padrão para a caracterização dos fitoterápicos também é fornecida quando necessária, mas isso não significa, necessariamente, que todos os produtos comercializados sejam padronizados dessa maneira. Além disso, adicionamos um simples e intuitivo sistema de classificação com o qual os leitores de *Interações medicamentosas de Stockley: referência rápida* estarão familiarizados.

Assim como todos os produtos Stockley, o texto é escrito para um público mundial. A terminologia foi cuidadosamente considerada, e termos internacionais foram adicionados quando necessário. Esperamos que esses dados, aliados à inclusão de sinônimos e indicações de farmacopeias, forneçam auxílio para os profissionais da saúde em todo o mundo.

Como sempre, a equipe editorial contou com muitas pessoas no desenvolvimento deste livro, e os editores agradecem a assistência e a orientação fornecida. Digna de nota particular é a equipe Digital Products, liderada por Jane Macintyre; Ithar Malik, Ruchi Birla, Karl Parson, Tom Whitaker e Darren Searson, que trabalharam

incansavelmente na transformação de nossos dados em uma produção utilizável. Agradecimentos especiais também ao editor do *Martindale*, Sean Sweetman, que atuou como nosso mentor em vários outros projetos e continua a nos fornecer um inestimável apoio. Agradecemos também à Tamsin Cousins, que lidou com vários aspectos da produção impressa desta publicação. Somos ainda gratos pelo apoio de Paul Weller e Charles Fry. Ivan Stockley continua a ser parte importante de todos os produtos que ostentam o seu nome, e somos ainda mais gratos aos pareceres que ele forneceu neste novo projeto.

Interações medicamentosas de Stockley: medicamentos fitoterápicos está disponível, em inglês, na plataforma Pharmaceutical Press, MedicinesComplete, e es-

tamos em débito com Julie McGlashan e Elizabeth King, e com todos aqueles envolvidos no desenvolvimento desses produtos, por seus conselhos e suporte. Para mais detalhes sobre este produto em formato digital, visite: www.pharmpress.com/Stockley

Estamos sempre interessados em ouvir a opinião de nossos leitores e temos recebido muitos comentários úteis, que nos ajudam a desenvolver produtos para melhor atender às necessidades do usuário final. Quem desejar entrar em contato pode fazê-lo no seguinte endereço: stockley@rpsgb.org

Sam Driver, Karen Baxter e Elizabeth Williamson

Abreviações

ADP	difosfato de adenosina	INNTR	inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa
aids	síndrome da imunodeficiência adquirida	INNTR	inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa
AINE	anti-inflamatório não esteroidal	INR	razão normalizada internacional
ALT	alanina aminotransferase	IRSN	inibidor da recaptação de serotonina e de noradrenalina
aPTT	tempo de tromboplastina parcial ativada	IRMAO	inibidor reversível e seletivo da monoaminosidase
ASC	área sob a curva concentração <i>versus</i> tempo	ISRS	inibidor seletivo da recaptação de serotonina
ASC ₀₋₁₂	área sob a curva concentração <i>versus</i> tempo medida entre 0 e 12 horas	IU	unidades internacionais
AST	aspartato aminotransferase	LCS	líquido cefalorraquiano
ATP	trifosfato de adenosina	LDL	lipoproteína de baixa densidade
AV	atrioventricular	LFT	teste de função hepática
BCRP	proteína de resistência ao câncer de mama	LH	hormônio luteinizante
BP	pressão sanguínea	LMWH	heparina de baixo peso molecular
BP	Farmacopeia Britânica	MAC	concentração alveolar mínima
bpm	batidas por minuto	MAO	monoaminoxidase
CIM	concentração inibitória mínima	mEq	miliequivalente(s)
COX	ciclooxigenase	MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (Reino Unido)
CSM	Committee on Safety of Medicines (Reino Unido) (agora englobado na Commission on Human Medicines)	OATP	polipeptídeo transportador de ânions orgânicos
DIU	dispositivo intrauterino	OMS	Organização Mundial da Saúde
ECA	enzima conversora da angiotensina	PCP	pneumonia por pneumocystis
ECG	eletrocardiograma	Ph Eur	European Pharmacopoeia 6th Ed., 2008 e Suplementos 6.1, 6.2, 6.3 e 6.4
ECT	eletroconvulsoterapia	ppm	partes por milhão
EMEA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	PTT	tempo de tromboplastina parcial
FDA	Food and Drug Administration (EUA)	SNC	sistema nervoso central
FSH	hormônio foliculo estimulante	TRH	terapia de reposição hormonal
HAART	terapia antirretroviral altamente ativa	TSH	hormônio estimulante da tireoide
HIV	vírus da imunodeficiência humana	USP	United States Pharmacopoeia
IMAO	inibidor da monoaminoxidase		

Sumário

Considerações Gerais	11	Interações entre medicamentos fitoterápicos e medicamentos convencionais	17
Estrutura da publicação	11	Variabilidade de medicamentos fitoterápicos	17
As monografias	11	Mecanismos de interação de fármacos	18
Seleção de dados	12	Interações farmacocinéticas	18
Nomenclatura	12	Isoenzimas do citocromo P450	18
Incidência de interações de medicamentos fitoterápicos	12	Proteínas transportadoras de fármacos	20
Quem utiliza medicamentos fitoterápicos?	13	Interações farmacodinâmicas	21
O uso de medicamentos fitoterápicos em grupos de pacientes específicos	13	Formulando suas próprias conclusões	21
Diferenças do uso de medicamentos fitoterápicos em populações específicas	14	Monografias das interações de medicamentos fitoterápicos de A a Z	23
Atitudes relacionadas ao uso de medicamentos fitoterápicos	16	Índice	431

Considerações Gerais

Estrutura da publicação

As questões básicas envolvidas na avaliação da importância das interações entre medicamentos fitoterápicos (que, para o propósito deste livro, também incluem suplementos nutricionais e alguns alimentos) e outros medicamentos são similares àquelas envolvidas na interação entre os fármacos convencionais; entretanto, para os fitoterápicos, o cenário é complicado devido à variedade de sua natureza: além de serem misturas complexas, existem poucas informações fiéis sobre sua ocorrência e relevância.

Antes de utilizar este livro, é aconselhável a leitura desta breve seção de explanação para entender como os dados sobre as interações medicamentosas foram definidos, assim como a filosofia básica que é seguida para apresentá-los.

As monografias

Esta publicação inclui mais de 150 fitoterápicos, nutracêuticos ou suplementos alimentares. Para cada um desses produtos existe uma seção introdutória, que inclui os seguintes itens, quando apropriado:

- Sinônimos e espécies afins ou tipos, fontes e compostos afins
- Farmacopeias
- Constituintes
- Usos e indicações
- Farmacocinética
- Revisão das interações

Os sinônimos, os constituintes e os usos foram compilados a partir de várias fontes de referência. Estas incluem:

- Sweetman SC (ed), *Martindale: The Complete Drug Reference 36*. [online] London: Pharmaceutical Press <http://www.medicinescomplete.com/>
- Williamson EM, ed. *Potter's Herbal Cyclopaedia*. Saffron Walden: The C.W. Daniel Company Limited; 2003.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD (eds), *Herbal Medicines 3*. [online] London: Pharmaceutical Press <http://www.medicinescomplete.com/>
- Williamson EM, ed. *Major Herbs of Ayurveda*. 1st ed. London: Elsevier; 2002.

Mais de 550 monografias sobre interações foram incluídas, cada uma com um formato comum. Estas são subdivididas nas seguintes seções:

- Resumo ou sumário de leitura rápida.
- Evidências clínicas, detalhando as interações e citando as evidências clínicas disponíveis atualmente.

- Evidências experimentais. Devido à natureza das interações com fitoterápicos, muitos dados atualmente disponíveis provêm de estudos com animais e estudos *in vitro*. Embora esses dados nem sempre possam ser extrapolados para situações clínicas, eles podem ser utilizados para fornecer alguma ideia da probabilidade e potencial gravidade da interação. Estes foram deliberadamente separados dos dados clínicos, uma vez que esse último tipo de dado é mais adequado para prever resultados na prática.
- Mecanismo, para permitir um entendimento do porquê da ocorrência da interação.
- Importância e conduta. Assim como todos os produtos Stockley, fornecer um guia de como proceder em caso de interação é nosso principal objetivo. Uma pequena discussão busca auxiliar na rápida tomada de decisão clínica.
- Uma lista de todas as referências relevantes.

Algumas monografias foram compactadas em poucas subseções, em vez das mais usuais cinco subseções, quando a informação é limitada ou quando não há extensa necessidade de ser mais extensa.

As monografias também contêm uma forma adaptada das avaliações de risco/gravidade de interações medicamentosas, como utilizado na forma eletrônica de *Stockley's Interactions Alerts* e de *Stockley's Drug Interaction Pocket Companion*. Quando surgiram dificuldades para realizar a avaliação das monografias que abrangem vários pares de interações fármaco-fitoterápico, escolhemos o pior cenário para ilustrar o caso. A leitura da seção "Importância e conduta" explicará quais membros dos grupos de pacientes são mais suscetíveis de representar um problema.

As interações são classificadas segundo três categorias distintas:

- Ação: descreve se alguma ação precisa ou não ser tomada para reduzir a interação. Essa categoria varia de "evitar" a "nenhuma ação necessária".
- Gravidade: descreve o provável efeito no paciente de uma interação não evitada. Essa categoria varia de "grave" a "nada esperado".
- Evidência: descreve o peso das evidências da interação. Essa categoria varia de "extensa" a "teórica, fraca".

Essas classificações são combinadas para o enquadramento em um dos cinco símbolos:

- ☒ Interações em que há um resultado que ameace a vida, ou em que é considerado melhor evitar o uso simultâneo.

▲ Interações em que o uso simultâneo pode resultar em significativo risco ao paciente e, então, é necessário o ajuste da posologia ou o monitoramento rigoroso.

▲ Interações em que há um resultado potencialmente perigoso, mas como os dados são escassos, as conclusões sobre a interação são difíceis de delinear.

❓ Interações em que existe dúvida sobre o resultado do uso simultâneo, e, portanto, pode ser necessário orientar os pacientes sobre possíveis efeitos adversos e/ou considerar o monitoramento.

⊖ Interações que não são consideradas de importância clínica, ou quando não ocorre interação.

Pensamentos muito antes da concepção original desses símbolos e deliberadamente evitamos um sistema de código de cores ou números, pois não queríamos insinuar qualquer relação entre símbolos e cores. Em vez disso, escolhemos símbolos internacionalmente reconhecidos, que nos testes foram intuitivamente compreendidos por nosso público-alvo, composto por profissionais da saúde.

Existem também várias “monografias familiares” incluídas. Essas são destinadas para os constituintes que demonstraram interagir por conta própria, mas que são predominantes em vários fitoterápicos, sendo os flavonoides o exemplo mais comum nesse caso. Essa estrutura nos permite avaliar os dados relevantes em primeiro lugar e, se necessário, cruzar as referências. Como muitas plantas contêm uma infinidade desses constituintes, não seria possível abordá-los integralmente em cada monografia.

Seleção de dados

Este livro foi produzido pela equipe que escreveu o livro *Interações Medicamentosas de Stockley*, com auxílio e orientação de uma perita no campo dos fitoterápicos. O mesmo cuidado rigoroso utilizado para a produção da obra citada foi aplicado aqui, embora com algumas diferenças notáveis, particularmente na seleção dos dados para inclusão. Os dados sobre interações variam muito quanto à qualidade e à confiabilidade, principalmente quando se considera as interações entre fitoterápicos e outros medicamentos, ditos convencionais. As melhores informações vêm de estudos clínicos realizados com um grande número de pacientes sob condições rigorosamente controladas; no entanto, os dados de estudos realizados dessa forma utilizando fitoterápicos são escassos. De fato, aqueles que existem já foram incluídos em *Interações Medicamentosas de Stockley*. O que esta publicação tenta fazer é avaliar a riqueza de dados de estudos realizados com animais e *in vitro*, os quais não seriam normalmente considerados para inclusão no livro *Interações Medicamentosas de Stockley*.

Assim como em todas as nossas publicações, realizamos uma extensiva pesquisa na literatura, consideramos orientações publicadas por órgãos reguladores e buscamos evitar citações secundárias da literatura, sempre que possível. Alguns dos estudos citados em artigos ou livros sobre interações fármaco-fitoterápico são de qualidade duvidosa e alguns são meramente especulativos. Nós os incluímos porque eles aparecem em outras fontes de referências para interações, mas

tentamos colocar seus resultados e recomendações em perspectiva.

Os fitoterápicos, os suplementos alimentares e os nutracêuticos selecionados para inclusão nesta primeira edição foram escolhidos com base em sua popularidade e/ou porque apresentam interações reportadas associadas a eles.

Nomenclatura

Todo o cuidado foi tomado para identificar corretamente os fitoterápicos envolvidos nas interações. A nomenclatura botânica e o vasto número de nomes populares utilizados para plantas podem ser muito confusos. Dessa forma, adotamos um nome para cada planta medicinal, que é usado em toda a monografia, e ainda no decorrer do livro. No entanto, estamos cientes de que não é possível sempre selecionar o nome mais apropriado para alguns países. Portanto, foram incluídos sinônimos para auxiliar os usuários que conhecem as plantas por nomes diferentes. Os sinônimos provêm de várias fontes respeitadas e foram checados na base de dados extremamente útil construída por Kew (Royal Botanic Gardens, Kew (2002). *electronic Plant Information Centre*. Disponível em <http://epic.kew.org/epic>). Ocasionalmente, o mesmo sinônimo foi utilizado para mais de uma planta e, nesse caso, tivemos o cuidado de destacar o potencial para confusão.

Salientamos nossa escolha pelo termo “medicamentos convencionais” para distinguir os produtos que são licenciados e comumente usados na medicina ocidental. Essa nomenclatura não intenta sugerir nenhuma preferência, é simplesmente uma maneira de deixar claro sobre qual preparação estamos discutindo.

Similarmente, existe um potencial para confusão entre as cumarinas sintéticas utilizadas como anticoagulantes (p. ex., varfarina, acenocumarol) e aquelas cumarinas que ocorrem naturalmente nas plantas. Nós escolhemos então utilizar o termo “cumarinas” para as de origem sintética, e “cumarinas naturais” para as originárias das plantas.

Incidência de interações de medicamentos fitoterápicos

A incidência de interações entre fitoterápicos e suplementos alimentares com medicamentos convencionais ainda não é completamente conhecida, e não existe um órgão que forneça as informações confiáveis atualmente disponíveis para delinear a avaliação da escala de qualquer eventual problema ou a predição de desfechos clínicos. Mesmo no caso do hipérico, que é conhecido por interagir com vários fármacos, a importância clínica de alguns casos reportados não pode ser avaliada com precisão devido à variação na natureza própria da planta e dos produtos produzidos a partir dela. No geral, a falta de evidências pode decorrer de subnotificação ou de interações não reconhecidas, mas também existe a possibilidade de que muitos fitoterápicos apresentem um perfil geralmente seguro e não interajam muito com os fármacos. Dada a pouca qualidade das informações disponíveis, pode ser difícil colocar os problemas em perspectiva e, na ausência de boas evidências, a especulação toma conta. Ivan Stockley, um pioneiro no campo da investigação de interações medicamentosas, frequentemente alega que os dados sobre as interações são muito divergentes em qualidade e confiabilidade, e afirmou que “às vezes eles não são

mais que adivinhações especuladoras e teorias alarmistas, santificadas por citações repetidas até que comecem a se tornar praticamente concretas”. Embora essas observações tenham sido feitas no contexto de interações medicamentosas, elas são ainda mais pertinentes quando aplicadas às interações fármaco-fitoterápico, em que relatos anedóticos, estudos sem controle ou dados baseados apenas em estudos com animais são as principais formas de evidência disponíveis. Esses dados têm de ser avaliados com muito cuidado antes da orientação aos pacientes para a segurança (ou não) de combinações de fitoterápicos ou outros suplementos com medicamentos convencionais. Embora muitas publicações utilizem evidências teóricas para aconselhar sobre essa questão, existe o perigo de que os pacientes (e seus amigos e familiares) que já utilizaram suplementos e medicamentos em conjunto sem problemas não acreditem em um bom aconselhamento – e, subsequentemente, usem combinações incompatíveis, de efeito prejudicial à saúde. Também deve-se salientar que, apesar das evidências sem fundamento (anedóticas) ou teóricas serem corretamente consideradas como inaceitáveis, frequentemente é dada uma certa credibilidade (indevida, diga-se de passagem) quando essas indicam toxicidade; e os consumidores de produtos naturais costumam seguir esse comportamento ambíguo. Obviamente, a melhor solução para esse problema é a disponibilização de provas confiáveis, e a importância dos relatos deve ser baseada na natureza da evidência que eles fornecem. Em primeiro lugar, seria mais viável saber a extensão do problema e o risco ou a probabilidade da interação medicamento-fármaco-fitoterápico. No entanto, o número de pessoas que utilizam suplementos não é conhecido com precisão, apesar de, nos últimos 10 anos, vários estudos estarem sendo realizados para tentar avaliar esse dado. Conhecimento não somente de quem, mas como e por que as pessoas estão utilizando fitoterápicos pode ajudar a identificar possíveis problemas ou alertar sobre eles, antes que surjam.

Quem utiliza medicamentos fitoterápicos?

O uso de fitoterápicos e suplementos alimentares está aumentando drasticamente em várias partes do mundo, sobretudo na Europa, nos Estados Unidos e na Austrália, como parte da popularidade da medicina alternativa e complementar (MAC). É difícil determinar a extensão do uso de fitoterápicos por consumidores e pacientes, em um mercado em grande parte não regulado, especialmente com tantos fitoterápicos sendo vendidos pela internet, e estudos sendo criticados por falhas metodológicas. Entretanto, não há dúvidas de que a utilização de fitoterápicos e produtos nutricionais concomitantemente com medicamentos convencionais é uma importante questão, e a proposta deste livro é prover informações para que essa prática seja conduzida da forma mais segura possível.

Uma ideia do tamanho do mercado e de seu recente crescimento pode ser obtida a partir de uma série de estudos realizados nos últimos anos nos Estados Unidos. Em 1997, os resultados de uma pesquisa nacional¹ indicaram que aproximadamente 12% dos adultos responderam que utilizaram fitoterápicos no último ano, o que representa um aumento de 380% desde 1990, e quase 1 em cada 5 dos entrevistados utilizaram medicamentos convencionais concomitantemente com suplementos vitamínicos ou à

base de plantas. Em 1998 e 1999, uma pesquisa com mais de 2.500 adultos estimou que 14% da população utilizou produtos fitoterápicos, e, dos indivíduos que utilizaram medicamentos convencionais, 16% combinaram seu uso com suplementos à base de plantas.² Os dados obtidos a partir de outro estudo realizado nos Estados Unidos em 1999 demonstraram que 9,6% dos adultos usaram medicamentos fitoterápicos,³ valor menor do que seria esperado de acordo com o estudo anterior, e isso ilustra os problemas de avaliar com precisão o comportamento do consumidor, mas ainda assim houve um aumento significativo desde 1990. Em 2002, o uso anual de suplementos alimentares aumentou 18,8%.⁴ Embora a precisão desses números possa ser questionada, o que também é digno de destaque é que os estudos foram realizados na população em geral, por isso é lógico supor que o número de usuários entre pacientes pode ser ainda maior.

Uma pesquisa realizada no Reino Unido em 1994 sugeriu que a prevalência do uso de medicina alternativa (que incluiu fitoterápicos) foi de 8,5% da população, enquanto na Alemanha, em 1996, era muito mais elevada, 65%. A menor utilização no Reino Unido poderia ser decorrente da diferença cultural, porque diferentes tipos de uso foram avaliados (um ano *versus* tempo de vida) ou porque, na época, o Reino Unido estava passando por um período de dificuldade econômica e, geralmente, a MAC é paga pelos pacientes.⁵ Informações úteis sobre o uso de fitoterápicos podem ser obtidas também a partir do valor monetário do mercado. Em 2002, o seguro de saúde francês pagou \$91 milhões em reembolso parcial em prescrições de ginkgo, saw palmetto e ameixa-africana, no valor total de \$196 milhões, e, em 2003, o seguro de saúde alemão pagou \$283 milhões em reembolso por medicamentos fitoterápicos prescritos, incluindo ginkgo, hipérico, saw palmetto, espinheiro-branco, raiz de urtiga e sementes de abóbora. Esses dados não incluem compras de medicamentos fitoterápicos sem prescrição médica, mas sabe-se que, em 2003, países europeus gastaram quase \$5 bilhões (a preço dos fabricantes) em medicamentos fitoterápicos sem receita⁶ e, obviamente, o custo para o consumidor seria muito maior.

1. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a followup national survey. *JAMA* (1998) 280, 1569-75.
2. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States. The Slone Survey. *JAMA* (2002) 287, 337-44.
3. Ni H, Simile C, Hardy AM. Utilization of complementary and alternative medicine by United States adults: results from the 1999 national health interview survey. *Med Care* (2002) 40, 353-8.
4. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch Intern Med* (2005) 165, 281-6.
5. Ernst E. Prevalence of use of complementary/alternative medicine – a systematic review. *Bull WHO* (2000) 78, 252-7.
6. De Smet PAGM. Herbal Medicine in Europe – Relaxing Regulatory Standards. *N Engl J Med* (2005) 352, 1176-8.

O uso de medicamentos fitoterápicos em grupos de pacientes específicos

(a) Pacientes com câncer

Certos grupos de pacientes apresentam uma maior incidência no uso de tais produtos que outros. Em geral,

pensa-se que os pacientes com câncer, por exemplo, têm um nível excepcionalmente elevado de consumo de fitoterápicos e suplementos alimentares. Um dos primeiros estudos que coletaram informações disponíveis sobre o uso da MAC em pacientes com câncer foi realizado em 1998, quando uma revisão sistemática de 26 pesquisas de 13 países foi publicada. O uso de MAC em adultos variou de 7 a 64%, com uma utilização média de 31,4%.¹ O alto grau de variabilidade pode ter ocorrido devido aos diferentes entendimentos do termo MAC, por parte tanto dos investigadores quanto dos pacientes, mas também ilustra que os resultados devem ser interpretados com muito cuidado. Um estudo subsequente mostrou que o uso da MAC (tanto por automedicação quanto por consulta médica) aumentou significativamente de 1998 a 2005 em pacientes com câncer, e foi estimado que mais de 80% de todas as mulheres com câncer de mama utilizavam MAC, sendo que 41% em tentativa específica para o tratamento do câncer. Os fitoterápicos mais comumente utilizados para esse propósito em 2005 foram sementes de linhaça, chá-verde e vitaminas (C e E).² Uma pesquisa nos Estados Unidos com pacientes ambulatoriais com câncer indicou que 83,3% utilizam ao menos uma forma de MAC. Vitaminas e fitoterápicos eram utilizados por 62,6% dos pacientes, e o uso foi maior em mulheres e em adultos jovens.³ Esses dados foram refletidos em um estudo de 2005 que confirmou que, dos pacientes sobreviventes à quimioterapia, 91% reportaram o uso de ao menos uma forma de MAC (mais frequentemente, dietas, massagens e fitoterápicos). Destes pacientes, somente 57% discutiram a administração de ao menos uma dessas terapias com seus médicos.⁴

O uso de fitoterápicos por pacientes com câncer parece ser maior em algumas partes do mundo: na Nova Zelândia, 49% dos pacientes com câncer de um centro regional usaram MAC (mais comumente, vitaminas, antioxidantes, dietas alternativas e fitoterápicos) para aumentar a qualidade de vida e na expectativa de cura (47 e 30% dos usuários de MAC, respectivamente). A MAC foi considerada útil no tratamento de câncer por 71% dos pacientes, e 89% a consideraram segura. Pacientes jovens tendem a utilizar mais a MAC.⁵ Os diferentes padrões do uso de fitoterápicos entre pacientes com câncer submetidos à quimioterapia paliativa ou curativa também têm sido estudados, e os resultados confirmam que os dois grupos com frequência utilizam fitoterápicos simultaneamente à quimioterapia (37 e 38%, respectivamente), mas com uma intenção um pouco diferente. Pacientes que fazem uso da quimioterapia paliativa tendem a utilizar com mais frequência fitoterápicos que os pacientes da quimioterapia curativa (78 versus 67%), enquanto pacientes da quimioterapia curativa usam fitoterápicos muito mais frequentemente para atenuar os efeitos adversos (31 versus 3%).⁶

(b) Pacientes em programas para perda de peso

Outro grupo de pacientes conhecidos pelo uso regular de suplementos são aqueles em programas para perda de peso, e a maioria destes (73,8%) utiliza suplementos contendo estimulantes como efedra, cafeína e/ou laranja-amarga. Um estudo com norte-americanos adultos estimou que 15,2% (mulheres 20,6%, homens 9,7%) utilizaram suplementos para perda de peso alguma vez: 8,7%

no último ano (mulheres 11,3%, homens 6%). A maioria das mulheres que utilizaram suplementos para perda de peso estava na faixa etária de 18 a 34 anos (16,7%), e o uso foi igualmente prevalente entre diferentes grupos étnicos e níveis educacionais. O mais preocupante é que muitos adultos utilizaram os suplementos a longo prazo, e a maioria nunca discutiu essa prática com seus médicos.⁷

(c) Pacientes internados em hospitais

Um estudo do uso de fitoterápicos em cuidado perioperatório identificou os medicamentos mais comumente utilizados e avaliou seus potenciais para desencadear efeitos adversos e interações medicamentosas em pacientes que estavam sendo submetidos a procedimentos cirúrgicos. As conclusões demonstraram que alguns fitoterápicos podem ser um perigo potencial para pacientes perioperatórios (como hipérico, devido ao seu efeito de indução enzimática, e valeriana, devido aos seus efeitos sedativos), mas nenhuma atenção foi dada à incidência desses eventos.⁸ Entretanto, em 2007, um estudo com 299 pacientes em enfermarias de clínicas médicas de dois hospitais em Israel demonstrou que 26,8% dos indivíduos utilizaram medicamentos fitoterápicos ou suplementos alimentares; interações potenciais foram observadas em 7,1%. Os autores sugeriram que pacientes, em sua maioria, não foram questionados especificamente sobre o consumo de fitoterápicos por suas equipes médicas.⁹

1. Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer* (1998) 83, 777–82.
2. Boon HS, Olatunde F, Zick SM. Trends in complementary/alternative medicine use by breast cancer survivors: comparing survey data from 1998 and 2005. *BMC Womens Health* (2007) 7, 4.
3. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol* (2000) 18, 2505–14.
4. Yates JS, Mustian KM, Morrow GR, Gillies LJ, Padmanaban D, Atkins JN, Issell B, Kirshner JJ, Colman LK. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support Care Cancer* (2005) 13, 806–11.
5. Chrystal K, Allan S, Forgeson G, Isaacs R. The use of complementary/alternative medicine by cancer patients in a New Zealand regional cancer treatment centre. *N Z Med J* (2003) 116, U296.
6. Engdal S, Steinsbekk A, Klepp O, Nilsen OG. Herbal use among cancer patients during palliative or curative chemotherapy treatment in Norway. *Support Care Cancer* (2008) 16, 763–9.
7. Blanck HM, Serdula MK, Gillespie C, Galuska DA, Sharpe PA, Conway JM, Khan LK, Ainsworth BE. Use of nonprescription dietary supplements for weight loss is common among Americans. *J Am Diet Assoc* (2007) 107, 441–7.
8. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan C-S. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* (2001) 286, 208–16.
9. Goldstein LH, Elias M, Ron-Avraham G, Biniarishvili BZ, Madjar M, Kamargash I, Braunstein R, Berkovitch M, Golik A. Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. *Br J Clin Pharmacol* (2007) 64, 373–80.

Diferenças do uso de fitoterápicos em populações específicas

(a) Idosos

O uso de MAC é elevado em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos (27,7%, de acordo com um estudo norte-americano), mas diminui entre aqueles de 75 anos ou mais, e, em geral, as mulheres utilizam mais MAC que

os homens. O maior índice de utilização parece ocorrer entre os asiáticos (48,6%), seguidos pelos hispânicos (31,6%), brancos (27,7%) e negros (20,5%).¹ Os dados de um estudo de 2002 que incluiu suplementos à base de plantas medicinais, com análise limitada a adultos de 65 anos ou mais, mostrou que os fitoterápicos foram um importante componente em sua conduta de saúde. Enquanto cerca de 25% dos asiáticos e hispânicos idosos utilizaram fitoterápicos, somente 10% dos negros e brancos idosos o fizeram; os fitoterápicos utilizados e as razões para seu uso também diferiram de acordo com a etnia.²

É também aparente que, o uso de fitoterápicos pelos idosos, concomitantemente aos medicamentos convencionais, tanto prescritos quanto não prescritos, é generalizado. O risco de reações adversas foi avaliado em pacientes supervisionados por médicos, utilizando a análise retrospectiva dos dados da entrevista do Cardiovascular Health Study em quatro anos diferentes. Dos 5.052 participantes, a média de idade no início do estudo foi de 75 anos, 60,2% eram mulheres, 16,6% afro-americanos e 83,4% brancos. De 1994 a 1999, o número de usuários de fitoterápicos aumentou de 6,3 para 15,1%, e o número daqueles que utilizavam fitoterápicos concomitantemente aos medicamentos convencionais também cresceu de 6 para 14,4%. Combinações potencialmente perigosas foram observadas em 393 entrevistas, a maioria (379 casos em 281 indivíduos) envolvendo risco de hemorragia devido ao uso de alho, ginkgo ou ginseng simultaneamente ao ácido acetilsalicílico, varfarina, ticlopidina ou pentoxifilina. Outras 786 combinações de fitoterápicos com medicamentos convencionais foram consideradas por apresentar algum risco teórico ou não comprovado de reação adversa.³

Os tipos de produtos utilizados obviamente refletem a faixa etária do grupo, e os produtos de uso mais comum pelos idosos são aqueles envolvidos no tratamento de doenças degenerativas ou relacionadas à idade. Em um grupo predominantemente de brancos (91%), o uso de suplementos alimentares foi pesquisado em cada ano de 1994 a 1999 em uma média de 359 pacientes, homens (36%) e mulheres (64%), com idades entre 60 e 99 anos. Em 1999, a glucosamina emergiu como o suplemento mais utilizado (não vitamínico, não mineral), seguido por ginkgo, condroitina e alho. Entre as mulheres, houve uma tendência significativa ao aumento do uso de cimicifuga, óleo de borragem, óleo de calêndula, óleo de linhaça, condroitina, prasterona (deidroepiandrosterona), alho, ginkgo, glucosamina, extrato das sementes de uva, espineiro-branco e hipérico. Entre os homens, ácido alfali-poico, ginkgo e extrato das sementes de uva apresentaram uma tendência semelhante.⁴

(b) Crianças

Surpreendentemente, o uso de fitoterápicos e suplementos alimentares por crianças também pode ser elevado, assim como o uso concomitante com medicamentos convencionais. Uma amostragem de pacientes em emergências pediátricas foi realizada nos Estados Unidos durante um período de três meses em 2001, com a participação de 153 famílias, sendo a média de idade dos pacientes de 5,3 anos. Os resultados indicaram que 45% dos médicos indicaram produtos à base de plantas para as crianças, e os mais comuns foram

o suco ou a planta babosa (44%), a equinácea (33%) e o funcho (25%).⁵

Mais recentemente, 1.804 famílias foram entrevistadas em um estudo realizado com pais e pacientes de até 18 anos em uma grande emergência pediátrica em Toronto, Canadá. Medicamentos convencionais e fitoterápicos ou suplementos foram utilizados simultaneamente por 20% dos pacientes, e 15% utilizavam mais de um tipo de fitoterápico. Os autores desse estudo identificaram possíveis interações fitoterápico-medicação ou fitoterápico-fitoterápico em 16% das crianças.⁶

(c) Gênero

Os estudos normalmente demonstram que o uso de fitoterápicos é maior em mulheres do que em homens, e isso parece ser verdade por muitas razões, apesar da falta de confiabilidade dos dados demonstrados nas pesquisas. As mulheres geralmente vivem mais do que os homens, e as pessoas idosas utilizam mais suplementos; mulheres tendem a ser as encarregadas dos cuidados primários às crianças e aos idosos e da compra dos remédios mais utilizados no cotidiano do lar, bem como utilizam mais produtos para perda de peso que os homens. Em vários estudos, sugere-se que as mulheres são pelo menos duas vezes mais propensas a utilizar fitoterápicos ou suplementos do que os homens.^{1,7-10}

(d) Nível educacional e conhecimento sobre fitoterápicos

Pessoas de todos os níveis educacionais podem fazer uso de fitoterápicos e suplementos alimentares. Alguns estudos sugerem que o uso é similar na maioria dos níveis de escolaridade,¹⁰ enquanto outros demonstram que indivíduos com nível superior utilizam mais fitoterápicos.^{4,7,11} Apesar dos altos níveis educacionais, é uma grande preocupação o fato de os consumidores não terem um alto nível correspondente de conhecimento sobre os medicamentos fitoterápicos consumidos. Um estudo realizado com pessoas que cuidam de pacientes relatou que, daqueles que administravam fitoterápicos aos seus filhos, 88% tinham ao menos um ano de estudo no ensino superior. Entretanto, 77% dos participantes desse estudo não acreditavam, ou não tinham certeza, se os fitoterápicos apresentavam qualquer efeito adverso; somente 27% indicaram um potencial efeito adverso, e 66% não tinham certeza, ou pensavam que medicamentos fitoterápicos não interagem com outros medicamentos.⁵ Em um estudo realizado em Israel com usuários de "medicamentos naturais", 56,2% acreditavam que esses não causavam efeitos adversos.¹² Na Austrália, foram avaliadas as percepções relacionadas à MAC, particularmente quanto à segurança e à eficácia, dos pacientes do departamento de emergência por comparação dos indivíduos que utilizavam MAC (68% dos pacientes examinados) com os que não utilizavam. Em ambos os casos, não houve diferenças significativas entre usuários e não usuários, sendo que 44,1% afirmaram que a MAC não continha fármacos e, mais alarmante, 28,5% concordaram, ou afirmaram veementemente, que o uso de MAC concomitante com medicamentos prescritos é sempre seguro. No entanto, o maior número de usuários da MAC concordou que sua utilização era segura e podia prevenir que as pessoas ficassem doentes, além disso, afirmaram que essa é mais efetiva que os medicamentos

prescritos. Adicionalmente, pouquíssimos indivíduos que utilizavam MAC concordavam que os medicamentos convencionais são seguros.¹³

(e) População rural

Uma pesquisa via questionário postal na Austrália demonstrou um elevado índice de uso da MAC pelas pessoas que vivem em áreas rurais de New South Wales, sendo o alho e a equinácea as plantas mais utilizadas. Daqueles que responderam ao questionário, 70,3% relataram o uso de um ou mais produtos de MAC, e 62,7% consultavam com médicos especializados.¹⁴ Na Jamaica, um estudo foi realizado simultaneamente em Kingston (porção urbana) e Clarendon (porção rural) com 743 pacientes que foram atendidos pelo sistema de saúde e farmácias. Os medicamentos fitoterápicos foram administrados conjuntamente aos medicamentos convencionais por 80% dos entrevistados, e 87% destes não informaram aos seus médicos sobre o uso concomitante. Na comunidade rural, 92% dos entrevistados utilizavam medicamentos fitoterápicos juntamente com convencionais, comparados com 70% daqueles que residem em área urbana.¹⁵

1. Arcury TA, Suerken CK, Grzywacz JG, Bell RA, Lang W, Quandt SA. Complementary and alternative medicine use among older adults: ethnic variation. *Ethn Dis* (2006) 16, 723–31.
2. Arcury TA, Grzywacz JG, Bell RA, Neiberg RH, Lang W, Quandt SA. Herbal remedy use as health self-management among older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* (2007) 62, S142–9.
3. Elmer GW, Lafferty WE, Tyree PT, Lind BK. Potential interactions between complementary/alternative products and conventional medicines in a Medicare population. *Ann Pharmacother* (2007) 41, 1617–24.
4. Wold RS, Lopez ST, Yau CL, Butler LM, Pareo-Tubbeh SL, Waters DL, Garry PJ, Baumgartner RN. Increasing trends in elderly persons' use of nonvitamin, nonmineral dietary supplements and concurrent use of medications. *J Am Diet Assoc* (2005) 105, 54–63.
5. Lanski SL, Greenwald M, Perkins A, Simon HK. Herbal therapy use in a pediatric emergency department population: expect the unexpected. *Pediatrics* (2003) 111, 981–5.
6. Goldman RD, Rogovik AL, Lai D, Vohra S. Potential interactions of drug-natural health products and natural health products-natural health products among children. *J Pediatr* (2008) 152, 521–6.
7. Schaffer DM, Gordon NP, Jensen CD, Avins AL. Nonvitamin, nonmineral supplement use over a 12-month period by adult members of a large health maintenance organization. *J Am Diet Assoc* (2003) 103, 1500–5.
8. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol* (2000) 18, 2505–14.
9. Yates JS, Mustian KM, Morrow GR, Gillies LJ, Padmanaban D, Atkins JN, Issell B, Kirshner JJ, Colman LK. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support Care Cancer* (2005) 13, 806–11.
10. Blanck HM, Serdula MK, Gillespie C, Galuska DA, Sharpe PA, Conway JM, Khan LK, Ainsworth BE. Use of nonprescription dietary supplements for weight loss is common among Americans. *J Am Diet Assoc* (2007) 107, 441–7.
11. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch Intern Med* (2005) 165, 281–6.
12. Givone SM, Liberman N, Klang S, Kahan E. Are people who use 'natural drugs' aware of their potentially harmful side effects and reporting to family physician? *Patient Educ Couns* (2004) 53, 5–11.
13. Taylor DMD, Walsham N, Taylor SE, Wong LF. Complementary and alternative medicines versus prescription drugs: perceptions of emergency department patients. *Emerg Med J* (2006) 23, 266–8.
14. Wilkinson JM, Simpson MD. High use of complementary therapies in a New South Wales rural community. *Aust J Rural Health* (2001) 9, 166–71.
15. Delgoda R, Ellington C, Barrett S, Gordon N, Clarke N, Younger N. The practice of polypharmacy involving herbal and prescription medicines in the treatment of diabetes mellitus, hypertension and gastrointestinal disorders in Jamaica. *West Indian Med J* (2004) 53, 400–5.

Atitudes relacionadas ao uso de medicamentos fitoterápicos

Os indivíduos que utilizam fitoterápicos e suplementos alimentares reportam que suas fontes primárias são amigos ou conhecidos em 80% dos casos, e somente 45% daqueles que administram medicamentos fitoterápicos aos seus filhos discutem esse uso com médicos ou farmacêuticos.¹ Em um estudo, 44,7% nunca reportaram o uso de fitoterápicos aos seus médicos, e 11% o fizeram raramente.² Novamente, essa é uma tendência geral encontrada em outros estudos,³ às vezes com níveis ainda mais elevados (p. ex., até 70%) de falta de comunicação.⁴ Em outro estudo realizado na Nova Zelândia, somente 41% dos pacientes omitiram o uso da MAC para seus oncologistas, e quase um terço começou a utilizar esses medicamentos antes de ser atendido no centro de tratamento de câncer.⁵ Em um estudo com pacientes internados no hospital, observou-se que 94% dos pacientes não foram questionados especificamente sobre o consumo de medicamentos fitoterápicos pelas equipes médicas, e somente 23% dos arquivos médicos do hospital citavam o uso de medicamentos fitoterápicos ou suplementos alimentares.⁶ De fato, em vários estudos, mesmo quando o questionamento era feito, muitos pacientes não informavam aos seus médicos que utilizavam remédios à base de plantas.^{7,8}

Essa grave subnotificação realizada pelos pacientes talvez possa ocorrer porque eles consideram os medicamentos fitoterápicos seguros, mesmo se administrados simultaneamente com medicamentos prescritos.⁹ Um estudo encontrou uma importante correlação entre a crença de que os medicamentos fitoterápicos podem causar efeitos adversos e a tendência de reportar seu uso ao médico da família.² Alguns pacientes podem temer que os médicos desaprovem e, como os consideram medicamentos seguros, não veem nenhuma razão para atrair mais problemas pela revelação dessa prática. Infelizmente, mesmo quando os pacientes relatam o uso de fitoterápicos aos médicos ou farmacêuticos, não existe garantia de que estarão disponíveis informações ou conselhos precisos. Os médicos normalmente subestimam a extensão do uso desses medicamentos por seus pacientes e com frequência não pedem informações ao paciente. Pior ainda, em uma pesquisa, 51% dos médicos afirmaram acreditar que medicamentos fitoterápicos não geram efeitos adversos, ou que estes são muito leves, e 75% admitiram ter pouco ou nenhum conhecimento sobre o assunto.¹⁰ Os farmacêuticos têm a mesma probabilidade de encontrar pacientes que utilizam suplementos juntamente com medicamentos prescritos ou não, e podem ser questionados por conselhos, ou eles podem vender ou fornecer medicamentos fitoterápicos. Muitos farmacêuticos (assim como muitos médicos) não acham que têm conhecimento básico suficiente, ou informações disponíveis, para recomendar esses medicamentos com segurança,¹¹ embora, de acordo com um estudo de coorte internacional de farmacêuticos, 84% utilizaram MAC em algum momento de suas vidas,

e 81% acham que têm conhecimento e habilidades inadequadas para aconselhar os pacientes.¹² O uso pessoal de suplementos alimentares foi correlacionado a um aumento de duas vezes na probabilidade de que o farmacêutico os recomende a um paciente.¹¹

1. Lanski SL, Greenwald M, Perkins A, Simon HK. Herbal therapy use in a pediatric emergency department population: expect the unexpected. *Pediatrics* (2003) 111, 981–5.
2. Giveon SM, Liberman N, Klang S, Kahan E. Are people who use 'natural drugs' aware of their potentially harmful side effects and reporting to family physician. *Patient Educ Couns* (2004) 53, 5–11.
3. Wold RS, Lopez ST, Yau CL, Butler LM, Pareo-Tubbeh SL, Waters DL, Garry PJ, Baumgartner RN. Increasing trends in elderly persons' use of nonvitamin, nonmineral dietary supplements and concurrent use of medications. *J Am Diet Assoc* (2005) 105, 54–63.
4. Blanck HM, Serdula MK, Gillespie C, Galuska DA, Sharpe PA, Conway JM, Khan LK, Ainsworth BE. Use of nonprescription dietary supplements for weight loss is common among Americans. *J Am Diet Assoc* (2007) 107, 441–7.
5. Chrystal K, Allan S, Forgeson G, Isaacs R. The use of complementary/alternative medicine by cancer patients in a New Zealand regional cancer treatment centre. *N Z Med J* (2003) 116, U296.
6. Goldstein LH, Elias M, Ron-Avraham G, Biniashvili BZ, Madjar M, Kamargash I, Braunstein R, Berkovitch M, Golik A. Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. *Br J Clin Pharmacol* (2007) 64, 373–80.
7. Engdal S, Steinsbekk A, Klepp O, Nilsen OG. Herbal use among cancer patients during palliative or curative chemotherapy treatment in Norway. *Support Care Cancer* (2008) 16, 763–9.
8. Delgoda R, Ellington C, Barrett S, Gordon N, Clarke N, Younger N. The practice of polypharmacy involving herbal and prescription medicines in the treatment of diabetes mellitus, hypertension and gastrointestinal disorders in Jamaica. *West Indian Med J* (2004) 53, 400–5.
9. Taylor DMD, Walsham N, Taylor SE, Wong LF. Complementary and alternative medicines versus prescription drugs: perceptions of emergency department patients. *Emerg Med J* (2006) 23, 266–8.
10. Giveon SM, Liberman N, Klang S, Kahan E. A survey of primary care physicians' perceptions of their patients' use of complementary medicine. *Complement Ther Med* (2003) 11, 254–60.
11. Howard N, Tsourounis C, Kapusnik-Uner J. Dietary supplement survey of pharmacists: personal and professional practices. *J Altern Complement Med* (2001) 7, 667–80.
12. Koh HL, Teo HH, Ng HL. Pharmacists' patterns of use, knowledge, and attitudes toward complementary and alternative medicine. *J Altern Complement Med* (2003) 9, 51–63.

Interações entre medicamentos fitoterápicos e medicamentos convencionais

Uma interação ocorre quando o efeito de um fármaco é alterado pela presença de outra substância, incluindo aquelas contidas em medicamentos fitoterápicos, alimentos e agentes químicos ambientais.

Essa definição é, obviamente, tão verdadeira para medicamentos convencionais quanto para medicamentos fitoterápicos. As consequências podem ser nocivas se a interação causar um aumento na toxicidade do fármaco. Um exemplo potencial é o aumento da toxicidade da amicacina quando administrada concomitantemente ao ginkgo (ver Ginkgo + Aminoglicosídeos, p. 215). Uma redução na eficácia devido a uma interação pode, às vezes, ser tão perigosa quanto um aumento. Por exemplo, a redução dos níveis de ciclosporina causada pelo hipérico ocasiona a rejeição de transplantes, em alguns casos (ver Hipérico + Ciclosporina, p. 258).

Como ocorre com qualquer publicação que detalha os efeitos adversos de fármacos, seria muito fácil con-

cluir, depois de folhear este livro, que é extremamente arriscado tratar indivíduos com medicamentos convencionais e fitoterápicos, mas essa seria uma reação exagerada. Pacientes podem aparentemente tolerar interações adversas de forma extraordinária, e muitas interações podem ser manipuladas (p. ex., por meio do ajuste de dose), de modo que o efeito pode não ser reconhecido, de forma consciente, como resultado da interação.

Uma das razões pelos quais frequentemente é difícil a detecção das interações é a variabilidade considerável entre os pacientes. Nós agora conhecemos muitos dos fatores de predisposição e proteção que determinam se uma interação ocorre ou não. Mas na prática ainda é muito difícil prever o que acontecerá quando um paciente receber dois medicamentos com potencial para interação entre si. Esse efeito é agravado se considerarmos as interações de medicamentos fitoterápicos, pois eles estão sujeitos a um grau de variabilidade.

Variabilidade de medicamentos fitoterápicos

Extratos de plantas diferem de medicamentos convencionais, pois são misturas complexas de vários compostos bioativos. Isso dificulta a avaliação da contribuição de cada constituinte na atividade geral, incluindo a avaliação de suas possíveis interações com fármacos. Produtos naturais são suscetíveis a uma grande variação, e, mesmo quando padronizados para um ou mais dos seus constituintes, ainda podem haver diferenças entre os outros vários constituintes presentes, e as diversas substâncias podem afetar diferentes enzimas metabólicas. Assim como a planta, o método pelo qual um extrato é preparado também afetará sua composição, e, portanto, sua potencial interação. Isso é bem ilustrado por um estudo que avaliou preparações de equinácea. Esse estudo observou que um extrato padronizado e registrado na Suíça de *Echinacea purpurea* inibiu moderadamente as isoenzimas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 do citocromo P450, sendo a CYP3A4 a mais afetada. Entretanto, quando esse e uma série de outros produtos foram selecionados por sua capacidade inibitória da CYP3A4, o potencial inibitório dos produtos variou em um fator de 150.¹

Às vezes, o efeito total de um extrato apresenta efeito diferente no citocromo P450 que o de um constituinte isolado contido no extrato. Por exemplo, com uma mistura de isoflavonas de soja contendo genisteína não foi observado efeito hepático em ratos na CYP1A2 e CYP2E1,² enquanto a genisteína isolada demonstrou inibição tanto da CYP2E1 quanto da CYP1A2 em estudos experimentais.³ Ainda deve ser investigado se esse efeito ocorre devido às diferenças entre as espécies, a um efeito dose-dependente ou à ação antagonista de alguns constituintes do extrato, porém provavelmente é outro exemplo do perigo de se extrapolar resultados de diferentes tipos de experimentos sobre os constituintes individuais para situações clínicas envolvendo toda uma mistura.

Esses breves exemplos demonstram que o mecanismo de interação de fármacos com medicamentos fitoterápicos pode, às vezes, ser similar às interações que ocorrem entre medicamentos convencionais.

1. Modarai M, Gertsch J, Suter A, Heinrich M, Kortenamp A. Cytochrome P450 inhibitory action of Echinacea preparations differs

widely and co-varies with alkylamide content. *J Pharm Pharmacol* (2007) 59, 567–73.

- Kishida T, Nagamoto M, Ohtsu Y, Watakabe M, Ohshima D, Nashiki K, Mizushige T, Izumi T, Obata A, Ebihara K. Lack of an inducible effect of dietary soy isoflavones on the mRNA abundance of hepatic cytochrome P-450 isozymes in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* (2004) 68, 508–15.
- Helsby NA, Chipman JK, Gescher A, Kerr D. Inhibition of mouse and human CYP 1A and 2E1-dependent substrate metabolism by the isoflavonoids genistein and equol. *Food Chem Toxicol* (1998) 36, 375–82.

Mecanismos de interação de fármacos

Alguns medicamentos interagem de formas muito particulares, mas, assim como muitos exemplos que este livro amplamente ilustra, existem certos mecanismos de interação que são encontrados em diversos casos. Alguns desses mecanismos comuns são discutidos aqui com mais detalhes que nas monografias individuais, de modo que apenas uma breve referência foi feita nas monografias. Essa discussão é restrita àqueles mecanismos que são extensivamente investigados com medicamentos fitoterápicos.

Muitos medicamentos não interagem por um único mecanismo, mas com frequência por dois ou mais combinados, ainda que, para maior clareza, os mecanismos sejam tratados como se ocorressem isoladamente. Por conveniência, as formas de interação podem ser subdivididas naquelas que envolvem a farmacocinética do fármaco e naquelas que envolvem a farmacodinâmica.

Interações farmacocinéticas

Interações farmacocinéticas são aquelas que podem afetar o processo por meio do qual o fármaco é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado (também chamadas interações ADME). Embora todos esses mecanismos sejam incontestavelmente relevantes para as interações com medicamentos fitoterápicos, essa discussão será focada no citocromo P450 e nas proteínas de transporte de fármacos. Outras enzimas têm mostrado atuação nas vias de interação de medicamentos fitoterápicos, como as

UDP-glucuroniltransferases (UGTs), mas pouco se sabe sobre seus efeitos.

Isoenzimas do citocromo P450

Embora alguns fármacos sejam eliminados do organismo ao serem excretados de forma inalterada na urina, a maioria é quimicamente modificada para compostos menos lipossolúveis, mais facilmente excretados pelos rins. Do contrário, muitos fármacos persistiriam no sistema e continuariam a exercer seus efeitos por tempo prolongado. Alguns metabólitos são formados no soro, nos rins, na pele e no intestino, mas a maior parte é formada por enzimas encontradas no fígado, sobretudo pelas enzimas no citocromo P450. O citocromo P450 não é uma unidade, mas uma grande família de isoenzimas relacionadas, sendo cerca de 30 delas encontradas no tecido hepático humano. No entanto, na prática, somente algumas subfamílias específicas são responsáveis pela maior parte (cerca de 90%) do metabolismo dos fármacos mais comumente administrados. As isoenzimas mais importantes são: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Algumas dessas também se localizam na parede do intestino.

(a) Indução enzimática

Alguns medicamentos fitoterápicos apresentam um efeito marcante sobre a extensão do metabolismo de primeira passagem de fármacos por indução das isoenzimas do citocromo P450 na parede do intestino ou no fígado. Vários fitoterápicos são estudados especificamente quanto aos seus efeitos nessas isoenzimas. Aqueles que aparentam indução clinicamente relevante de isoenzimas específicas são agrupados em uma série de tabelas, junto a medicamentos convencionais que são substratos para essas isoenzimas (ver as tabelas Medicamentos convencionais e fitoterápicos afetados ou metabolizados pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P450 e Medicamentos convencionais e fitoterápicos afetados ou metabolizados pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, a seguir).

Medicamentos convencionais e fitoterápicos afetados ou metabolizados pela isoenzima CYP1A2[†] do citocromo P450

Indutores	Substratos*	Inibidores
Maconha (modesto efeito clínico quando fumada)	Cafeína	Bosvelia (efeito <i>in vitro</i> com a goma)
Sálvia (efeitos <i>in vitro</i> não aparentam ser clinicamente relevantes)	Clomipramina	Camomila-alemã (efeito modesto em ratos tratados com chá)
Alcaçuz (constituente glicirrizina estudado em camundongos, efeitos podem ser clinicamente mais fracos)	Clozapina	Dente-de-leão (efeito moderado a potente em ratos tratados com chá)
Hipérico (indução <i>in vitro</i> de menor relevância clínica)	Duloxetine Frovatriptano Olanzapina Rasagilina Ropinirol Tacrina Teofilina Tizanidina Zolmitriptano	Tanaceto (somente evidências <i>in vitro</i>) Ginkgo (efeitos <i>in vitro</i> não aparentam ser clinicamente relevantes)

[†] Demonstra ser clinicamente relevante nos estudos de interação fármaco-fármaco.

[‡] Note que os efeitos *in vitro* não são necessariamente aplicáveis *in vivo*; resultados *in vivo* com frequência são mais brandos que aqueles *in vitro*. A presença de efeitos *in vitro* sugere que estudos clínicos são necessários.

Medicamentos convencionais e fitoterápicos afetados ou metabolizados pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450[†]

<i>Indutores</i>	<i>Substratos*</i>	<i>Inibidores</i>
Equinácea (estudos <i>in vitro</i> corroborados por dados clínicos, mas com efeito modesto; inibição também relatada)	Antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, lidocaína oral, propafenona, quinidina)	Uva-ursi (somente evidências <i>in vitro</i> , efeitos variam muito entre os produtos)
Ginkgo (estudos <i>in vitro</i> corroborados por dados clínicos, mas com efeito modesto; inibição também relatada)	Anticolinesterase, ação central (donepezil, galantamina)	Laranja-amarga (suco conhecido por conter efeitos clinicamente relevantes, suplementos não apresentam efeitos; diferença possivelmente devido ao constituinte)
Alcaçuz (constituente glicirizina estudado em camundongos, efeitos podem ser menores clinicamente)	Anti-histamínico (astemizol, terfenadina)	Cimicífuga (efeitos <i>in vitro</i> provavelmente não são clinicamente relevantes)
Rooibos (estudos <i>in vitro</i> corroborados por dados clínicos, mas com efeito modesto; inibição também relatada)	Fármacos antiexaúca (eletripano, derivados do ergot)	Unha-de-gato (estudos <i>in vitro</i> sugerem efeito moderado)
Hipérico (cl clinicamente consagrado, potência parece variar de acordo com o teor de hiperforina)	Antineoplásicos (busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida, imatinibe, irinotecan, tamoxifeno, taxanos, teniposide, toremifeno, vimblastina, vincristina) Antipsicóticos (pimozida, quetiapina)	Uva-do-monte (estudos <i>in vitro</i> sugerem efeito modesto, mas estudos em humanos sugerem que os efeitos não são clinicamente relevantes) Equinácea (estudos <i>in vitro</i> corroborados por dados clínicos, mas com efeito moderado; indução também é reportada) Tanacetos (somente evidências <i>in vitro</i>) Alho (efeitos <i>in vitro</i> provavelmente não são clinicamente relevantes)
	Azóis (itraconazol, voriconazol) Benzodiazepínicos e fármacos afins (alprazolam, triazolam, midazolam, buspirona, zolpidem, zopiclona) Bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem, felodipina, lercanidipina)	Ginkgo (estudos <i>in vitro</i> corroborados por dados clínicos, mas com efeito moderado; indução também reportada) Ginseng (estudados os constituintes ginsenosídeos; efeitos <i>in vitro</i> provavelmente não são relevantes) Hidraste (estudos <i>in vitro</i> sugerem potencial efeito, mas estudos em humanos sugerem somente efeitos clínicos moderados) Toranja (suco com efeitos clínicos moderados; não se sabe se suplementos interagem similarmente)
	Corticosteroides (budesonida, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, metilprednisona) Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina)	Cardo-mariano (estudos <i>in vitro</i> corroboram alguns dados clínicos, mas com efeito moderado)
	Hormônios (contraceptivos hormonais, estrógenos, progestógenos)	Pimentas negras e longas (o constituinte piperina apresenta efeito <i>in vitro</i> , mas o extrato etanólico da pimenta não apresenta efeito clínico significativo) Resveratrol (estudos <i>in vitro</i> sugerem efeitos moderados) Raiz-de-ouro (efeitos <i>in vitro</i> com o extrato da raiz)
	Imunossupressores (ciclosporina, sirolimo, tacrolimo)	Saw palmetto (efeitos <i>in vitro</i> não são clinicamente relevantes) Açafrão (constituente curcumina estudado; efeitos <i>in vitro</i> são potentes)
	Opioides (alfentanil, buprenorfina, fentanil, metadona)	
	Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) Inibidores da protease (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir)	
	Estatinas (atorvastatina, lovastatina, sinvastatina) Variados (aprepitant, bosenta, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, delavirdina, dutasterida, eplerenona, maraviroc, reboxetina, rofabutina, sibutramina, solifenacin, tolterodina)	

* Demonstra ser clinicamente relevante nos estudos de interação fármaco-fármaco.

[†] Note que os efeitos *in vitro* não são necessariamente aplicáveis *in vivo*; resultados *in vivo* com frequência são mais brandos que aqueles *in vitro*. A presença de efeitos *in vitro* sugere que estudos clínicos são necessários.

A extensão da indução enzimática depende da planta medicinal, de sua posologia e até do extrato utilizado (ver Variabilidade de medicamentos fitoterápicos, p. 17). Pode-se levar dias, ou até 2 a 3 semanas, para induzir completamente, e o efeito pode persistir por tempo si-

milar quando a indução enzimática é interrompida. Isso significa que as interações por indução enzimática podem ser retardadas quanto ao início ou quanto à velocidade. Esses efeitos foram observados com o hipérico (ver Hipérico, p. 251).

Se um fármaco reduz o efeito de outro por indução enzimática, pode ser possível manipular a interação simplesmente aumentando a dose do fármaco afetado, porém, é necessário um adequado monitoramento. Ainda existe um perigo óbvio, caso a administração do fármaco indutor seja eventualmente interrompida sem a redução da dose do fármaco afetado. O aumento da posologia do medicamento pode causar *overdose* quando o fármaco metabolizado retorna a sua estrutura normal. Essa estratégia é mais complicada no caso de medicamentos fitoterápicos; a administração de uma quantidade definida precisaria ser mantida para essa abordagem, o que é difícil, uma vez que os constituintes que interagem podem variar entre diferentes medicamentos, e até entre diferentes lotes do mesmo produto.

(b) Inibição enzimática

A inibição é mais comum que a indução enzimática. Isso resulta na redução do metabolismo de um fármaco, de modo que esse pode começar a se acumular no organismo; o efeito geral é essencialmente o mesmo de quando a dose é aumentada. Ao contrário da indução enzimática, que pode levar vários dias ou até semanas para se desenvolver plenamente, a inibição enzimática pode ocorrer entre 2 e 3 dias, resultando no rápido desenvolvimento de toxicidade. Um exemplo é o efeito da toranja e do suco de toranja, que parecem inibir a isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, principalmente no intestino, e assim reduzir o metabolismo por via oral de bloqueadores do canal de cálcio (ver Toranja + Bloqueadores do canal de cálcio, p. 401).

Vários fitoterápicos têm estudos desenvolvidos especificamente para seus efeitos sobre as isoenzimas do citocromo P450. Aqueles que apresentam efeitos clinicamente relevantes em isoenzimas específicas são agrupados em algumas tabelas, junto a fármacos convencionais que são substratos para isoenzimas (ver as tabelas Medicamentos convencionais e fitoterápicos afetados ou metabolizados pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P450 e Medicamentos convencionais e fitoterápicos afetados ou metabolizados pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P450).

A importância clínica de várias interações por inibição enzimática depende da medida em que aumentam os níveis séricos do fármaco. Se os níveis séricos permanecem na faixa terapêutica, a interação pode não ser clinicamente importante.

(c) Prevendo interações envolvendo o citocromo P450

É interessante saber quais isoenzimas em particular são responsáveis pelo metabolismo de fármacos, uma vez que, com a realização de ensaios *in vitro* com enzimas hepáticas humanas, é sempre possível explicar o porquê e como algum fármaco interage. Por exemplo, a ciclosporina é metabolizada pela CYP3A4, e sabe-se que o hipérico é um potente indutor dessa isoenzima, de modo que não é surpresa que ele (p. 258) reduza o efeito da ciclosporina.

O que é muito mais importante que retrospectivamente descobrir porque medicamentos convencionais e fitoterápicos interagem é o conhecimento preditivo que os ensaios *in vitro* podem prover de que outros medicamentos eventualmente interajam também. Assim, é possível

reduzir a quantidade de estudos clínicos em indivíduos e pacientes, além de evitar a espera até que interações medicamentosas sejam observadas no uso clínico. Um grande esforço está sendo realizado nessa área de desenvolvimento de medicamentos, e é sobretudo importante para os fitoterápicos, área em que parece improvável que estudos clínicos sejam conduzidos rotineiramente. Entretanto, a previsão nem sempre é exata, pois nem todas as variáveis são conhecidas (como a quantidade de enzima disponível, a concentração do fármaco no sítio do metabolismo e a afinidade do fármaco à enzima). É importante lembrar também que alguns fármacos podem ser metabolizados por mais de uma isoenzima do citocromo P450 (significando que essa outra isoenzima pode estar disponível para metabolizar em maior quantidade para compensar a via inibida), alguns fármacos (e seus metabólitos) podem também induzir uma isoenzima em particular e ser metabolizados por ela. Com vários fatores possivelmente interferindo no resultado da administração concomitante de dois ou mais medicamentos, é muito fácil subestimar um desses fatores (ou nem conhecê-los), de modo que a soma de 2 mais 2 não seja o 4 que se tenha previsto.

Proteínas transportadoras de fármacos

Fármacos e substâncias endógenas não conhecidos por atravessar membranas biológicas, não somente por difusão passiva, mas também por processos mediados por carreadores, frequentemente denominados transportadores. Avanços significativos na identificação de vários transportadores foram alcançados, embora a contribuição de muitos deles para as interações entre fármacos ainda esteja sendo estudada. A proteína transportadora de fármacos mais bem conhecida é a glicoproteína-P.

Inúmeras evidências foram acumuladas para demonstrar que algumas interações entre fármacos ocorrem devido a sua interferência na atividade da glicoproteína-P. Esta é uma bomba de efluxo encontrada nas membranas de certas células, que pode carrear metabólitos e fármacos para fora da célula, e que provoca um impacto na extensão da absorção (via intestino), distribuição (para o cérebro, testículos ou placenta) e eliminação (na urina ou na bile) do fármaco. Então, por exemplo, nas células de revestimento do intestino, a glicoproteína-P pode ejetar algumas moléculas de fármaco já absorvidas, reduzindo o total do medicamento absorvido. Nessa via, a glicoproteína-P atua como uma barreira para a absorção. Sua atividade nas células endoteliais da barreira hematoencefálica pode também ejetar alguns fármacos do cérebro, limitando a penetração no SNC e os seus efeitos.

O bombeamento da glicoproteína-P pode ser induzido experimentalmente ou inibido por alguns medicamentos fitoterápicos. Por exemplo, a indução (ou estimulação) da atividade da glicoproteína-P pelo pimentão, em células do revestimento intestinal, causa a expulsão da digoxina do intestino mais vigorosamente. Isso pode resultar na redução dos níveis plasmáticos da digoxina (ver Pimentão + Digoxina, p. 337). Em contraste, alguns extratos de sálvia-chinesa parecem inibir a atividade da glicoproteína-P e podem aumentar os níveis de digoxina (ver Sálvia-chinesa + Digoxina, p. 373).

Existe uma sobreposição entre os inibidores, indutores e substratos da CYP3A4 e da glicoproteína-P. A

digoxina é um dos poucos exemplos de fármacos que são substratos para a glicoproteína-P, mas não para CYP3A4. Por essa razão, é utilizada como um substrato modelo para atividade da glicoproteína-P, e os efeitos dos fitoterápicos nesse fármaco em particular têm sido estudados.

Outros transportadores que estão envolvidos em algumas interações entre fármacos são os transportadores de ânions orgânicos (OATs), os polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATPs) e os transportadores de cátions orgânicos (OCTs), que são membros da superfamília dos carreadores de solutos (SLC). O exemplo mais conhecido de inibidor de OAT é o probenecid, que afeta a excreção renal de vários fármacos. Entretanto, o efeito de muitos medicamentos fitoterápicos e convencionais nesses transportadores não é tão bem compreendido quanto aqueles da glicoproteína-P e, portanto, a via dos OATs, OATPs e OCTs nas interações medicamentosas ainda está sendo elucidada.

Interações farmacodinâmicas

Interações farmacodinâmicas são aquelas em que o efeito de um fármaco é alterado pela presença de outro fármaco no sítio de ação. Às vezes, o fármaco compete diretamente por um receptor particular, mas com frequência a reação é mais indireta e envolve interferência com mecanismos fisiológicos. Essas interações são muito mais difíceis de classificar nitidamente que as interações farmacocinéticas.

(a) Interação cumulativa ou sinérgica

Se dois fármacos apresentam o mesmo efeito farmacológico e são administrados simultaneamente, seu efeito pode ser cumulativo. Por exemplo, o álcool deprime o SNC e, se ingerido de forma moderada com doses terapêuticas normais de medicamentos fitoterápicos (p. ex., valeriana), a sonolência pode aumentar (ver Valeriana + Alcool, p. 422).

Algumas vezes, os efeitos cumulativos são tóxicos (p. ex., nefrotoxicidade aditiva teórica, ver Ginkgo + Antibióticos aminoglicosídeos, p. 215). É comum o uso dos termos “cumulativo”, “aditivo”, “sinergia” ou “potencialização” para descrever o que acontece quando dois ou mais medicamentos se comportam dessa forma. Tais palavras têm definições farmacológicas precisas, mas com frequência são utilizadas indistintamente como sinônimos, pois, na prática, muitas vezes é difícil saber a extensão do aumento da atividade, isto é, se os efeitos são maiores ou menores do que a soma dos efeitos individuais.

Um efeito cumulativo particularmente muito bem conhecido ocorre entre hipérico (p. 251) e medicamentos convencionais. Isto é, a síndrome serotoninérgica. As razões desse efeito não são completamente compreendidas, mas a síndrome serotoninérgica ocorre como resultado da superestimulação dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} e, possivelmente, outros receptores de serotonina no SNC (tronco cerebral e medula espinal em particular), devido ao efeito combinado de dois medicamentos (fitoterápicos ou convencionais). A síndrome serotoninérgica pode ocorrer excepcionalmente após a administração de somente uma substância que causa superestimulação dos receptores 5-HT, mas ocorre com muito mais frequência quando dois

ou mais fármacos (também chamados fármacos serotoninérgicos ou serotomiméticos) atuam conjuntamente. Os sintomas característicos abrangem três principais áreas: alteração do estado mental (agitação, confusão e obsessão), disfunção autônoma (sudorese, diarreia, febre, calafrios) e anormalidades neuromusculares (hiper-reflexia, perda da coordenação, mioclonia, tremores).

A síndrome pode se desenvolver rapidamente após a administração de um fármaco serotoninérgico concomitantemente a outro, ou se um fármaco for substituído por outro sem respeitar o período de depuração do fármaco anterior, sendo que esses inconvenientes são normalmente resolvidos em cerca de 24 horas, se a administração de ambos os fármacos for suspensa, e medidas de conduta forem tomadas. Os antagonistas da serotonina não específicos (cipro-heptadina, clorpromazina, metisergida) também podem ser utilizados para o tratamento da síndrome. A maioria dos pacientes se recupera normalmente, mas podem ocorrer algumas fatalidades.

Ainda não é evidente por que muitos pacientes utilizam dois ou, às vezes, vários medicamentos serotoninérgicos conjuntamente sem quaisquer problemas, enquanto outros desenvolvem essas graves reações tóxicas, mas isso com certeza sugere a existência de outros fatores envolvidos que ainda devem ser identificados. A realidade parece ser mais complexa que um simples efeito cumulativo de dois medicamentos.

(b) Interações antagônicas ou opositoras

Em contraste às interações cumulativas, existem fármacos com atividades opostas uns aos outros. Por exemplo, as cumarinas podem prolongar o tempo de coagulação do sangue pelo efeito inibitório competitivo com a vitamina K proveniente da dieta. Se a ingestão de vitamina K for aumentada, os efeitos do anticoagulante oral são opostos, e o tempo de protrombina se normaliza, neutralizando os benefícios terapêuticos do tratamento anticoagulante. Tem sido proposto que o conteúdo de vitamina K em medicamentos fitoterápicos deve ser o suficiente para promover essa interação, mas, na maioria dos casos, não se observa esse quadro com a administração normal de fitoterápicos (ver Alfafa + Varfarina e fármacos relacionados, p. 39, para mais discussões sobre essa potencial interação).

Formulando suas próprias conclusões

A população humana, diferentemente de populações selecionadas de animais de laboratório (mesma idade, peso, sexo, raça, etc.), é uma mistura complexa. Por essa razão, os seres humanos não respondem uniformemente a um ou mais medicamentos convencionais ou fitoterápicos. Nossa constituição genética, origem étnica, sexo, função renal ou hepática, doenças e estado nutricional, idade e outros fatores (via de administração, p. ex.), contribuem para a heterogeneidade de nossas respostas. Isso significa que o resultado da administração de um ou mais medicamentos a qualquer pessoa pela primeira vez nunca é totalmente previsível, porque é um novo e único “experimento”. Mesmo assim, uma ideia do provável resultado do uso de fármacos ou de uma combinação de fármacos pode ser baseada no que se tem observado em outros pacientes: quanto mais dados, mais exatas serão as previsões.

As decisões mais difíceis são aquelas relacionadas a casos isolados de interação, muitos dos quais alcançaram destaque somente em função de sua gravidade. Você os ignora como “idiossincráticos”, ou, a partir desse momento, adverte contra o uso de medicamentos fitoterápicos e convencionais totalmente?

Não existe uma resposta simples de sim ou não para essas questões, especialmente se considerando que a evidência de interações entre medicamentos fitoterápicos com frequência é de natureza experimental. O balanço delicado entre administrar ou não medicamentos tem sido definido pela gravidade dos relatos de reação e pelo quão essencial é o uso da combinação dos fármacos em questão.

Quando decidido pela primeira vez o possível uso de dois fármacos em um paciente em particular, é preciso averiguar o que se sabe sobre esses fármacos administrados em indivíduos com o perfil do paciente em questão. Ler a monografia. Considerar os fatos, conclusões e todas as variáveis da condição única do paciente (idade, doença, condição geral, e assim por diante), para que a eventual decisão seja bem pensada e fundamentada. Em geral não nos damos ao luxo de conhecer absolutamente todos os fatos, de modo que uma abordagem inicial conservadora muitas vezes é a mais segura.

É quase impossível lembrar todas as interações clinicamente importantes e saber como elas ocorrem, mas existem alguns princípios gerais amplos que valem ser lembrados:

- Estar alerta para qualquer medicamento que apresente janela terapêutica estreita ou que requeira que se mantenha os níveis séricos iguais ou acima de um nível adequado (p. ex., anticoagulantes, hipoglicemiantes, anticonvulsivantes, anti-hipertensivos, anti-infecciosos, citotóxicos antineoplásicos, glicosídeos digitálicos, imunossuppressores, etc.).
- Considerar a farmacologia básica do fármaco em questão para que os problemas óbvios (p. ex., depressão cumulativa do SNC) não sejam negligenciados, e tentar prever o que aconteceria se fármacos que afetam os mesmos receptores fossem utilizados conjuntamente. Vários fármacos podem afetar mais de um tipo de receptor.
- Lembrar que os idosos correm riscos porque existe redução das funções hepáticas e renais, das quais dependem a excreção do fármaco.