

rdf

Revista de Fitoterapia



ÓRGANO OFICIAL



SUMARIO

-
- 3 Editorial
-
- 5-22 Interacções entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos
Marta Geraldés Dias, Lígia Salgueiro
-
- 25-33 Interés de la flor de hibisco en problemas cardiovasculares
Antonio Blanquer Hernández, Armando Herrera-Arellano, Alejandro Zamilpa Alvarez, Teresa Olivar Rivas, Mónica Martínez García
-
- 35-51 Fitofarmacos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica
Sandro E. Bustamante Delgado, Rodrigo Torres Castro, Miguel A. Morales Segura
-
- 53-67 El uso tradicional de las especies del género *Dioscorea*
José Waizel-Bucay
-
- 69-75 Hemeroteca
Ester Risco Rodríguez
-
- 77-79 Biblioteca
-
- 81-82 Congresos, reuniones, actividades
-
- 85 Congreso Lisboa
-
- 87 Sociedad Española de Fitoterapia
-
- 88 Asociación Mexicana de Fitoterapia
-
- 89 Sociedad Chilena de Fitoterapia
-
- 90 Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia
-
- 91-92 Instrucciones para los autores

FIGURA 1. Valeriana (*Valeriana officinalis* L.).

Foto: B. Vanaclocha.

Interacções entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos

Marta Galdes Dias

Lígia Salgueiro

Laboratório de Farmacognosia,
Faculdade de Farmácia/CEF,
Universidade de Coimbra (Portugal)

Resumo

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento significativo do interesse pelas plantas medicinais, as quais são habitualmente consideradas pela população como fazendo parte de uma terapêutica natural e tradicionalmente segura, a fitoterapia. Porém têm sido reportados efeitos adversos e interacções associadas à administração concomitante de preparações à base de plantas com medicamentos.

Foram identificadas interacções com relevância clínica entre medicamentos e algumas das plantas medicinais mais usadas na Europa (hipericão, ginkgo, ginseng, alho, cardo mariano, equinácea e valeriana). Para tal, foi realizada uma avaliação da informação sobre interacções constante em livros e artigos pesquisados em várias bases de dados durante o período de 1987-2007. Foram seleccionados *case reports*, *case series*, estudos clínicos e outros artigos com informação clínica relevante, assim como estudos não clínicos com informação necessária à compreensão dos mecanismos de interacção.

Os resultados demonstram que estas interacções são frequentes, podendo desencadear complicações graves, que poderiam, por vezes, ser prevenidas pela sua descrição nas rotulagens e/ou pela partilha desta informação com os profissionais de saúde e consumidores.

Palavras chave

Fitoterapia, plantas medicinais, interacções, efeitos adversos.



Interacciones entre preparados a base de plantas medicinales y medicamentos

Resumo

En los últimos años se ha producido un aumento significativo del interés por las plantas medicinales, que suelen ser consideradas por la población como parte de una terapia natural y tradicionalmente segura, la fitoterapia. Sin embargo, se han descrito efectos adversos e interacciones asociadas con la administración concomitante de preparados a base de plantas medicinales con medicamentos.

En el presente artículo se identifican las interacciones clínicamente relevantes entre medicamentos y algunas de las plantas medicinales más utilizadas en Europa (hipérico, ginkgo, ginseng, ajo, cardo mariano, equinácea y valeriana). Para ello se ha buscado en diversas bases de datos y evaluado la información sobre interacciones publicada en libros y artículos entre 1987 y 2007. Se seleccionaron las notificaciones de casos, series de casos, ensayos clínicos y otros artículos con información clínica relevante, así como estudios no clínicos con la información necesaria para la comprensión de los mecanismos de interacción. Los resultados muestran que estas interacciones son comunes y pueden desencadenar graves complicaciones, que, a veces, podrían evitarse mediante un adecuado etiquetaje y compartiendo esta información con profesionales de la salud y consumidores.

Palabras clave

Fitoterapia, plantas medicinales, interacciones, efectos adversos.

Introdução

O interesse nas interações dos produtos à base de plantas medicinais com os medicamentos tem aumentado exponencialmente nos últimos anos, tendo surgido na literatura científica vários artigos sobre esta temática. A segurança de utilização dos produtos à base de plantas é muitas vezes considerada como inerente à sua origem natural, sendo frequente a observação de despreocupação em relação à sua utilização, muitas vezes desadequada, causada por crenças pessoais e culturais, filosofias de vida e de saúde, conceito que é igualmente partilhado por pacientes e também profissionais de saúde sem especialização ou interesse na área.

Da parte dos pacientes é habitual a falta de comunicação com os profissionais de saúde, convertendo-se esta omissão, por vezes, em implicações potencialmente perigosas

Interactions between herbal medicines and drugs

Abstract

In recent years there has been a significant increase on the interest for herbal products, which are generally associated with safe and harmless use. However, some adverse effects and/or drug interactions have been reported when herbal medicines and drugs are administrated concomitantly.

Clinically relevant interactions between drugs and some of the most commonly used medicinal plants in Europe (St John's wort, ginkgo, ginseng, garlic, milk thistle, echinacea and valerian) have been identified. Books and articles on herb-drug interactions of the selected plants were searched on several databases from 1987-2007. Studies in humans, including case reports, case series, clinical trials or other types of studies were selected, as well as non-clinical studies with information useful for understanding the interactions mechanisms.

The results show that these interactions are common and can trigger serious complications, which could sometimes be prevented by its description on labels and / or by sharing this information with health professionals and consumers.

Key words

Phytotherapy, medicinal herbs, interactions, herb-drug interactions, adverse effects.

ou mesmo fatais, em especial no caso de medicamentos com janelas terapêuticas estreitas como a varfarina, digoxina, teofilina e ciclosporina, os quais, com uma ligeira indução de alteração na sua concentração plasmática podem originar alterações marcadas no seu efeito terapêutico ou toxicidade⁽¹⁾.

Esta omissão, quantificada por Gurley como sendo cerca de 40%⁽²⁾ é um dos principais motivos pelo qual as interações entre as plantas medicinais e outros medicamentos é significativamente pouco reportada e subestimada, sendo sugerido que pode ser mais frequente que as próprias interações entre medicamentos⁽³⁾. Nos idosos os dados são similares, num estudo observou-se que cerca de 37% dos pacientes tomam produtos à base de plantas sem o conhecimento do médico assistente e que 6% não seguem as recomendações terapêuticas do médico⁽⁴⁾.

De facto, a segurança das plantas não pode ser desconsiderada e não se pode tomar por garantida. Qualquer efeito adverso resultante da utilização de plantas medicinais pode resultar num risco para a saúde, adicionado ao facto de a fitoterapia ser um tipo de terapêutica amplamente usada na Europa. O mercado Europeu de produtos de saúde contendo plantas medicinais é muito significativo, os dados europeus recentes revelados por De Smet revelam gastos em produtos OTC (*over the counter*) à base de plantas na ordem dos 3.800 milhões de Euros, sendo a Alemanha responsável pelo consumo de 40% deste valor, seguida da França e Itália ⁽⁶⁾. Considerando os consumos de produtos à base de plantas, acrescidos e muito significativos para a população europeia, verificam-se igualmente o aumento do número de notificações de reacções adversas e interacções entre plantas medicinais e medicamentos.

Há pois uma necessidade premente de compreender e classificar estas interacções, bem como identificar e caracterizar os compostos responsáveis por essas interacções, de forma que se possa garantir a utilização dos produtos à base de plantas em segurança, e para que os profissionais de saúde e os pacientes possam, na falta de regulamentação que condicione à existência de menções obrigatórias nas rotulagens de todos os produtos à base de plantas, utilizar conscientemente estes produtos e revertendo-se o seu efeito na totalidade em eficácia terapêutica e não em riscos, muitas vezes, evitáveis.

Métodos

Foi realizada uma avaliação criteriosa e rigorosa da informação sobre interacções medicamentosas constante em livros e artigos pesquisados em várias bases de dados (i.e. Medline, Cochrane Library, Scielo) durante o período de 1987-2007. Foram seleccionados *case reports*, *case series*, estudos clínicos e outro tipo de artigos com informação clínica considerada relevante, assim como estudos não clínicos com informação necessária à determinação dos mecanismos de interacção entre plantas e medicamentos. Foram incluídos apenas estudos em inglês, espanhol e português.

As palavras-chave usadas na pesquisa incluíram: herb-drug interactions, side effects, herb toxicities, adverse drug reactions, herbal medicine, herbal medicinal, *case reports*, *case series*, clinical trials and clinical assessments.

As plantas medicinais focadas incluíram as plantas mais utilizadas na Europa, e em Portugal, tais como o hipericão (*Hypericum perforatum* L.), a ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), o

ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mayer), o alho (*Allium sativum* L.), o cardo mariano (*Silybum marianum* (L.) Gaertner), a equinácea (*Echinacea spp.*) e a valeriana (*Valeriana officinalis* L.).

Interacções entre plantas medicinais e medicamentos

As plantas medicinais são conhecidas pela sua complexidade em termos de composição, sendo na maioria dos casos difícil atribuir a importância farmacológica a um ou mais constituintes. Se por um lado a multiplicidade de compostos activos aumenta a possibilidade de ocorrência de interacções, por outro esta mesma multiplicidade articulada com a composição variável e frequentemente indefinida proporciona uma análise das possíveis interacções como complexa e muito difícil. Além disso os avanços tecnológicos permitem hoje em dia a utilização de fórmulas optimizadas contendo extractos concentrados em substâncias potencialmente activas, as quais exercem uma acção mais potente e eficaz quando ingeridas, mas que podem igualmente ser responsáveis por alguns efeitos adversos. Por outro lado, alguns compostos fitoquímicos que não são facilmente caracterizados e quantificados nos extractos, podem actuar a outros níveis no organismo, contribuindo para a ocorrência de interacções.

O facto das plantas medicinais serem ainda utilizadas terapêuticamente, com frequência, de forma crónica, destinadas sobretudo a aliviar afecções ligeiras ou moderadas, promove ainda uma maior possibilidade de interacção com medicamentos, devido ao longo tempo de utilização concomitante de ambos.

Sumidade florida de hipericão (*Hypericum perforatum* L.)

A influência como indutor do complexo de isoenzimas citocromo P450 é responsável pela maioria das interacções causada pelo hipericão, vulgarmente designado de erva de São João (*Hypericum perforatum* L.), uma planta usada medicinalmente para condições psicopatológicas, nomeadamente a depressão ligeira a moderada ⁽⁶⁻⁸⁾.

O hipericão contém numerosos constituintes biologicamente activos, incluindo naftodiantronas como a hipericina, a pseudohipericina e seus derivados, derivados dos floroglucínóis como a hiperforina e flavonoides como a rutina, quercetina, quecitrina e biapigenina ⁽⁹⁾.

Como monofármaco, o hipericão apresenta um excelente perfil de segurança e é bem tolerado sendo a incidência de reacções adversas cerca de 10 vezes inferior à dos an-



FIGURA 2. Hipericão (*Hypericum perforatum* L.). Foto: B. Vanaclocha.

tidepressivos de origem sintética^(10, 11), no entanto numerosos *reports* apresentam a possibilidade de ocorrência de interações quando usado concomitantemente com outros medicamentos.

Interações farmacocinéticas

A evidência científica aponta que a utilização terapêutica do hipericão promove a activação do sistema de isoenzimas do citocromo P450, nomeadamente o CYP3A4, um dos mais importantes desta família, envolvido no metabolismo de inúmeros fármacos tais como o midazolam, nifedipina, etinilestradiol⁽⁹⁾ (TABELA 1). O hipericão é ainda responsável pela indução do receptor X dos pregnanos (PXR), nomeadamente a hiperforina⁽¹²⁾, a qual é considerada como um potente ligante ($K(i)=27$ nM) deste receptor de xenobióticos⁽¹³⁾. O uso concomitante do hipericão com fármacos metabolizados pelo CYP3A4 pode, deste modo, provocar uma *clearance* acelerada destes compostos, sendo estas propriedades geralmente avaliadas com a utilização de substratos internos (relação 6-beta-hidroxi-cortisol/cortisol)^(14, 15) ou externos (midazolam)⁽¹⁶⁾ como sondas para avaliar a potencia da interacção.

Em termos clínicos este tipo de interações farmacocinéticas, conduzem a baixas concentrações das substâncias activas e portanto eventual redução ou falha na eficácia terapêutica dos fármacos descritos na tabela de referência do *Hypericum perforatum* L (TABELA 1).

Em relação às propriedades indutoras enzimáticas, a evidência indica que poderão ser os flavonóides do hipericão os responsáveis pela sua interferência também com a actividade da glicoproteína P⁽¹⁷⁾, a qual por sua vez favorece a eliminação de fármacos, tal como ocorre com a fexofenadina e varfarina (TABELA 1).

Relativamente aos contraceptivos orais, não foi definido, até à data, em que extensão, ou qual a relação dose-resposta para esta interacção. De facto, a maior via de inactivação da maioria dos estrogénios dá-se através da oxidação mediada pelo CYP3A4, a qual é responsável por apenas 30% da metabolização da dose farmacológica do etinilestradiol. Os resultados reportados incluem a ocorrência de hemorragias intermenstruais bem como a redução da eficácia da contracepção e uma gravidez indesejada (TABELA 1), no entanto não se verificaram alterações hormonais indutoras da ovulação (inalteração das concentrações de estradiol, progesterona, FSH e LH) e as endosonografias vaginais não revelaram qualquer diferença na maturação folicular⁽¹⁸⁾. Tendo em consideração a interferência que pode ocorrer com a eficácia dos contraceptivos e os riscos envolvidos, as mulheres devem ser avisadas para tomar medidas contraceptivas mecânicas adicionais, no caso de ingestão concomitante de contraceptivos orais e produtos contendo hipericão e a não cessar a toma do contraceptivo oral se ocorrerem episódios de hemorragia intermenstrual.

Num estudo no qual foi avaliada a influência do hipericão em idosos, verificou-se que a activação do CYP3A4 pode ocorrer para concentrações plasmáticas de hiperforina a partir de 15 ng/mL, ou seja, pequenas doses de hiperforina podem produzir indução significativa da actividade da CYP3A4 em indivíduos idosos. Este dado é relevante tendo em consideração que a maior parte dos produtos à base de hipericão não explicitam o conteúdo em hiperforina na rotulagem, mas sim, e por vezes, o conteúdo em hipericina, segundo indicações farmacopeicas. Esta, apesar de facilmente quantificável, tem vindo a ser demonstrado que não apresenta actividade antidepressora, sendo discutível a sua capacidade para induzir o CYP3A4. Adicionalmente verifica-se que nos produtos padronizados em hipericina, os conteúdos em hiperforina são muito variáveis, o que pode

proporcionar respostas altamente variáveis nos estudos das interações⁽¹⁹⁾ e que não estão registadas interações de medicamentos com produtos de hipericão com baixo conteúdo em hiperforina. Esta teoria é igualmente reiterada com o aumento exponencial do número de *reports* de interações com o hipericão após 1998, quando foi introduzido um método de extracção distinto do usado até então, pela Willmar Schwabe Pharmaceuticals, no qual é obtido um extracto com conteúdo superior em hiperforina⁽²⁰⁾.

Em adição ao seu efeito sobre o CYP3A4, os resultados indicam que o hipericão induz a CYP2E1 em sujeitos idosos. Esta indução não é mediada pelo receptor SXR portanto, ao considerar a hiperforina como agente indutor, o mecanismo será alternativo, podendo estar relacionado, por exemplo, com outros factores de transcrição. Independentemente do mecanismo de indução, ainda não foram reportadas mais interações entre o hipericão e outros substratos do CYP2E1⁽¹⁹⁾.

Embora a interacção do hipericão com o CYP3A4 esteja bem estabelecida, os dados sugerem, de uma forma geral, que a administração a curto prazo não promove a sua indução, sendo este efeito apenas observado com tratamentos de maior duração. Num estudo progressivo sobre este assunto realizado por Markowitz e colaboradores, foi verificado que com a utilização de fármacos sonda antes e 4 dias após a co-administração de hipericão, não eram detectadas diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos^(21, 22). Verifica-se como descrito anteriormente que a suplementação a longo prazo predispõe para a indução do CYP3A4.

Interações farmacodinamicas

Em relação às interações farmacodinamicas, quando administrado em associação com outros inibidores da recepção da serotonina (sertralina e paroxetina) ou inibidores da serotonina e adrenalina (nefazodona), o hipericão pode desencadear sintomas de excesso de serotonina a nível central, produzindo uma interacção farmacodinamica, caracterizada como sendo do tipo aditivo. Estas interações foram descritas em *case reports* (TABELA 1)^(23, 24). Este efeito é designado como síndrome da serotonina. Foi ainda relatado um episódio agudo de delírio possivelmente induzido pela utilização de hipericão, valeriana ou a interacção destes com a loperamida, que teoricamente poderá induzir uma reacção inibitória da MAO, embora a relação causal não esteja estabelecida⁽²⁵⁾.

Tendo em consideração a disseminação da utilização do hipericão na terapêutica ocidental, e considerando a regu-

lação xenosensorial de várias fases do sistema de destoxificação, considera-se que as implicações das interações supracitadas são graves, em especial se decorrentes do uso de produtos de auto-medicação, sem controlo restrito nas informações na rotulagem que alertem para as incompatibilidades com os medicamentos. Na TABELA 1 estão ainda presentes outras interações referidas na literatura científica consultada.

Folha de ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)

A *Ginkgo biloba* L. é uma árvore antiquíssima datada do período paleozóico, há mais de 225 milhões de anos atrás. O uso medicinal da ginkgo foi mencionado primeiramente na China na dinastia Ming em 1436. Actualmente o extracto de ginkgo é um dos extractos mais estudados clinicamente e uma das preparações à base de plantas mais vendidos no mundo para a demência vascular, perda de memória, tinitus, vertigens e claudicação intermitente⁽²⁶⁾. Estas indicações fomentam a utilização de ginkgo maioritariamente por pacientes em idade avançada, os quais se encontram com frequência polimedicados e que apresentam múltiplas patologias, o que acarreta uma maior predisposição para a ocorrência de efeitos adversos derivados de interações entre plantas e medicamentos.

Os componentes activos do extracto das folhas de ginkgo incluem 5-7% lactonas terpénicas como os ginkgolídeos A, B e C e o bilobalide e 22-27% glicósidos flavonólicos entre os quais se incluem os das flavonas quercetina, campferol e isoramnetina. A maioria dos estudos realizados com a



FIGURA 3. Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.). Foto: S. Cañigueral.



Fármaco		Tipo estudo	Dose	Resultados da interacção	Mecanismo proposto
Agentes antineoplásicos	Imatinib	CT OL (12 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↑ <i>clearance</i> (43%), ↓ AUC (30%), $t_{1/2}$ e C_{max}	Indução enzimática
		NRCT OL CO (10 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC (32%), C_{max} (29%) e $t_{1/2}$ (21%)	
	Irinotecano	RCT OL CO (5 I)	Ext. 900 mg <i>tid</i>	↓ níveis plasmáticos (42%); ↓ mielosupressão	Indução CYP3A4 e P-gp
Anticoagulantes	Fenprocoumon	RCT CO (10 I)	Li 160, 900 mg	↓ AUC (17,4%)	Indução CYP2C9, inibição da absorção
	Varfarina	OL CO (12 IS)	SE 0,8 mg Hc; 12,5 mg Hf	Alterações PK nos enantiómeros S e R da varfarina	Indução CYP 1A2, 3A4 e 2C9
		CR (7 I)	-	↓ INR	
Antivíricos	Indinavir	RCT OL (8 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC (57%) e C_{8h} (81%)	Indução CYP3A4
	Nevirapina	CR (5 I)	-	↑ <i>clearance</i> oral (35%)	Indução CYP450
Contraceptivos orais	Contraceptivo (baixa dosagem)	CT (18 IS)	Li 160 300 mg <i>bid</i>	↑ episódios hemorragia intermenstrual	↑ actividade CYP3A4
	Etinilestradiol/desogestrel	12 CR (12 I)	-	Hemorragia intermenstrual	
	Etinilestradiol/dienogestrel	CR (1 I)	Ext. 1.700 mg <i>sid</i>	↓ eficácia contracepção: gravidez indesejada	
	Noretindrona/etinilestradiol	CT (12 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↑ episódios de hemorragia intermenstrual	
Digitálicos	Digoxina	RCT (25 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ C_{max} (26,3%) e AUC (25%)	Alteração actividade P-gp
		CT (8 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ 18% níveis de digoxina, ↑ 1,4 vezes expressão P-gp/MDR1 duodenal e ↑ 1,4 vezes expressão CYP3A4 hepático e duodenal	Indução P-gp/MDR1 e CYP3A4 intestinal e CYP3A4 hepático
		RCT (96 IS)	Li 160 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC (24,8%), C_{max} (37%) e $C_{through}$ (19%)	Indução P-gp intestinal

TABELA 1. Interações da sumidade florida de hipericão (*Hypericum perforatum* L.).

ADH (álcool desidrogenase); AIDH (aldeído desidrogenase); AINEs (anti-inflamatórios não esteróides); AMPc (adenosina monofosfato cíclico); AUC (área sob a curva); BAC (do inglês before-after comparison); *bid* (toma de 2 vezes ao dia, do latim bis in die); C_{max} (concentração plasmática máxima); C_{24h} (concentração plasmática de 24h); C_{8h} (concentração plasmática durante 8h); CEM (concentração eficaz mínima); CO (estudo cruzado, do inglês crossover); CYP (complexo enzimas microsossomais citocromo P450); Cp (comprimido); CR (do inglês case report); CT (estudo controlado, do inglês controlled trial); EGb (extracto padronizado de Ginkgo biloba); Ext. (extracto); Hc (hipericina); HIV (vírus da imunodeficiência humana, do inglês human immunodeficiency virus); Hf (hiperforina); I (indivíduos); iMAO (inibidor da monoamino oxidase); INR (do inglês international normalized ratio); IS (indivíduos saudáveis); Li 160 (extracto padronizado de hipericão, com 0,3% hipericina); NK (do inglês natural killer); NRCT (estudo não controlado e não aleatório, do inglês non randomized controlled trial); OL (estudo aberto, do inglês open label); P-gp (glicoproteína-P); PAF (factor de activação plaquetária, do inglês platelet-activating factor); PK (farmacocinética, do inglês pharmacokinetics); PT (tempo de protrombina); PTT (tempo parcial de tromboplastina); *qid* (toma de 4 vezes ao dia, do latim quater in die); RCT (estudo controlado e aleatório, do inglês randomized controlled trial); SE (extracto padronizado, do inglês standardized extract); *sid* (1 toma diária, do latim semel in die); SNC (sistema nervoso central); SOD (superóxido dismutase); $t_{1/2}$ (tempo de meia-vida); *tid* (toma de 3 vezes ao dia, do latim ter in die); TS (tempo de hemorragia).

Fármaco	Tipo estudo	Dose	Resultados da interacção	Mecanismo proposto	
Fármacos que actúan no SNC	Amitriptilina	OL (12 I)	LI 160 900 mg <i>sid</i>	↓ AUC (22%)	Indução CYP450 ou P-gp
	Metadona	CT (4 I)	Ext. 900 mg <i>sid</i>	↓ <i>ratio</i> concentração-dose (47%)	Indução CYP450
	Midazolam	CT OP CO (12 IS)	SE (900 µg Hc) 300 mg <i>tid</i>	↑ <i>clearance</i> oral, ↓ biodisponibilidade oral	Indução CYP3A
		CT (12 IS)	Ext. 900 mg <i>sid</i>	↑ <i>clearance</i> oral	Indução CYP450
		OP, CO (21 IS)	-	↑ <i>clearance</i> IV 1,5 vezes e oral 2,7 vezes	Indução CYP3A
	Nefazodona	CR (1 I)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	Náuseas, vômitos e cefaleias	Efeito serotoninérgico aditivo (síndrome da serotonina)
	Paroxetina	CR (1 I)	Planta em pó 600 mg <i>sid</i>	Incoerência, movimentos lentos e vacilantes, posteriormente náuseas, fraqueza e fadiga	Efeito serotoninérgico aditivo (síndrome da serotonina)
	Quazepam	RCT CO (13 IV)	Ext. 900 mg <i>sid</i>	↑ <i>clearance</i> oral, ↓ C _{max} e AUC	Indução CYP3A
Sertralina	CR (5 I)	Ext. 300 mg <i>bid</i>	Náuseas, vômitos, ansiedade, confusão, agitação	Efeito serotoninérgico aditivo (síndrome da serotonina)	
Imunosupresores	Ciclosporina	88 CR (88 I)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	Níveis subterapêuticos de ciclosporina e rejeição do transplante	Alteração actividade CYP450 e indução P-gp intestinal
		RCT (11 I)	Ext. 600 mg <i>sid</i>	↓ AUC ↓ C _{max} e C _{through} (41-46%)	Indução CYP
	Tacrolimus	CT (10 I)	Ext. 600 mg <i>sid</i>	↑ dose de tacrolimus 4,5 mg para 8 mg por dia	Indução CYP3A4 e P-gp (envolvidos na <i>clearance</i> do tacrolimus)
		CT (10 I)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC (34%) e ↑ <i>clearance</i> oral	
		CR (1 I)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ níveis tacrolimus de 6-10 ng/ml para 1,6 ng/ml	

 TABELA 1 (CONTINUAÇÃO). Interações da sumidade florida de hipericão (*Hypericum perforatum* L.).



Fármaco	Tipo estudo	Dose	Resultados da interacção	Mecanismo proposto	
Outros fármacos	Atorvastatina	RCT OL (16 I)	Cp 300 mg <i>bid</i>	↑ níveis séricos de LDL e colesterol total	Indução CYP3A4
	Fexofenadina	CT OL (12 IS)	Ext. 900 mg <i>sid</i>	↑ C _{max} (45%) e ↓ <i>clearance</i> oral (20%)	Inibição P-gp intestinal
	Ivabradina	OL (12 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC e C _{max} do fármaco e metabolito	Indução CYP3A4
	Loperamina	CR (1I)	Cp <i>bid</i> + Valeriana	Episódio agudo de delírio	Inibição MAO
	Omeprazol	RCT CO (12 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ biodisponibilidade do fármaco	Indução CYP 2C19 e 3A4
	Simvastatina	RCT CO (16 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC (48%) e AUC do metabolito activo (62%)	Indução CYP3A4 ou P-gp
	Talinolol	RCT (9 I)	Ext. 900 mg <i>sid</i>	↓ biodisponibilidade (25%), ↑ <i>clearance</i> oral (93%), ↓ AUC (31%)	Indução P-gp intestinal
	Teofilina	RCT OL CO (12 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ níveis plasmáticos do fármaco	Indução CYP1A2 (mulheres)
		CR (1 I)	Ext. 300 mg <i>sid</i>	↑ dose necessária para atingir a CEM	Indução CYP
	Verapamil	BAC (8 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ biodisponibilidade do fármaco	Indução CYP3A4
Voriconazol	CT OL (16 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↑ dose diária ou falha na eficácia	Indução CYP2C19, 3A4 e 2C9	

TABELA 1 (CONTINUAÇÃO). Interações da sumidade florida de hipericão (*Hypericum perforatum* L.).

ginkgo utilizou o extracto padronizado EGb761, que contém 24% glicósidos flavonólicos e 5% lactonas terpénicas⁽²⁷⁾.

As doses habitualmente recomendadas dos extractos padronizados de ginkgo estão geralmente associadas a baixo risco de ocorrência de efeitos adversos⁽²⁶⁾, que podem incluir perturbações gastrointestinais, cefaleias e reacções alérgicas de manifestação cutânea. Mais recentemente, surgiram relatos de ocorrência de hemorragias em pacientes em tratamento concomitante com medicamentos anti-coagulantes orais e ginkgo (TABELA 2). No entanto, estes factos carecem ainda de estabelecimento da relação causal entre a administração de ginkgo e o evento hemorrágico. De facto, embora numerosas plantas e até nutrientes estão descritos como afectando a coagulação sanguínea e a função plaquetar, poucos estudos foram realizados para determinar quais os constituintes responsáveis por tal interacção, seus mecanismos de acção, e qual o significado clínico destes efeitos em humanos.

A evidência que relaciona a ginkgo com a ocorrência de hemorragias encontra-se descrita em 15 *case reports* analisados numa revisão sistemática recente onde estão descritos casos de hemorragias com maior ou menor gravidade associadas com a ginkgo: 8 episódios de hemorragia intracraniana, 4 casos de hemorragia ocular, 2 casos de hemorragia pós-operatória e 1 caso de hemorragia superficial.

Suspeita-se que o mecanismo que pode estar envolvido no aumento do tempo de coagulação e consequente aparecimento de hematomas ou hemorragias espontâneas corresponde ao efeito antagonista do PAF, observado em animais de experimentação, embora seja de destacar que existem grandes diferenças relativamente à sensibilidade face aos efeitos biológicos do PAF, consoante as espécies de mamíferos considerados. Os ginkgolidos demonstram *in vitro* ser potentes antagonistas do PAF^(28,29) mas este efeito ainda não foi confirmado em estudos clínicos realizados em humanos.

De destacar que embora esta contraindicação esteja generalizada em relação a pacientes que tomam medicamentos anticoagulantes ou trombolíticos, num estudo recente verificou-se que a administração de uma dose elevada de extracto de ginkgo EGb 761 (300 mg por dia) em associação com 325 mg de aspirina como inibidor da agregação plaquetar não produziu impacto estatisticamente significativo nos índices de coagulação avaliados durante 4 semanas, não tendo sido detectado nenhum efeito a nível da função plaquetar, avaliada por diferentes metodologias ⁽³⁰⁾.

Embora os dados clínicos das interações com a ginkgo sejam baseados quase exclusivamente em *case reports* nos quais a razão causa-efeito não pode ser estabelecida, alguns estudos clínicos de avaliação farmacocinética de interações descreveram o potencial da ginkgo a nível do citocromo P450.

Num estudo em ratos verificou-se que o extracto de ginkgo actua como potente indutor do CYP1A2, enzimas expressas predominantemente no fígado responsáveis pelo metabolismo de fármacos como a teofilina, cafeína, imipramina, clozapina, entre outros ⁽³¹⁾. No entanto, em humanos Gurley descreveu que, de forma geral considerado que os efeitos da ginkgo na actividade dos CYPs é mínima ⁽²⁾. Markowitz referiu o mesmo, num estudo breve sobre a influência da ginkgo nos CYP2D6 através do substracto dextrometorfano e CYP3A4 através do substracto alprazolam, no qual não foram reveladas quaisquer diferenças em termos de farmacocinética ⁽³²⁾. Contrariamente, em dois estudos controlados foram observadas alterações farmacocinéticas com uma dose única de nifedipina, um substracto do CYP3A4, após a exposição de 120 mg e 240 mg de ginkgo, respectivamente (TABELA 2).

Não há evidência *in vitro* que sejam as lactonas terpénicas ou os glicósidos flavonólicos os responsáveis pela inibição dos CYPs ^(33, 34), tendo esta actividade sido associada a algumas geninas tais como a amentoflavona ⁽³⁵⁾. Este facto permite-nos concluir que esta acção pode depender de vários factores como a quantidade de inibidor existente no extracto e a extensão com que este mesmo composto atinge o CYP potencialmente afectado, a qual está também relacionada com a sua própria farmacocinética ⁽³⁶⁾.

A ginkgo é uma das plantas mais usadas no mundo, por esta razão e considerando as implicações descritas, deve-se ter cautela no consumo de produtos contendo esta planta, em especial em determinadas patologias ou estados, como é o caso do estado pré e pós-operatório. Na TABELA 2 estão ainda presentes outras interações referidas na literatura científica consultada.

Raiz de ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mayer)

Há 2 espécies de ginseng usadas na terapêutica contemporânea, o ginseng americano (*Panax quinquefolius* L.), o ginseng coreano (*Panax ginseng* C.A. Mayer). Segundo a EMEA (Agência Europeia do Medicamento), a todos são atribuídos, com maior ou menor intensidade, os efeitos energizante, de redução do stress e melhoria do humor, o que alguns autores designam por acção adaptogénica, ou seja, agentes com a capacidade de normalizar e regularizar as funções fisiológicas e fortalecer sistemas comprometidos devido ao stress. Comuns ao ginseng coreano e ao ginseng americano, os ginsenosídeos, que são saponosídeos triterpénicos tetracíclicos poli-hidroxiados derivados do protopanaxadiol e do protopanaxatriol, sendo um dos ginsenosídeos derivado do oleanano, surgem em quantidades variáveis nas espécies e são reconhecidos como substâncias activas responsáveis pelos efeitos terapêuticos. O ginseng é ainda constituído por outras entidades fitoquímicas como os polissacáridos, péptidos, ácidos gordos e compostos polifenólicos ⁽³⁷⁾.

Estão descritos dois *case reports* em que se suspeita da interacção do ginseng com a varfarina (TABELA 3), no entanto não foi ainda identificado o mecanismo de acção que pode estar associado a esta interacção. É sabido que os ginsenosídeos actuam promovendo o prolongamento do tempo de protrombina e o tempo parcial de tromboplastina e inibem a agregação plaquetar nas plaquetas humanas ⁽²⁷⁾. O CYP2C9 é a principal isoforma envolvida na biotransformação da varfarina (particularmente o enantiómero activo, a S-varfarina), podendo dar-se uma indução mediada pelo ginseng ⁽³⁸⁾.



FIGURA 4. Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mayer). Foto: S. Cañigueral.



Fármaco		Tipo estudo	Dose	Resultados da interacção	Mecanismo proposto
AINEs	Ibuprofeno	CR (1 I)	Egb 35-67:1 40 mg <i>bid</i>	Hemorragia intracerebral fatal	Efeito anti-plaquetar aditivo
	Rofecoxibe	CR (1 I)	-	Hemorragia grave	-
Anti-hipertensor	Diurético tiazídico	CR (1 I)	-	↑ pressão sanguínea	Inibição metabólica
Anticoagulantes	Aspirina	CR (1 I)	Ext. 40 mg <i>bid</i>	Hifema espontâneo	Efeito anti-plaquetar aditivo
	Varfarina	CR (1 I)	Ext.	PT 16,9; PTT 35,5; hemorragia parietal lateral	
Antidiabéticos	-	CT (20 I)	SE 120 mg <i>sid</i>	↓ AUC insulina	↑ <i>clearance</i> metabólico hepático
Bloqueador dos canais de Ca	Nifedipina	CT OL (22 IS)	Ext. 120 mg <i>sid</i>	↑ C _{max} (53%)	Inibição CYP3A4
		CT (8 IS)	SE 240 mg	Duplicação C _{max} em 2 voluntários	
Digitálicos	Digoxina	RCT OL CO (8 IS)	Ext. 80 mg <i>tid</i>	↑ AUC (21,9%)	Modulação P-gp
Fármacos que actuam no SNC	Alprazolam	CT OL (12 IS)	SE 120 mg <i>bid</i>	↓ AUC (17%)	Absorção do fármaco afectada
	Haloperidol	RCT (82 I)	Ext. 360 mg <i>sid</i>	↓ níveis SOD com melhoria significativa dos sintomas	Efeito aditivo
		RCT (54 I)	Ext.	↓ níveis SOD	
		RCT (109 I)	Ext. 360 mg <i>sid</i>	↑ eficiência e ↓ efeitos extrapiramidais (efeitos adversos provocados pelo fármaco)	Modelação dos receptores do GABA
	Midazolam	CT OL (10 IS)	Ext. 360 mg <i>sid</i>	↑ AUC (25%) e ↓ <i>clearance</i> oral (25%)	Indução CYP3A4
Trazodona	CR (1 I)	SE 80 mg <i>bid</i>	Coma, revertido por flumazenil	Indução CYP3A4	
Outros fármacos	5-Fluorouracilo	RCT OL (44 I)	SE 350 mg <i>sid</i>	↑ efeito do fármaco	-
	Cloroxazona	CT (12 IS)	Ext. 280 mg <i>bid</i>	↑ <i>ratio</i> de 6-hidroilação (15%)	Indução CYP2E1
	Composto acetaminofeno, ergotamina-cafeína	CR (1 P)	Ext. 60 mg <i>bid</i>	Hematomas subdurais bilaterais; TS: 15 e 9,5 min	Inibição PAF
	Dapsona	CT (12 IS)	Ext. 280 mg <i>bid</i>	↑ excreção urinária do 4'-hidroxilo (43%)	Indução da N-acetiltransferase II
	Omeprazol	BAC (18 IS)	SE 140 mg <i>bid</i>	↓ <i>ratio</i> AUC omeprazole/5-hidroxiomeprazole	Indução CYP2C19
	Tolbutamida	CT OL (10 IS)	Ext. 360 mg <i>sid</i>	↓ AUC (16%)	Indução CYP2C9

TABELA 2. Interações da folha de ginkgo (*Ginkgo biloba* L.). Ver o significado das abreviaturas na TABELA 1.

Considerando a possibilidade da ocorrência de efeitos adversos com a terapia concomitante com a varfarina, deverá ter cautela na utilização de suplementos de ginseng nestes pacientes e em especial os pacientes em fase de pré-operatório dever-se-á aconselhar a interrupção da utilização de ginseng pelo menos 1 semana antes da intervenção cirúrgica ⁽³⁹⁾.

Em termos de interações com as enzimas responsáveis pelo metabolismo verificou-se que um componente derivado do camferol inibiu o citocromo CYP3A4 e a glicoproteína P ⁽⁴⁰⁾. Num outro estudo verificou-se que a administração oral de uma dose única de extracto de ginseng 30 mg/kg em ratos exerceu múltiplos efeitos na actividade enzimática mediada pelo citocromo P450 ⁽⁴¹⁾. No entanto, numa outra avaliação *in vivo* em ratos verificou-se que o extracto do ginseng coreano e americano não exercem efeitos ao nível do CYP2B1, CYP3A23 e CYP1A2 ⁽⁴²⁾, considerando-se de uma forma geral, que por falta de evidencia clínica, o ginseng não produz interações com medicamentos baseadas na interferência com os citocromos. Este facto foi também corroborado por dois estudos clínicos ^(43, 44).

Em termos de interações farmacodinâmicas, observam-se algumas reacções que poderão estar relacionadas com a

ingestão concomitante do ginseng com alguns medicamentos, ainda que os mecanismos propostos pelos autores dos estudos não estejam, de forma geral, bem estabelecidos. Num desses estudos (TABELA 3), verificou-se a activação do efeito psicoactivo central em combinação com um inibidor da MAO, possivelmente relacionado com a inibição dos ginsenosídeos da fosfodiesterase do cAMP (adenosina monofosfato cíclico) e resultante aumento dos níveis de cAMP ^(45, 46). Com o álcool (ver TABELA 3) verificou-se o aumento da *clearance* desta substância, tal como verificado anteriormente em ratos ⁽⁴⁶⁾. Na TABELA 3 estão ainda presentes outras interações referidas na literatura científica consultada.

Alho (*Allium sativum* L.)

O alho é uma das plantas medicinais mais usadas no mundo, além do seu uso alimentar. É constituído por aliinas que após hidrólise, pela alinase, originam vários compostos odoríferos, predominantemente alicina e alguns compostos sulfuretos hidrossolúveis ⁽⁴⁰⁾ mas também fructosanas, compostos tiodiânicos, sais minerais e vitaminas. É aos compostos sulfurados que se atribui a actividade terapêutica do alho.

Fármaco		Tipo estudo	Dose	Resultados da interacção	Mecanismo proposto
Anticoagulantes	Varfarina	CR (1 I) CR (1 I)	SE 100 mg <i>tid</i> -	↓ valores INR de 3,0 para 1,5 ↓ INR para 1,4; complicação da situação do paciente	Indução CYP2C9; possível efeito aditivo
Bloqueador dos canais de cálcio	Nifedipina	CT OL (22 IS)	Ext. 200 mg <i>sid</i>	↑ C _{max} (29 %)	-
iMAO	Fenelzina	CR (1 I) CR (1 I)	Infusão -	Efeitos aditivos a nível psicoactivo, associados a cefaleias, insónia, tremores e irritabilidade visual	Mecanismo sinérgico relacionado com os efeitos psicoactivos do ginseng a nível central (↑ níveis AMPc)
Outros fármacos	Álcool	NRCT OL (14 IS)	Ext. 3 g/65 kg	↑ <i>clearance</i> do álcool no sangue (35%)	Indução AIDH e ADH, ↓ esvaziamento gástrico
	Vacina (Influenza)	RCT (227 I)	Ext. 100 mg <i>sid</i>	↓ frequência do aparecimento de gripe e constipações, duplicação da actividade das células NK	-

TABELA 3. Interações da raiz de ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mayer). Ver o significado das abreviaturas na TABELA 1.



São atribuídos ao alho muitos benefícios a nível cardiovascular, nomeadamente na redução da pressão arterial, redução dos lípidos sanguíneos e actividade antitrombótica⁽²⁷⁾. Esta última foi muito estudada nos últimos anos, sendo o mecanismo de acção fundamentado na inibição da síntese de tromboxanos e consequente inibição da função plaquetar devido ao efeito pró-trombótico dos tromboxanos⁽⁴⁷⁾. A acção do alho na agregação plaquetar, e consequente possibilidade de efeito aditivo em associação com outros anticoagulantes, é, no entanto, variável consoante a preparação à base de alho usada, uma vez que há grandes diferenças em termos de conteúdo em compostos organosulfurados, muitos dos quais altamente instáveis durante o processamento. É de destacar que o alho consumido habitualmente na alimentação não apresenta probabilidade de potenciar os anticoagulantes, uma vez que não afecta a função plaquetar. Este estudo foi realizado recentemente em 18 indivíduos saudáveis que consumiram 4,2 g de alho cru durante 1 semana, tendo-se verificado que a função plaquetar, a qual foi avaliada por várias metodologias, não sofreu qualquer alteração provocada pelo consumo de alho em base alimentar, quer em toma única quer repetidamente durante o tempo do estudo⁽⁴⁸⁾.

De forma a evitar eventuais consequências a nível hemorrágico, é habitualmente considerado que os pacientes em fase de pré-operatório a tomar produtos à base de alho devem descontinuar esta terapia pelo menos 1 semana antes da intervenção cirúrgica⁽³⁹⁾.

Embora os extractos frescos de alho, bem como o seu óleo, o alho micronizado e o extracto de alho envelhecido tenham revelado inibir vários CYPs humanos (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 e CYP3A7)⁽⁴⁹⁾, é considerado, de uma forma geral, que o alho não apresenta um potencial inibitório potente a nível dos citocromos, inclusive pelos autores do estudo. Em concordância a redução da biodisponibilidade do saquinavir (TABELA 4) foi atribuída à indução da glicoproteína P. Num estudo clínico com 14 voluntários aos quais foi administrado extracto de alho, não se verificou qualquer efeito no metabolismo dos fármacos sonda do CYP2D6 (dextrometorfano) e do CYP3A4 (alprazolam)⁽⁵⁰⁾.

Gurley e colaboradores indicaram que o óleo de alho inibe significativamente o CYP2E1, através do estudo farmacocinético de um fármaco sonda^(2, 19). Pensa-se que esta inibição da CYP2E1 está relacionada com uma variedade de compostos organosulfurados presentes nas preparações com alho, particularmente os alil-sulfuretos⁽⁵¹⁻⁵³⁾, que são

os principais constituintes dos óleos de alho obtidos por hidrodestilação, tendo sido estes dados comprovados em estudos realizados em humanos e ratos. De facto o dialil-sulfureto é convertido pelo CYP2E1 em dialil-sulfóxido e sequentemente a dialil-sulfona, e todos estes compostos são inibidores competitivos do próprio CYP2E1 (54). Serão necessários mais estudos para averiguar a importância efectiva desta interacção em humanos, tendo ainda em consideração o facto de existirem no mercado vários produtos à base de alho, baseados em métodos extractivos completamente diferentes e portanto com composições muito distintas em termos de compostos bioactivos. Outro factor a ter em consideração diz respeito às quantidades desses compostos que efectivamente atingem o local de acção. Por exemplo, num estudo *in vitro* com microsomas hepáticos humanos, de oito componentes hidrossolúveis do alho avaliados, apenas a S-metil-L-cisteína e o S-alil-L-cisteína provocaram uma inibição de cerca de 50% em concentrações de 100 µM/L, concentrações que não são atingidas com a administração usual de extractos de alho e alho cru⁽⁵⁵⁾.

Tendo em consideração a vasta utilização de produtos à base de plantas contendo alho, dever-se-á ter cautela, em especial no estado pré e pós-operatório. Na TABELA 4 estão ainda presentes outras interacções referidas na literatura científica consultada.

Fruto de cardo mariano (*Silybum marianum* (L.) Gaertner)

O cardo mariano é uma planta originária da região mediterrânica cujos frutos são usados desde há longa data para o tratamento de estados patológicos de etiologia hepática e biliar pela sua actividade hepatoprotectora, antioxidante e colerética. É composto por uma mistura de flavanolínganos: silibina, silicristina e silidianina, designada vulgarmente de silimarina, mas também contém óleo fixo, flavonóides, taxifolina e esteróis⁽²⁷⁾.

A silimarina apresenta um bom perfil de segurança mas o seu potencial para interacções com medicamentos é ainda pouco claro. Alguns resultados de investigação *in vitro* denunciam a silimarina como inibidora dos CYP3A4, CYP2D9, CYP2D6 e CYP2E1⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾, no entanto, das enzimas investigadas apenas o CYP3A4 e CYP2A9 foram inibidos em concentrações similares às observadas *in vivo* com a ingestão de silimarina. Por outro lado, Gurley e colaboradores, de uma forma geral verificaram que o cardo mariano não exerce efeitos significativos nos CYPs e glicoproteína

P⁽⁵⁹⁾. Segundo estes autores, esta aparente falta de correlação *in vitro-in vivo* pode estar relacionada com a baixa biodisponibilidade oral da silimarina, grande variabilidade interindividual de absorção da silibina, baixa afinidade para o CYP pelos conjugados de silibina, conteúdo variável em silimarina dependente do produto ou dissolução errônea a partir das formas farmacêuticas utilizadas nos estudos.

A silimarina é reconhecida por reduzir a conjugação com bilirrubina e a excreção do glucuronido de bilirrubina em pacientes com cirrose hepática⁽⁶⁰⁾ e com base em estudos em ratos colocou-se a hipótese de reduzir o próprio mecanismo de glucuronidação⁽⁶¹⁾. Consequentemente, foi observado num estudo o potencial da silimarina na inibição do metabolismo do substrato da UGT1A6/9, a qual é responsável pela fase 2 do metabolismo de alguns fármacos, causado pela depleção da própria UGT (uridina difosfoglucuronosil transferase) ou pela competição com a enzima que provoca a diminuição da sua actividade⁽⁶²⁾. Destes resultados pode-se concluir que a silimarina pode ter um papel importante na inibição de enzimas metabólicas da fase I e II, pelo que é aconselhado que os níveis dos fármacos sejam monitorizados, em caso de tratamentos que co-

loquem em causa a saúde e a vida do paciente. No entanto será importante também lembrar a ausência de efeitos adversos graves decorrentes da utilização concomitante de preparações à base de cardo mariano ou silimarina e outros medicamentos, estando ainda em causa a relevância clínica das consequências metabólicas relatadas acima.

Devido à sua acção hepatoprotectora o cardo mariano é uma planta medicinal usada frequentemente pelos pacientes com o vírus da SIDA, devido à grande hepatotoxicidade produzida pela terapia anti-retroviral, tendo sido por este motivo alvo de estudos de farmacocinética realizados nos últimos anos com o indinavir, de forma a confirmar a ausência de interacção com este fármaco, um substrato do CYP3A4. Dos 3 estudos realizados para avaliar esta interacção, apenas num se verificou uma maior influência do cardo mariano nos parâmetros farmacocinéticos AUC (área sob a curva) e a C_{6h} (concentração plasmática avaliada durante 8h) do indinavir (TABELA 5), de forma pouco significativa e ligeira. Nos outros estudos, a ingestão concomitante não alterou significativamente a farmacocinética do indinavir^(63, 64).

Na TABELA 5 estão ainda presentes outras interacções referidas na literatura científica consultada.

Equinácea (*Echinacea* spp.)

A equinácea (*E. purpurea*, *E. pallida* e *E. angustifolia*) é usada popularmente na Europa na atenuação dos sintomas das constipações e gripe, bem como a prevenção destas patologias respiratórias. Possui reconhecida actividade imunomoduladora, influndo de forma diversa sobre as células imunocompetentes e activando os mecanismos de protecção face a vírus e bactérias. É especialmente eficaz naqueles processos onde é necessária uma estimulação dos mecanismos de defesa do tipo inespecífico.

Esta actividade em associação com a actividade antibacteriana e antiviral proporciona a protecção precoce do organismo aumentando a resistência a infecções^(27, 65). A sua composição é variável consoante a espécie mas podemos de modo geral encontrar determinados compostos como marcadores biológicos, tais como o ácido chicórico e equinacósido, as alquilamidas, os polissacáridos e as glicoproteínas⁽⁶⁶⁾.

Até à data não foram observadas interacções significativas com a *Echinacea purpurea*, no entanto os estudos *in vitro* aparentam indicar a inibição suave a moderada do complexo de enzimas CYP3A4, o qual pode ser responsável pelo



FIGURA 5. Cardo mariano (*Silybum marianum* (L.) Gaertner). Foto: B. Vanaclocha.

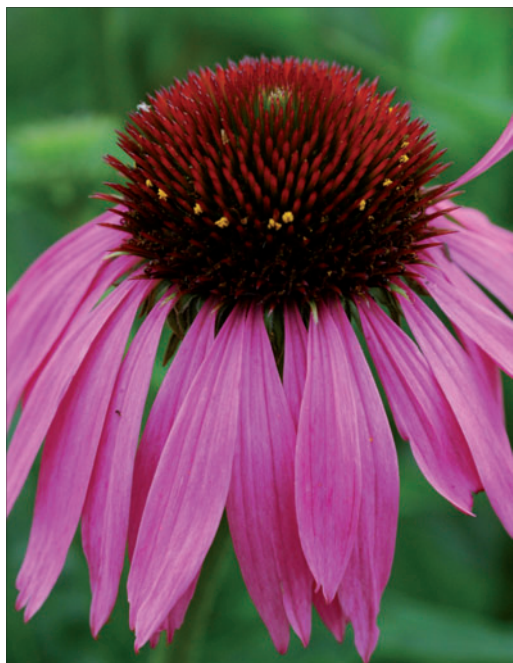


FIGURA 6. *Echinacea purpurea*. Foto: B. Vanaclocha.

incremento de fármacos metabolizados por este sistema enzimático ^(59, 67).

Gorski e colaboradores verificaram alterações na *clearance* do midazolam a qual foi aumentada (34%), baseada num mecanismo combinado de indução do CYP3A4 hepático e inibição do CYP3A4 intestinal (TABELA 6) bem como uma redução da *clearance* do fármaco sonda do CYP1A2 cafeína e relação paraxantina/cafeína, que indica um efeito inibitório sobre o CYP1A2, embora se tenha igualmente verificado uma grande variabilidade interindividual nos parâmetros farmacocinéticos, o que sugere que alguns indivíduos são mais susceptíveis às alterações induzidas pela equinácea a nível do CYP1A2.

Num outro estudo foi avaliada a comparação entre a pré e pós suplementação com equinácea em pontos únicos de avaliação de fenótipos, tendo-se verificado que a *E. purpurea* apresenta um risco mínimo de interferir com os CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 ⁽⁶⁹⁾.

Em termos farmacodinâmicos, é indicado nas monografias da Comissão E Alemã que a equinácea não deve ser administrada em concomitância com medicamentos imunossu-

pressores, em particular nos pacientes com doenças auto-imunes, pela possibilidade da redução do efeito destes fármacos ⁽²⁶⁾. Esta presumível interacção não foi, no entanto, detectada em nenhum centro de farmacovigilância ou em artigos de índole científica. O mesmo decorre em pacientes com doenças auto-imunes ou infecções com HIV devido à actividade imunomoduladora da equinácea em humanos ⁽⁶⁸⁾, a qual pode levar à exacerbação da doença autoimune ou à carga viral de HIV. Este risco não foi, igualmente, objecto de estudo pelo que apenas poderemos teoricamente supor que esta interacção pode vir a ocorrer.

Na TABELA 6 estão ainda presentes outras interacções referidas na literatura científica consultada.

Raiz de valeriana (*Valeriana officinalis* L.)

A valeriana apresenta uma longa história de utilização como ansiolítica e sedativa moderada. Estes efeitos milenares foram avaliados clinicamente, sendo actualmente a indicação clínica, baseada no uso bem estabelecido avaliado pelo HMPC (Comité dos Medicamentos à Base de Plantas) da EMEA, para promover o sono e aliviar a tensão nervosa. O seu mecanismo de acção e os compostos responsáveis por esta actividade não se encontram bem estabelecidos, sendo que a evidencia aponta para a importância do sinergismo proporcionado pelos seus constituintes como responsável pelo seu efeito terapêutico. A sua composição inclui iridóides conhecidos como valepotriatos, óleo essencial contendo monoterpénos, sesquiterpénos e compostos carboxílicos bem como sesquiterpénos com núcleo ciclo-pentano não voláteis designados por ácido valerénico e seus derivados, os quais são habitualmente usados como marcadores biológicos para aferir a qualidade da raiz de valeriana e suas preparações ⁽⁶⁹⁾. Este fármaco vegetal é ainda rico em aminoácidos e linhanos ⁽²⁷⁾.

Embora haja muita especulação em redor das interacções da valeriana com os medicamentos sedativos, não foram encontrados casos relatados ou estudos em humanos que confirmem a existência desta interacção, ou pelo menos a confirmação da sua ocorrência *in vivo*. No entanto, e uma vez que a valeriana é usada pela sua actividade sedativa ligeira a moderada ⁽²⁷⁾, deve ser administrada com cautela em indivíduos que utilizem como medicamentos prescritos as benzodiazepinas e outros sedativos, em especial os idosos, que podem apresentar um risco mais elevado de quedas mecânicas potencialmente graves ⁽⁷⁰⁾.

Em estudos *in vitro* observa-se que a valeriana apresenta efeitos moderados no CYP3A4 e glicoproteína P ^(38, 71, 72).

Fármaco		Tipo estudo	Dose	Resultados da interacção	Mecanismo proposto
Analgésico, antipirético	Acetaminofeno (paracetamol)	BAC (16 IS)	Ext. (equivalente a 6-7 dentes de alho <i>sid</i>)	↑ pico plasmático acetaminofeno (1 mês); ↓ <i>clearance</i> renal acetaminofeno (2 meses); ↑ derivado glucurónico no plasma (3 meses); ↑ derivado sulfatado no plasma (1 mês após tratamento)	-
	Fluindiona	CR (1 I)	Ext. 600 mg <i>sid</i>	INR < 2	Indução enzimática
	Varfarina	CR (1 I)	Ext.	↑ tempo de coagulação e INR	Efeito anti-coagulante aditivo
Antivíricos	Ritonavir	RCT OL CO (10 IS)	Ext. 5 mg <i>bid</i>	↓ AUC ritonavir	-
		CR (2 I com HIV)	-	Toxicidade gastrointestinal grave	Inibição do metabolismo CYP3A e transporte P-gp
	Saquinavir	RCT (10 IS)	Ext. 3,6 mg <i>tid</i>	↓ AUC (51%), C _{8h} (49%) e C _{max} (54%)	Alteração na biodisponibilidade, indução P-gp
Outros fármacos	Clorpropamida	CR (1 I)	Alho + <i>M. charantia</i>	Melhoria da resposta antihiperlicémica à clorpropamida	Efeito aditivo na glicemia
	Cloroxazona	RCT OL (12 IS)	Óleo 500 mg <i>tid</i>	↓ ratio 6-hidroxicloroxazona/cloroxazona (40%)	Inibição CYP2

 TABELA 4. Interações do alho (*Allium sativum* L.). Ver o significado das abreviaturas na TABELA 1.

Fármaco		Tipo estudo	Dose	Resultados da interacção	Mecanismo proposto
Antibiótico	Metronidazol	RCT (12 IS)	Silimarina 140 mg	↑ <i>clearance</i> do fármaco (29,51%) e metabolito (31,90%); ↓ t _{1/2} , AUC e C _{max}	Indução P-gp e CYP3A4
Antivíricos	Indinavir	RCT OL CO (10 IS)	Ext. 175 mg <i>tid</i>	↓ AUC (9%) e C _{8h} (25%)	Modulação ligeira a moderada da actividade CYP3A ou P-gp

 TABELA 5. Interações do fruto de cardo mariano (*Silybum marianum* (L.) Gaertner). Ver o significado das abreviaturas na TABELA 1.

Fármaco		Tipo estudo	Dose	Resultados da interacção	Mecanismo proposto
Antidiabético	Tolbutamida	RCT OL (12 IS)	Raíz 400 mg <i>qid</i>	↓ <i>clearance</i> oral e ↑ exposição sistémica	Inibição CYP2C9 hepático
Estimulante	Cafeína	RCT OL (12 IS)	Raíz 400 mg <i>qid</i>	↓ <i>clearance</i> oral	Inibição CYP1A2
Fármacos que actuam no SNC	Midazolam	RCT OL (12 IS)	Raíz 400 mg <i>qid</i>	↑ <i>clearance</i> sistémica (34%), ↓ AUC (23%) e ↑ biodisponibilidade oral (43%)	Indução CYP3A hepático e intestinal

 TABELA 6. Interações da equinácea (*Echinacea* spp.). Ver o significado das abreviaturas na TABELA 1.



Conclusão

Se a informação relativa às interações entre plantas medicinais e medicamentos for qualificada, poder-se-ão eliminar informações erróneas e falazes ou mesmo desnecessárias e por vezes alarmistas relativamente a determinadas plantas medicinais, levando a maior desconfiança e desconsideração da sua utilização em patologias ligeiras e moderadas, que são por excelência o seu âmbito de aplicação. Os profissionais de saúde como o médico e o farmacêutico podem assumir um papel essencial na educação, através de informação cabalmente estabelecida em estudos clínicos bem desenhados e *reports* de casos que atinjam o grau de possível e provável em classificações do grau de interação descrito na literatura científica, tal como a sugerida por Fugh-Berman e Ernst⁽⁷³⁾, mas também nos casos que a evidencia *in vivo* sugira uma forte interação com, por exemplo, uma isoenzima pertencente ao citocromo P450 ou a glicoproteína P. Estes dados verosímeis poderão deste modo sustentar ou desencorajar a utilização de determinadas preparações à base de plantas medicinais em concomitância com outros fármacos. Nos casos em que a evidência seja controversa e possa haver razões para preocupação, poder-se-ão monitorizar os valores laboratoriais, de forma a contribuir para o esclarecimento relativamente a essa questão.

De forma a transmitir a mensagem correcta acerca da seriedade com que se devem considerar as interações entre as plantas medicinais, deve ser feitas diligências no sentido de apurar as verdadeiras razões da ocorrência de determinados efeitos adversos decorrentes de interações, com o objectivo de transmitir as informações necessárias, de forma a que a decisão de consumir produtos à base de plantas seja uma decisão informada e congruente com a informação adquirida por factos averiguados com causalidade.

Outro factor a ter em consideração consiste em reconhecer que são necessárias duas substâncias activas para promover a interação, i.e. a planta medicinal ou o agente fitoquímico e o fármaco. Consequentemente, uma potencial interação de um produto à base de plantas, por mais grave que se revele pode não atribuir risco de utilização da planta ou problemas de segurança *per se*.

Por mais interações que sejam listadas os mecanismos envolvidos nem sempre são atingíveis e encontram-se muitas vezes incompletos. Muita literatura consultada é limitante devido a uma deficiente descrição dos produtos

à base de plantas usados⁽⁷⁴⁾. Por outro lado nem sempre são claramente distinguíveis os efeitos adversos provocados pela toxicidade dos produtos (com causas tão variáveis como a contaminação e adulterações) ou por interações. Estas limitações condicionam e apontam para a necessidade de promover a investigação nesta área.

Endereço de contacto

Marta Geraldês Dias

Lígia Salgueiro

Laboratório de Farmacognosia, Faculdade de Farmácia/CEF. Universidade de Coimbra

Azinhaga de Santa Comba

3000-548 Coimbra (Portugal)

e-mail: martageraldes@gmail.com

e-mail: ligia@ff.uc.pt

Referências bibliográficas

1. Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, et al. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today* 2007; 12: 664-673.
2. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 276-287.
3. Yang XX, Hu ZP, Duan W, Zhu YZ, Zhou SF. Drug-herb interactions: eliminating toxicity with hard drug design. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 4649-4664.
4. Mallet L, Spinewine A, Huang A. Prescribing In Elderly People. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007; 370: 185-191.
5. De Smet PA. Herbal medicine in Europe - relaxing regulatory standards. *N Engl J Med* 2005; 352: 1176-1178.
6. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996; 313: 253-258.
7. Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John's wort for depression (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2.
8. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000; 160: 152-156.
9. Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 292-297.
10. Stevinson C, Ernst E. Safety of Hypericum in patients with depression: a comparison with conventional antidepressants. *CNS Drugs* 1999; 11: 125-132.
11. Schulz V. Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine* 2006; 13: 199-204.
12. Moore LB, Goodwin B, Jones SA, Wisely GB, Serabjit-Singh CJ, Willson TM, et al. St John's wort induces hepatic drug me-

tabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7500-7502.

13. Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI. Evidence-based drug-herbal interactions. *Life Sci* 2006; 78: 2146-2157.

14. Kerb R, Bauer S, Brockmüller J, Roots I. Urinary 6 β -hydroxycortisol excretion rate is affected by treatment with hypericum extract. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: A186.

15. Roby CA, Anderson GD, Kantor E, Dryer DA, Burstein AH. St John's wort: effect on CYP3A4 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 451-457.

16. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B, Klammt S, Mundkowski RG, Miekisch W, et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 29-36.

17. Morris ME, Zhang S. Flavonoid-drug interactions: Effects of flavonoids on ABC transporters. *Life Sci* 2006; 78: 2116-2130.

18. Mannel M. Drug interactions with St John's wort. *Drug Safety* 2004; 27: 773-797.

19. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging* 2005; 22: 525-539.

20. Madabushi R, Frank B, Drewelow B, Derendorf H, Butterweck V. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 225-33.

21. Markowitz JS, DeVane CL, Boulton DW, Carson SW, Nahas Z, Risch SC. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci* 2000; 66: PL133-9.

22. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang JS, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003; 290: 1500-4.

23. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61: 2163-2175.

24. Gohil KJ, Patel JA. Herb-drug interactions: A review and study based on assessment of clinical case reports in literature. *Indian J Pharmacol* 2007; 39:129-139.

25. Schwartz RH, Rodrigues WJ. Toxic delirium possibly caused by loperamide. *J Pediatrics*. 1991; 118: 656-657.

26. Blumenthal M (Ed.). *The Compleat German Comission E Monographs: therapeutic guide to herbal medicines*. Austin, Texas: American Botanical Council, 1998.

27. Mills S, Bone K. *Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine* London: Churchill Livingstone, 2000.

28. Akiba S, Kawauchi T, Oka T, Hashizume T, Sato T. Inhibitory effect of the leaf extract of Ginkgo biloba L. on oxidative stress-induced platelet aggregation. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46: 1243-1248.

29. Lamant V, Mauco G, Braquet P, Chap H, Douste-Blazy L. Inhibition of the metabolism of platelet activating factor (PAF-acether)

by three specific antagonists from Ginkgo biloba. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 2749-2752.

30. Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ, Nicholus JR, Farquhar JW. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 787-793.

31. Tang J, Sun J, Zhang Y, Li L, Cui F, He Z. Herb-drug interactions: Effect of Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 2441-2445.

32. Markowitz JS, Donovan JL, Lindsay DeVane C, Sipkes L, Chavin KD. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 576-581.

33. He N, Edeki T. Effects of ginseng and Ginkgo biloba components on CYP2C9 mediated tolbutamide 4-methylhydroxylation in human liver microsomes. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 71: P67.

34. Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci* 2002; 71: 1579-1589.

35. von Molte LL, Weemhoff JL, Bedir E, Khan IA, Harmata JS, Goldman P, et al. Inhibition of human cytochromes P450 by components of Ginkgo biloba. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 1039-1044.

36. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr* 2000; 130: 2073S-2085S.

37. Cunha AP, Silva AP, Roque OR. *Plantas e produtos vegetais em fitoterapia*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

38. Patel J, Buddha B, Dey S, Pal D, Mitra AK. In vitro interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in P-gp and CYP3A4 activity. *Am J Ther* 2004; 11: 262-277.

39. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001; 286: 208-216.

40. Greenblatt DJ, von Molte LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances and foods. *J Clin Pharmacol*, 2005; 45: 127-132.

41. Chang TK, Chen J, Benetton SA. In vitro effect of standardized ginseng extracts and individual ginsenosides on the catalytic activity of human CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 378-384.

42. Yu CT, Chen J, Teng XW, Tong V, Chang TK. Lack of evidence for induction of CYP2B1, CYP3A23, and CYP1A2 gene expression by Panax ginseng and Panax quinquefolius extracts in adult rats and primary cultures of rat hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 19-22.

43. Henderson GL, Harkey MR, Gershwin ME, Hackman RM, Stern JS, Stresser DM. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci* 1999; 65: PL209-214.

44. Anderson GD, Rosito G, Mohustys MA, Elmer GW. Drug interaction potential of soy extract and Panax ginseng. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 643-648.



45. Stancheva SL, Alova LG. Ginsenoside Rg1 inhibits the brain cAMP phosphodiesterase activity in young and aged rats. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 1459-1462.
46. Lee YJ, Pantuck CB, Pantuck EJ. Effect of ginseng on plasma levels of ethanol in the rat. *Planta Medica* 1993; 59: 17-19.
47. Makheia AN, Vanderhoek JY, Bailey JM. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic. *Lancet* 1979; 1: 781.
48. Scharbert G. Garlic at Dietary Doses Does Not Impair Platelet Function. *Anesth Analg* 2007; 105: 1214-1218.
49. Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S, Krantis A, Budzinski JW, Arnason JT, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharm Sci* 2001; 4: 176-184.
50. Markowitz JS, Devane CL, Chavin KD, Taylor RM, Ruan Y, Donovan JL. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 170-177.
51. Haber D, Siess MH, Canivenc-Lavie MC, Le Bon AM, Suschetet M. Differential effects of dietary diallyl sulfide and diallyl disulfide on rat intestinal and hepatic drug-metabolizing enzymes. *J Toxicol Environ Health* 1995; 44: 423-434.
52. Siess MH, Le Bon AM, Canivenc-Lavie MC, Suschetet M. Modification of hepatic drug-metabolizing enzymes in rats treated with alkyl sulfides. *Cancer Lett* 1997; 120: 195-201.
53. Yang CS, Chhabra SK, Hong JY, Smith TJ. Mechanisms of inhibition of chemical toxicity and carcinogenesis by diallyl sulfide (DAS) and related compounds from garlic. *J Nutr* 2001; 131: 1041S-1045S.
54. Loizou GD, Crocker J. The effects of alcohol and diallyl sulphide on CYP2E1 activity in humans: a phenotyping study using chlorzoxazone. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20: 321-327.
55. Greenblatt DJ, Leigh-Pemberton RA, von Moltke LL. In vitro interactions of water-soluble garlic components with human cytochromes p450. *J Nutr* 2006; 136: 806S-809S.
56. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 587-594.
57. Zuber R, Modrianský M, Dvorák Z, Rohovský P, Ulrichová J, Simánek V, et al. Effect of silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities. *Phytother Res* 2002; 16: 632-638.
58. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, Böcker RH, Beckurts KT, Lang W, et al. Inhibitory effects of silybinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol* 2000; 86: 250-256.
59. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, et al. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 428-440.
60. Salmi HA, Sarna S. Effects of silymarin on chemical functional and morphological alterations of the liver. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 517-521.
61. Chrungoo VJ, Reen RK, Singh K, Singh J. Effects of silymarin on UDP-glucuronic acid and glucuronidation activity in the rat isolated hepatocytes and in liver in relation to D-galactosamine toxicity. *Indian J Exp Biol* 1997; 35: 256-263.
62. Venkataraman R, Ramachandran V, Komoroski BJ, Zhang S, Schiff PL, Strom SC. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1270-1273.
63. Mills E, Wilson K, Clarke M, Foster B, Walker S, Rachlis B et al. Milk thistle and indinavir: a randomized controlled pharmacokinetics study and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 1-7.
64. DiCenzo R, Shelton M, Jordan K, Koval C, Forrest A, Reichman R, et al. Coadministration of milk thistle and indinavir in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 866-870.
65. Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, Phillipson JD. Echinacea species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 929-954.
66. Marquez LR. La equinácea purpúrea. *Rev Fitoter* 2000; 1: 15-24.
67. Yale SH, Glurich I. Analysis of the inhibitory potential of Ginkgo biloba, *Echinacea purpurea*, and *Serenoa repens* on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9. *J Altern Complement Med* 2005; 11: 433-439.
68. ESCOP Monographs. Exxeter, UK: ESCOP, Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2003.
69. Navarrete A, Avula B, Choi YW, Khan IA. Chemical fingerprinting of valeriana species: simultaneous determination of valerenic acids, flavonoids, and phenylpropanoids using liquid chromatography with ultraviolet detection. *J AOAC Int* 2006; 89: 8-15.
70. Gold JL, Laxer DA, Dergal JM, Lanctôt KL, Rochon PA. Herbal-drug therapy interactions: A focus on dementia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 29-34.
71. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000; 7: 273-282.
72. Lefebvre T, Foster BC, Drouin CE, Krantis A, Livesey JF, et al. In vitro activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P450 3A4. *J Pharm Pharm Sci* 2004; 7: 265-273.
73. Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 587-595.
74. Williamson EM. Interaction between herbal and conventional medicines. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(2):355-78.