

Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer

Heidge Fukumasu^{1,2,3*}, Andreia Oliveira Latorre¹, Natalia Bracci³, Silvana Lima Górnaiak¹, Maria Lucia Zaidan Dagli¹

¹Laboratório de Oncologia Experimental e Comparada, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. ²Departamento de Ciências Básicas, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, SP, Brasil. ³RBR Regulamentação e Registro, São Paulo, SP, Brasil

ABSTRACT

Possible herb-drug interactions in cancer treatment

Cancer treatment has been considered one of the most challenging problems of modern medicine. From the moment that the primary tumor metastasizes through the body, the prognosis turns to poor and the chemotherapy is considered the main choice of treatment in this stage. One positive point of chemotherapy is the access to the majority of metastasis. Yet, it presents several disadvantages frequently related to adverse effects, since a great number of chemotherapeutic drugs present a low therapeutic dosage, generally close to the toxic dose. On the other hand, several natural products have emerged to treat cancer, increasing their consumption in the western world. Although some plants have demonstrated antitumoral effects in preclinical models, one key problem is when these plants are consumed together with the prescribed conventional chemotherapy, possibly leading to herb-drug interactions. Our goal here is to alert that arbitrary or even prescribed consumption of these herb-based substances along with conventional chemotherapeutic drugs might generate herb-drug interactions, increasing the side-effects, toxicity or even decreasing the antineoplastic effect. We will discuss important topics, as the role of the xenobiotic receptors. At last, we review the published data concerning the most consumed medicinal plants used in Brazil and their potential for herb-drug interactions.

Keywords: Phytotherapy; Medicinal plants; Herb-drug interactions; Cancer chemotherapy; Constitutive androstane receptor; Pregnane-X receptor.

INTRODUÇÃO

Atualmente, o tratamento dos cânceres, em sua grande maioria, é considerado como um dos problemas mais desafiadores da medicina (1). A partir do momento que a neoplasia primária metastatiza pelo corpo do hospedeiro o prognóstico se torna ruim, sendo a quimioterapia antineoplásica a principal forma de tratamento neste estágio. Uma vantagem deste tratamento é o de atingir igualmente as metástases disseminadas pelo corpo. Entretanto, há desvantagens importantes a serem consideradas principalmente aquelas relacionadas aos seus efeitos colaterais, pois em sua grande maioria estes medicamentos apresentam baixo índice terapêutico, ou seja,

dose terapêutica muito próxima a dose tóxica. Desta maneira, a pesquisa, tanto básica como aplicada, é fundamental e deve ser estimulada, para que medicamentos antineoplásicos mais eficazes e seguros sejam descobertos.

Dentre os candidatos a medicamentos antineoplásicos, estão os que podem ser utilizados tanto para o tratamento como para a prevenção do câncer. Nesta classe incluem-se os fitoterápicos, que são medicamentos obtidos a partir de plantas, empregando-se exclusivamente derivados de substâncias vegetais, os suplementos dietéticos herbáceos e as plantas medicinais, íntegras ou suas partes, sendo que estas não são objeto de registro pela ANVISA (RDC nº 48/04) (2). Algumas destas plantas têm demonstrado efeitos quimiopreventivos e antineoplásicos promissores, no entanto, o principal problema ocorre quando estas são consumidas simultaneamente com os medicamentos convencionais prescritos, pois muitas vezes podem ocorrer interações medicamentosas perigosas.

Levando-se em conta que o índice terapêutico dos quimioterápicos antineoplásicos muitas vezes é estreito e que os fitoterápicos e as plantas medicinais podem alterar a ex-

Autor correspondente. Endereço para correspondência: Departamento de Ciências Básicas, FZEA – USP. Av. Duque de Caxias Norte, 225. CEP: 13635-900, Pirassununga – SP – Brasil. Tel.: (+55 11) 7661-1444 / Fax: (+55 19) 3565-4117. E-mail: fukumasu@usp.br

pressão de diversas enzimas relacionadas à biotransformação de medicamentos, as interações medicamentosas na terapia do câncer devido ao uso concomitante de fitoterápicos podem ter conseqüências indesejáveis, podendo mesmo, em alguns casos, comprometer a vida do indivíduo. É importante ressaltar o fato de que muitos pacientes oncológicos omitem a utilização concomitante destes durante seu tratamento com a quimioterapia antineoplásica convencional (3). Acredita-se que possivelmente devido a estas interações é que em diversos casos o tratamento com quimioterápico é considerado falho. Assim, o objetivo da presente revisão é tecer algumas considerações sobre o uso de fitoterápicos e de plantas medicinais, mostrando os motivos pelos quais o uso destes deve ser considerado preocupante quando se realiza a associação de outro medicamento, particularmente quando do uso de quimioterápicos anticancerígenos convencionais. Assim, serão apresentados dados importantes dos principais fitoterápicos utilizados em nosso país.

FATORES QUE ORIGINAM A RESISTÊNCIA À QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Todos os pacientes oncológicos que não respondem bem à excisão cirúrgica, e à radioterapia ou que apresentem metástases disseminadas, são geralmente tratados com quimioterápicos antineoplásicos. Esta opção terapêutica pode levar à remissão completa da neoplasia, mas ainda é considerável o número de pacientes que não respondem bem à este tipo de tratamento ou que apresentem efeitos colaterais. A quimioterapia convencional utiliza-se de fármacos que têm como alvo diversos processos fisiológicos das células, sendo estes geralmente relacionados às células que proliferam mais rapidamente, ou seja, aquelas que têm elevada taxa de mitose, uma característica presente na grande maioria dos diferentes tipos de neoplasias. Para seus efeitos ocorrerem, estes medicamentos precisam atingir seus alvos biológicos em quantidades suficientes, quer seja diretamente o DNA, a maquinaria de replicação desta, os microtúbulos ou qualquer outro alvo. Pode-se comparar o caminho a ser percorrido pelo medicamento, desde sua administração até sua chegada ao sítio neoplásico, com um labirinto, onde diversos desvios e caminhos sem saída existem e podem atrapalhar seu efeito esperado. Dentre estes “desvios”, citam-se os relacionados à farmacocinética, que são a ativação dos sistemas de biotransformação de xenobióticos e a maior conjugação para excreção dos fármacos (4), e os desvios relacionados a possíveis alterações encontradas nas células neoplásicas, que são a diminuição do influxo do fármaco para dentro da célula; o aumento da expulsão do fármaco de dentro da célula; o bloqueio de apoptose induzida pelos fármacos e o aumento do reparo aos danos no DNA (5).

Para melhor compreensão da farmacocinética, pode-se caracterizar este processo como sendo a dinâmica de absorção do medicamento, sua distribuição, biotransformação e eliminação do organismo. E a farmacodinâmica como sendo

o mecanismo de ação e sua relação entre a concentração do medicamento e o seu efeito (6). Considera-se que grande parte das interações medicamentosas que resultam em efeitos colaterais ou mesmo na morte do paciente acontecem devido a alterações relacionadas à farmacocinética, isto é, devido a alterações na absorção, distribuição, biotransformação e/ou eliminação do determinado medicamento.

COMO OCORREM AS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS?

A interação medicamentosa pode ser definida como sendo a resposta farmacológica ou clínica da co-exposição do medicamento convencional com outra substância que acaba modificando a resposta do paciente a este medicamento. Considera-se que cerca de 20 a 30% das reações adversas ao medicamento ocorram por interações medicamentosas (7). Uma preocupação adicional com o paciente oncológico é que este geralmente necessita receber vários outros medicamentos, além do quimioterápico, para minimizar as possíveis complicações deste último, como vômitos, diarreia, enjôos, dores de cabeça, baixa da imunidade etc. Neste momento, se torna fundamental que o oncologista tenha a consciência de que além destes medicamentos, diversos componentes naturais, que podem estar sendo consumidos pelo paciente, também são capazes de alterar a farmacocinética dos quimioterápicos. Logo, especial atenção deve ser dada tanto à dieta do paciente e, principalmente, quanto ao uso de fitoterápicos em conjunto com a quimioterapia. Os principais efeitos destas interações medicamentosas são relacionados com o aumento ou diminuição do potencial citotóxico do quimioterápico e o aumento dos efeitos colaterais.

Conforme dito anteriormente, as alterações relacionadas à farmacocinética dos medicamentos são as mais importantes, sendo relacionadas à:

a) Absorção – Importante principalmente para os medicamentos que são administrados pela via oral. Diversos são os efeitos que o alimento ingerido em uma refeição pode gerar no estômago, como exemplos, o atraso no esvaziamento gástrico, o aumento do pH intestinal, o aumento do fluxo sanguíneo entero-hepático e a diminuição do trânsito gastrointestinal (7). O atraso no esvaziamento gástrico devido aos alimentos faz com que o medicamento fique mais tempo em pH ácido, podendo ocorrer a sua degradação já no estômago. Um dos quimioterápicos antineoplásicos que sofre alteração na sua eficácia devido ao atraso no esvaziamento gástrico é o clorambucil, que sofre considerável grau de hidrólise pelo baixo pH estomacal, diminuindo assim a quantidade biodisponível para as células neoplásicas (8). Por outro lado, as alterações fisiológicas geradas pela alimentação acabam aumentando a absorção do Erlotinib® - um inibidor da ação tirosina quinase do receptor de EGF administrado pela via oral – (9), nesta situação, há um aumento da concentração máxima deste medicamento no organismo, promovendo, assim, efeitos tóxicos. Uma das ações que pode ser reali-

zada pelo oncologista para diminuir possíveis interferências da alimentação na eficácia dos quimioterápicos antineoplásicos é o de alertar o paciente que o medicamento deve ser ingerido de uma a duas horas antes das refeições.

Outro fator importante que deve ser lembrado quando se considera a absorção dos medicamentos é a presença de transportadores específicos nas células de diferentes órgãos, como fígado, rim, intestino e cérebro, denominados de polipeptídios transportadores de ânions orgânicos (do inglês OATP – *organic anion transporter polypeptides*) que têm a função de auferir os quimioterápicos presentes na corrente sanguínea para dentro das células (10). Alguns flavonóides de plantas como chá-verde, ginkgo, sementes de uva entre outros, mostraram promover efeito inibitório sobre o transporte gerado pelo OATP-B em células do epitélio intestinal humano (11). Estes resultados permitem sugerir que a co-administração destes suplementos dietéticos poderia diminuir a absorção oral de substratos do OATP-B.

Além disto, deve-se considerar que a ingestão de fitoterápicos por pacientes oncológicos pode levar à menor ou maior absorção do medicamento quando administrado pela via oral, devido a alterações no processo de biotransformação que serão explicadas a seguir.

b) Distribuição – a partir do momento que o medicamento entra na corrente sanguínea independentemente da sua via de administração, este se liga às proteínas plasmáticas, como a albumina, glicoproteínas e imunoglobulinas (12). Portanto, pode-se supor que os fitoterápicos podem possuir princípios ativos que se liguem às proteínas plasmáticas, diminuindo assim a quantidade livre destas proteínas para se ligarem aos quimioterápicos, o que acarretaria, por fim, em maior biodisponibilidade destes medicamentos e, com isto, maior possibilidade de toxicidade. Um exemplo importante a se considerar é o ácido Betulínico, princípio ativo com ação antineoplásica encontrado em diferentes plantas, principalmente nas do gênero *Betula* spp (13; 14), que se liga a soro albumina humana (15).

c) Biotransformação – definitivamente o maior número de interações medicamentosas por fitoterápicos ocorre por indução ou repressão enzimática de proteínas de fase I ou fase II. As enzimas de fase I são consideradas como sendo as responsáveis pela hidrofilição de moléculas com características mais lipofílicas, com a finalidade de tornar mais eficiente à excreção destas pela via renal. Nesta classe são consideradas todas as enzimas do complexo do citocromo p450 assim como as aldeído/álcool – desidrogenases, entre outras. Hoje, são conhecidos 57 genes diferentes que codificam para formação de enzimas do citocromo p450 em humanos (16), sendo que estas possuem funções variando desde a biotransformação de xenobióticos ao metabolismo de hormônios, como a aromatização de andrógeno a estrógeno. Estas enzimas não são específicas quanto ao seu substrato, podendo atuar sobre diversas substâncias diferentes, tanto endógenas quanto exógenas. Em humanos, as principais enzimas relacionadas à biotransformação de xenobióticos pertencem às famílias 1, 2 e 3, sendo as CYP3A4, CYP2D6,

CYP1A2 e CYP2D9 responsáveis, respectivamente, por biotransformar 33%, 23%, 14% e 14% de todos os fármacos conhecidos (17). Diversos quimioterápicos convencionais usados no tratamento do câncer são medicamentos que atuam diretamente nas células neoplásicas, porém outros são pró-drogas, isto é, são substâncias que necessitam serem biotransformadas para apresentarem seu efeito farmacológico. Assim, deve-se considerar o risco da ingestão concomitante de plantas medicinais e/ou fitoterápicos com outros medicamentos por pacientes oncológicos, uma vez que, estas plantas podem ser fortes indutoras ou inibidoras das enzimas do complexo do citocromo p450. O exemplo clássico é o suco de Toranja (*Grapefruit*), um conhecido inibidor da enzima do complexo do citocromo p450 CYP3A4 nos enterócitos (18). Desta maneira, este suco promove maior biodisponibilidade de diversas substâncias, incluindo-se os vários quimioterápicos antineoplásicos de ação direta, que podem então ter seus efeitos colaterais aumentados, como exemplo, pode-se citar o Erlotinib® que é biotransformado principalmente pela CYP3A4. Diversas outras plantas já demonstraram efeitos inibitórios sobre a expressão da CYP3A4, como extratos de batata africana (19), *Ginkgo biloba* (20), e algumas plantas indonésias (21). Ainda, deve-se considerar a possibilidade de indução dessas enzimas pelo uso de plantas medicinais, que acarretaria na diminuição da eficácia dos medicamentos de ação direta (por acelerar sua eliminação do organismo) e no aumento da biodisponibilidade das pró-drogas e conseqüentes efeitos colaterais (por acelerar sua ativação). Uma das plantas mais conhecidas por esse efeito indutor de enzimas do complexo do citocromo p450 é a Erva de São João (*Hypericum perforatum*), indutora da CYP3A4 (22; 23), que devido a vários relatos de interações medicamentosas passou a sofrer fiscalização intensificada por meio da ANVISA (RE nº 357/02) (24) para evitar seu consumo sem prescrição médica. Para melhor compreensão da matéria, já que grande parte dos quimioterápicos antineoplásicos sofre a ação de enzimas do citocromo p450, indica-se a revisão apresentada por Scripture e Figg (25), visto que este tema fugiria do escopo da presente visão.

Em relação às enzimas de fase II, estas são as responsáveis pela conjugação dos xenobióticos ou seus metabólitos, gerados na fase I, com um substrato endógeno com a finalidade de desintoxicação. São conhecidas quatro famílias principais de enzimas de desintoxicação as Glutathione S-transferases (GSTs), UDP-glucuronosiltransferases (UGTs), sulfotransferases e *N*-acetiltransferases (4). Em humanos as GSTs são encontradas em diferentes tecidos e exercem um papel central na proteção contra xenobióticos. Assim, alterações nos seus níveis de expressão podem alterar a resposta dos pacientes aos quimioterápicos antineoplásicos, sendo que o aumento da expressão dessas enzimas de fase II pode resultar em perda de eficácia do medicamento e a supressão dessas enzimas pode aumentar a toxicidade do medicamento (26). Deste modo, deve-se considerar o risco de interação medicamentosa pela ingestão concomitante de plantas medicinais e/ou fitoterápicos com quimioterápicos por pacientes

oncológicos, uma vez que, estas plantas podem alterar a expressão ou mesmo competir pelas enzimas de fase II. Esse tipo de alteração pode ocorrer, por exemplo, pelo consumo de chá-verde amplamente utilizado tanto pelo seu efeito quimiopreventivo do câncer como pelo seu efeito antineoplásico (27). Já foi demonstrado que as catequinas contidas no chá-verde se ligam com maior afinidade a hGST P1-1 que os quimioterápicos antineoplásicos (ciclofosfamida, ifosfamida, melphalan e clorambucil) resultando assim em maior concentração sistêmica destes medicamentos e conseqüente aumento de toxicidade (28).

d) Eliminação – a eliminação da substância pelas células tem como passo importante a ligação a proteínas transportadoras, que têm por função expulsar os xenobióticos da célula. A expressão dos genes destas proteínas é tida como fundamental quando se considera a terapia anticarcinogênica, pois em sua grande maioria estão relacionados com a resistência a múltiplas drogas (do inglês *Multi Drug Resistance* – MDR). Por exemplo, a família de proteínas transportadoras dependentes de ATP, ABCB1 é implicada na modulação, tanto da absorção, quanto da eliminação de quimioterápicos antineoplásicos (29). Estas proteínas estão localizadas tanto na membrana apical das células epiteliais intestinais (daí sua importância na absorção), quanto nos bordos em escova da membrana proximal das células dos túbulos renais (tendo função na eliminação de substâncias do organismo) (25). Estas proteínas são consideradas muito importantes quando do tratamento com um quimioterápico antineoplásico, já que se verificou, em diversos trabalhos, que as células neoplásicas podem tornar-se resistentes a estes medicamentos por aumentarem a expressão destas proteínas. Desta maneira, as células neoplásicas “expulsam” o quimioterápico antes mesmo deste chegar ao seu alvo biológico, diminuindo assim a sua eficácia. Por fim, a eliminação dos xenobióticos do organismo se faz por três órgãos principais: rins, onde os medicamentos hidrossolúveis são eliminados; fígado, onde, após a biotransformação, os medicamentos são eliminados pela bile; e os pulmões, responsáveis pela excreção dos medicamentos voláteis (4).

QUAL A IMPORTÂNCIA DOS RECEPTORES XENO-SENSORES?

Existem algumas proteínas específicas nas células que são consideradas pontos-chave na coordenação da resposta do organismo a determinado toxicante. Estas são denominadas receptores “xeno-sensores”, como os receptores CAR, PXR, AhR, PPAR, NRF2 entre outros, tendo papel essencial na farmacocinética, ou seja, são controladores centrais deste processo. Isto acontece porque são fatores de transcrição que, quando ativados, induzem ou reprimem a expressão de diversos genes relacionados tanto à biotransformação quanto à absorção/eliminação de substâncias. Estes receptores agem coordenadamente, induzindo genes envolvidos em todas as fases da biotransformação

dos medicamentos, incluindo o metabolismo oxidativo, conjugação e o transporte (30).

O CAR e o PXR, ambos receptores órfãos, os quais foram descobertos há não mais que 15 anos (31; 32) são conhecidos principalmente por induzir genes das famílias CYP2B e CYP3A, respectivamente. Relembrando, a enzima CYP3A4 por si só é responsável pela biotransformação 50 a 60% de todos os medicamentos prescritos (33), sendo, desta maneira, fundamental compreender a existência e a importância destes receptores nucleares nas interações medicamentosas. Ainda não se tem certeza se os ligantes para o CAR e o PXR necessitam possuir alta afinidade ou se ambos receptores têm uma função mais geral quanto à biotransformação de xenobióticos, sendo menos específicos quanto aos seus ligantes. Desta maneira, a cada dia aumenta o número de trabalhos publicados apresentando novas substâncias, tanto de origem sintética como natural, como ativadores destes receptores. Por exemplo, neste Laboratório de Oncologia Experimental e Comparada do Departamento de Patologia da FMVZ-USP, recentemente mostrou-se que a cafeína, substância presente em diversas plantas e medicamentos, altera a expressão do receptor CAR em camundongos (34), levando a um aumento também do seu principal gene alvo, a CYP2B10 (dado ainda não publicado). Ainda não se pode afirmar que o efeito da cafeína é estritamente sobre este receptor, tendo em vista que alguns outros receptores, como o PXR (35), o HNF-4 (36) e o AhR (37), regulam também a expressão do CAR e conseqüentemente a CYP2B10. É possível então que o consumo de cafeína simultaneamente com algum quimioterápico antineoplásico possa alterar a farmacocinética deste, induzindo aos efeitos colaterais ou diminuindo a eficácia do medicamento.

PRODUTOS NATURAIS ORIUNDOS DE PLANTAS – ENFOQUE NOS MECANISMOS TOXICOCINÉTICOS E LEGISLAÇÃO VIGENTE

Diversos trabalhos experimentais e epidemiológicos demonstraram que o consumo de algumas plantas pode promover ação quimiopreventiva e/ou antineoplásica (38; 39). Entretanto, o maior problema refere-se ao fato de que a divulgação destes dados acabam promovendo um aumento vertiginoso no consumo indiscriminado destas plantas. Conforme dito anteriormente, potenciais interações medicamentosas podem ocorrer entre os medicamentos antineoplásicos e os fitoterápicos, levando ao aumento dos efeitos colaterais ou perda da ação citotóxica dos primeiros. No Brasil o consumo de fitoterápicos tem aumentado a cada dia com a divulgação de dados por vezes transmitidos imprecisamente pela imprensa referente aos trabalhos científicos que demonstram algum efeito preventivo ou terapêutico das plantas medicinais. Tais informações, em conjunto com a dita medicina popular, têm gerado uma tendência na população de interpretar que plantas medicinais, em formulações medicamentosas, como cápsulas, não são tóxicas tampouco prejudiciais à saúde, por assumirem que são medicamentos provenientes de plantas. Aliado ao aumento desta demanda verifica-se que a Agência

Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão do Ministério da Saúde responsável pela regulamentação e fiscalização de medicamentos, tem tomado medidas importantes na comercialização dos fitoterápicos, como por exemplo, a padronização das informações que devem estar contidas nas bulas dos fitoterápicos (40). Entretanto, não fiscaliza o consumo das plantas medicinais e tampouco a venda dos fitoterápicos sem prescrição médica. Como consequência, o mercado paralelo tem comercializado livremente plantas medicinais, que podem ser vendidas sem registro, controle de qualidade e muito menos receituário médico. Ainda, deve-se considerar que em nosso país não há, na graduação do curso de medicina ou medicina veterinária, disciplina relativa à fitoterapia e uma busca na rede mundial de computadores revelou que no Brasil há alguns cursos de especialização nesta área (Especialização em Fitoterapia oferecida na Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo – FACIS; **Centro Universitário Hermínio Ometto** - Uniararas – São Paulo; Academia Brasileira de Arte e Ciência Oriental - ABACO - Rio de Janeiro; Faculdades Integradas Espíritas - Paraná; Hospital de Medicina Alternativa - HMA - Goiás; Faculdade Ateneu – FATE – Fortaleza; Instituto EDUCARE – Ceará; Instituto Paranaense de Prática e Ensino na Área da Saúde – IPPEAS - Paraná). Entretanto, nenhum destes cursos é credenciado pelo MEC (41).

Segundo a própria ANVISA (Lei 5.991/73) (42), os produtos alimentares à base de plantas podem ser comercializados quando comprovado seu controle de qualidade, avaliado o risco à saúde humana e registrados junto a Gerência Geral de Alimentos (RDC nº 16/99, RDC nº 18/99 e RDC nº 19/99). Desta forma, isenta-se o registro como fitoterápico junto a Gerência Geral de Medicamentos, caso não apresentem formas terapêutica (ex. cápsula) e alegações terapêuticas em suas rotulagens. Por outro lado, deve-se considerar que o suposto suplemento alimentar, à base de plantas medicinais, que visa “desintoxicar” e produzir outros efeitos benéficos, também podem conter princípios ativos que podem ser altamente prejudiciais quando associado a certos medicamentos.

A legislação (Lei nº 6.360/76; ANVISA RDC nº 48/04) determina que no ato do registro de um medicamento, este seja submetido a estudos como: teor microbiológico, estabilidade, toxicológicos, farmacológicos, pré-clínicos, clínicos, dentre outros, para comprovação da eficiência do medicamento e preservação da saúde humana. Ocorre que dentre os estudos necessários, o teste comprobatório de interação medicamentosa, permite que a empresa registradora possa selecionar os compostos químicos aos quais se deseja verificar incompatibilidade. Com isto, a empresa deixa uma lacuna entre as interações selecionadas e as possíveis de acontecerem na realidade, isto é, até o momento, disponível para o centro de pesquisa, não existe um método validado para comprovar a possibilidade de interações medicamentosas em pacientes, por exemplo, submetidos à quimioterapia antineoplásica. Segundo levantamentos recentes, existem 432 fitoterápicos simples registrados junto a ANVISA, formulados a partir de 162 plantas medicinais, das quais 25,92% é da

América do Sul incluindo as brasileiras (43). As plantas com maior número de registros no Brasil são apresentadas na tabela 1 (43) e tabela 2 (plantas da flora brasileira) (42).

A seguir, são apresentadas as principais plantas consumidas no Brasil e as possibilidades de gerarem interações medicamentosas, embasadas em estudos científicos, tanto *in vitro*, como *in vivo*.

Ginkgo (*Ginkgo biloba*): Esta planta tem sido usada na medicina tradicional chinesa há mais de 5000 anos. Acredita-se que seus princípios ativos, glicosídeos flavonóis e terpenóides (ginkgolídeos e bilobalídeos) têm ação nootrópica (substâncias que podem restabelecer a perda das habilidades cognitivas humanas). Seus principais usos na medicina chinesa são como antitussígeno, expectorante e antiasmático (44). Hoje, extratos concentrados e padronizados são empregados para o tratamento de insuficiência circu-

Tabela 1. Plantas com maior número de registros junto a ANVISA (43) (Março 2009).

Colocação	Plantas
1	Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)
2	Castanha da Índia (<i>Aesculus hippocastanum</i>)
3	Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i>)
4	Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>)
5	Soja (<i>Glycine max</i>)
6	Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>)
7	Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)
8	Sene (<i>Cassia angustifolia</i> , <i>Cassia senna</i> e <i>Senna alexandrina</i>)
9	Cimicífuga (<i>Cimicifuga racemosa</i>)
10	Guaco (<i>Mikania glomerata</i>)
11	Espinhadeira-Santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>)
12	Boldo (<i>Peumus boldus</i>)

Tabela 2. Plantas da flora brasileira com maior número de registros junto a ANVISA (42) para produção de Fitoterápicos (Setembro 2007).

Plantas da flora brasileira
Aroeira (<i>Schinus terebinthifolius</i>)
Cactus (<i>Cereus brasiliensis</i>)
Carqueja (<i>B.trimera</i> ou <i>B.genistelloides</i>)
Catuaba (<i>Anemopaegma arvense</i>)
Espinheira santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>)
Erva-baleeira (<i>Cordia verbenacea</i>)
Ginseng brasileiro (<i>Pfaffia glomerata</i>)
Guaco (<i>Mikania glomerata</i>)
Guarana (<i>Paullinia cupana</i>)
Hortelã (<i>Mentha crispa</i>)

latória periférica, distúrbios cerebrovasculares e mal de Alzheimer (45). Interessantemente, nenhum estudo pré-clínico ou clínico foi feito para investigar a farmacologia, eficácia terapêutica ou segurança de extratos brutos de folhas de Ginkgo (46). Uma informação importante para os clínicos é que um dos principais constituintes do Ginkgo, o ginkgolídeo B, é um potente antagonista do fator ativador de plaquetas, dessa forma, pode promover o aumento da fluidez do sangue (47; 48). Portanto, esta característica torna-se um importante fator a ser levado em consideração quando o paciente apresenta alguma complicação na coagulação sanguínea. No que tange à farmacocinética das substâncias presentes no Ginkgo, verificou-se que ratos que receberam repetidamente altas doses de extrato de Ginkgo apresentaram alteração na expressão de diversas enzimas do citocromo p450, como CYP2B e CYP3A e em menor quantidade nas CYP1A, CYP2E1 e 2C9 (49; 50). Em humanos têm-se relatado que vários componentes do Ginkgo podem ser potentes inibidores da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (51). Desta forma, o consumo desta planta pode afetar a biotransformação de quimioterápicos antineoplásicos que sejam biotransformados por algumas destas enzimas do citocromo p450 acima descritas.

Castanha da Índia (*Aesculus hippocastanum*): Esta planta é a segunda com maior número de registros junto a ANVISA para produção de fitoterápicos. Encontra-se na lista de fitoterápicos e suplementos que servem para o tratamento de insuficiência venosa crônica, hemorróidas e edema pós-cirúrgico. A aescina, o principal princípio ativo desta planta, é reconhecida como responsável por estes efeitos (52). Ao nosso conhecimento não existe nenhum estudo que indique possíveis interações medicamentosas, tanto de extratos de *A. hippocastanum* quanto do princípio ativo aescina.

Ginseng (*Panax ginseng*): Nos Estados Unidos, o Ginseng e seus produtos derivados, são menos utilizados apenas do que a *Echinacea purpurea* quando se consideram os fitoterápicos (53). Já no Brasil, esta planta aparece como sétima colocada no “ranking” das que mais têm registros como fitoterápicos junto à ANVISA. É importante salientar que diversos outros “Ginsengs” são vendidos comercialmente, no entanto, estes outros não são sequer do mesmo gênero *Panax*. São exemplos, o Ginseng Brasileiro (*Pfaffia glomerata* e *P. paniculata*) e o Ginseng Siberiano (*Eleutherococcus senticosus*).

Os usos do Ginseng são diversos, sendo utilizado como agente adaptogênico, afrodisíaco, estimulante e no tratamento da Diabetes do tipo II, entre outros. Por estes e outros motivos o Ginseng tem a reputação de ser a “Erva da Vida Eterna” (46). Diversas substâncias já foram isoladas desta planta, sendo que os ginsenosídeos são aclamados como os princípios ativos de *P. ginseng*. No que concerne às interações medicamentosas com quimioterápicos antineoplásicos, é interessante notar que em humanos os ginsenosídeos Rh1 e F1 exibiram inibição competitiva pela enzima CYP3A4, enquanto que apenas uma leve inibição foi verificada nas CYP2E1 e CYP2D6 (54; 55). Ainda, demonstrou-se que os metabólitos dos ginsenosídeos, formados no trato gastrointestinal, são os

principais responsáveis por alterar a expressão destas enzimas do citocromo p450 (56). Por outro lado, além dos efeitos sobre as enzimas de biotransformação, demonstrou-se que o ginsenosídeo Rg3 foi capaz de diminuir o efluxo de doxorubicina (DOX) aumentando os efeitos deste quimioterápico antineoplásico em células resistentes a DOX (57). Os autores creditaram este efeito ao fato de que este ginsenosídeo competiria pela mesma P-glicoproteína, responsável pela eliminação da DOX. Mesmo apresentando este efeito interessante é importante salientar que neste trabalho ficou caracterizado que uma das substâncias presente no Ginseng tem a capacidade de alterar a eliminação de drogas pela célula. Talvez para outros quimioterápicos antineoplásicos este mecanismo seja de grande importância do ponto de vista de alterar a farmacocinética do medicamento em questão.

Boldo (*Peumus boldus*): Esta é uma planta muito utilizada no Brasil, principalmente para males do fígado. Seu princípio ativo é a boldina, substância reconhecidamente antioxidante (58), responsável por diversos de seus efeitos. Por outro lado, já foram descritos casos de hepatotoxicidade (59) e anafilaxia (60) devido à utilização de Boldo. São escassos os trabalhos que avaliaram os efeitos tanto de extratos brutos de Boldo como da boldina sobre enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos. O único estudo encontrado, o qual está diretamente arrolado com enzimas do citocromo p450 (61), mostrou que a boldina não apresentou efeito sobre a CYP2E1. Logo, são necessários mais trabalhos para caracterizar se a boldina ou outras substâncias, presentes no Boldo, podem levar a interações medicamentosas com quimioterápicos.

Alcachofra (*Cynara scolymus*): Extratos de alcachofra são utilizados com o intuito de tratar pacientes com hipercolesterolemia e dispepsia (62; 63), porém seu uso mostrou-se ineficaz para curar a “ressaca” por consumo excessivo de álcool (64). Seus efeitos sobre o colesterol sérico são devido aos flavonóides presentes na planta (65). Apesar de o levantamento na base de dados PUBMED revelar mais de 100 trabalhos publicados referentes à *C. scolymus*, nenhum deles até a data da confecção deste trabalho, estava relacionado a alguma enzima pertencente à fase I ou II da biotransformação de drogas. Desta maneira, são necessários outros trabalhos que avaliem a ação da *C. scolymus* nestas proteínas.

Maracujá (*Passiflora incarnata*): Extratos das folhas de Maracujá são indicados na medicina popular para indivíduos que apresentam ansiedade, insônia, irritação e agitação. Um trabalho, no qual se procurou avaliar a ação inibitória de diversas frutas sobre a CYP3A, evidenciou que o maracujá praticamente não tem ação sobre esta enzima (66). Não foram encontrados outros artigos que mostrassem a ação dos componentes do maracujá sobre enzimas importantes na biotransformação de drogas; portanto, até que estudos sejam desenvolvidos para melhor se avaliar o efeito sobre estas enzimas, é necessário que se tenha cautela quando da utilização do maracujá conjuntamente com quimioterápicos antineoplásicos.

Valeriana (*Valeriana officinalis*): Esta planta é usada no combate à insônia e como um sedativo leve, porém ainda

faltam dados conclusivos sobre estes efeitos (67). Os principais constituintes são conhecidos como valepotriatos, óleos monoterpênicos e sesquiterpenos (68), dentre outras substâncias. Alguns trabalhos reportaram que a administração destes valepotriatos prolongam a ação de barbituratos como, por exemplo, aumentam o tempo de anestesia induzida pelo pentobarbital (68). Desta maneira, e sabendo que a administração de outro barbitúrico, o fenobarbital, induz à ativação do receptor CAR, é possível supor que substâncias presentes na valeriana também induzam à ativação deste receptor. Somando-se a estes estudos, que foram realizados em animais de laboratório, há também o relato de um caso de intoxicação quando do uso concomitante de valeriana e pentobarbital (68). Mais recentemente, duas pesquisas avaliaram a ação de *V. officinalis* sobre algumas enzimas do citocromo p450. No primeiro, em humanos, demonstrou-se que o extrato de Valeriana promoveu uma ação inibitória mínima sobre a CYP3A4 e nenhum efeito sobre a CYP2D6 (69). Em outro estudo, mais abrangente, diversos extratos comerciais de valeriana foram avaliados quanto à atividade da CYP3A4 *in vitro*. Os dados mostraram que alguns apresentaram um efeito inibitório, enquanto outros não (70). Estes estudos levaram a duas suposições: primeira, é provável que a administração de extratos de valeriana possa gerar interações medicamentosas com quimioterápicos antineoplásicos, já que a grande maioria é biotransformada pela CYP3A4; e segunda, é necessário que a legislação atual sobre a produção de fitoterápicos seja mais abrangente e segura, para que os diferentes extratos comerciais da mesma planta não apresentem tamanha diferença entre si. Para tal, deveria ser fiscalizado se os extratos comerciais são produzidos utilizando o mesmo tipo de extrato, método de extração e forma farmacêutica que os utilizados para comprovação de eficácia terapêutica para obtenção do registro.

Plantas nativas do Brasil: Dentre as plantas nativas citadas na tabela 2, não há nenhum trabalho publicado até o momento, (Abril 2009, base de dados PUBMED) que as avalie como possíveis causas de interações medicamentosas. A grande maioria apresenta poucos trabalhos publicados, sendo que quando existem são geralmente sobre suas principais indicações de usos, com base em experimentos realizados em modelos animais. A planta nativa do nosso país, utilizada como medicamento fitoterápico, que apresenta maior quantidade de trabalhos publicados, é o guaraná (*P.cupana*) e é a terceira colocada com maior número de registros junto a ANVISA (43). Dentre estes estudos, destaca-se a grande quantidade destes avaliando-se os efeitos do guaraná sobre modelos de carcinogênese (71; 72), dos quais foram obtidos resultados bastante promissores para o seu possível uso como antineoplásico, já que se verificou que a *P.cupana* promoveu retardo no crescimento neoplásico em diferentes modelos experimentais estudados até o momento. Ainda, demonstrou-se que o guaraná protege o DNA de fígado de camundongos das lesões induzidas por um carcinógeno químico (73) e, recentemente, verificou-se que este efeito ocorre possivelmente por duas maneiras: pelo efeito antioxidante do guaraná via aumento da atividade da Superóxido-Dismutase e por modu-

lar a expressão de diferentes enzimas do citocromo p450, (34). Sendo assim, mesmo o guaraná tendo apresentado diversos efeitos anti-carcinogênicos, é importante salientar que o consumo desta planta pode alterar a biotransformação de quimioterápicos antineoplásicos que sejam biotransformados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância dos fitoterápicos é indiscutível em um país como o nosso, onde a pobreza da população, os conhecimentos da cultura indígena e a rica flora fazem com que o uso de plantas medicinais seja intenso. Por outro lado, numa primeira etapa é necessário provar os efeitos de cada uma destas plantas cientificamente, tanto em modelos animais como em cultura de células. Porém, é necessário e fundamental que se desmistifique que simplesmente pelo fato das plantas serem de origem natural são saudáveis e não apresentam riscos à saúde. Há, portanto, de se ter em mente que, pelo contrário, estas contêm muitas vezes dezenas de princípios ativos, que podem, como uma substância de origem sintética, gerar efeito farmacológico.

Portanto, um passo importante no estudo dos fitoterápicos e plantas medicinais é o de avaliar a possibilidade destes em gerar interações medicamentosas, já que na grande maioria das vezes estes são utilizados justamente para inibir os efeitos colaterais da alopatia. A quimioterapia do câncer não é exceção e os efeitos colaterais devido ao uso destas substâncias são freqüentes, haja vista que a grande maioria dos medicamentos utilizados para esta finalidade apresenta baixo índice terapêutico. Portanto, o consumo de algum extrato vegetal, mesmo que em pequenas doses, com finalidades imunostimulante (*Echinacea purpurea*), anti-ulcerogênica (*Maytenus ilicifolia*) ou mesmo como adaptogênico (*Panax ginseng*), pode levar às importantes interações medicamentosas e que muitas vezes passam despercebidas pelo oncologista.

Existem dados sobre interações medicamentosas entre quimioterápicos e o consumo de produtos vegetais em humanos. O estudo mais evidente demonstrou que o consumo da Erva de São João (*Hypericum perforatum*) deve ser evitado por pacientes em quimioterapia com Irinotecan®, uma pró-droga que precisa ser biotransformada para se tornar ativa para matar as células neoplásicas (74). O consumo simultâneo levou à menor mielossupressão induzida pelo Irinotecan, além de diminuir os níveis plasmáticos de SN-38 (o componente ativo) em 42%. Estes efeitos foram caracterizados pela ação da Hiperforina, o princípio ativo da erva de São João, de induzir a expressão da CYP3A4 via ativação do receptor PXR (23). Outro trabalho publicado sobre o mesmo assunto demonstrou que o consumo da erva de São João diminuiu também a ação do Gleevec® (mesilato de imatinib) em pacientes com câncer (75).

A principal meta desta revisão é o de alertar a população e, principalmente, a classe médica sobre a possibilidade das interações medicamentosas ocorrerem na quimioterapia

pelo consumo de fitoterápicos ou outros suplementos vegetais. Diante do exposto até agora, se torna evidente que poucas plantas foram estudadas neste nível de complexidade. Deste modo, deve-se considerar que a avaliação destes efeitos colaterais é tão importante quanto avaliar seus efeitos terapêuticos. Espera-se, ainda, que mais estudos sobre a ação destas substâncias sejam realizados, tendo em vista as alterações farmacocinéticas que estas causam. Caracterizando-se estes efeitos de cada fitoterápico utilizado, certamente novas diretrizes serão criadas com o intuito de padronizar ainda mais as formulações dos extratos vegetais presentes nos medicamentos fitoterápicos, tornando, assim, seu uso potencialmente mais seguro.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado de São Paulo (05/54194-4).

RESUMO

Atualmente o tratamento dos cânceres, em sua grande maioria, é considerado como um dos problemas mais desafiadores da medicina. A partir do momento que a neoplasia primária metastatiza pelo corpo do hospedeiro o prognóstico se torna extremamente ruim, sendo a quimioterapia antineoplásica a principal forma de tratamento neste estágio. Uma vantagem deste tratamento é o de atingir as metástases disseminadas pelo corpo. Entretanto, há desvantagens importantes a serem consideradas principalmente aquelas relacionadas aos seus efeitos colaterais, pois em sua grande maioria estes medicamentos apresentam baixo índice terapêutico, ou seja, dose terapêutica muito próxima a dose tóxica. Por outro lado, vários fitoterápicos têm surgido com o propósito de tratar câncer, aumentando seu consumo no mundo ocidental. Embora algumas destas plantas tenham apresentado efeitos antineoplásicos em estudos pré-clínicos, é importante ressaltar que quando consumidas simultaneamente com os medicamentos convencionais prescritos podem causar intoxicações devido à interações medicamentosas. Desta maneira, o objetivo desta revisão é alertar que o consumo destas formulações à base de plantas em conjunto com quimioterápicos antineoplásicos pode acarretar em interações medicamentosas, aumentando assim os efeitos colaterais, a toxicidade ou até mesmo diminuindo a eficácia do tratamento. Serão discutidos tópicos importantes sobre o tema, como o papel de receptores xeno-sensores e por fim uma breve revisão sobre as informações já publicadas, referentes aos principais fitoterápicos utilizados no Brasil no que concerne às interações medicamentosas.

Unitermos: Fitoterápicos; Plantas medicinais; Interações Medicamentosas; Quimioterapia do câncer; receptor CAR; receptor PXR

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chabner BA, Roberts TG, Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:65-72.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 48/2004. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/orientacao_RDC48.pdf. Acessado em 10/Jun/2008.
3. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *Oncologist* 2006; 11:742-52.
4. Wilkinson GR. Pharmacokinetics: The Dynamics of Drugs Absorption, Distribution, and Elimination In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, organizadores. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3-30.
5. Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol* 2005; 205:275-92.
6. Ross EM, Kenakin TP. Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, organizadores. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 31-44.
7. Kuhlmann J, Muck W. Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. *Drug Saf* 2001; 24:715-25.
8. Adair CG, McElnay JC. Studies on the mechanism of gastrointestinal absorption of melphalan and chlorambucil. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17:95-8.
9. Smith NF, Baker SD, Gonzalez FJ, Harris JW, Figg WD, Sparreboom A. Modulation of erlotinib pharmacokinetics in mice by a novel cytochrome P450 3A4 inhibitor, BAS 100. *Br J Cancer* 2008; 98: 1630-2.
10. Hagenbuch B, Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica* 2008; 38 (7-8): 778-801.
11. Fuchikami H, Satoh H, Tsujimoto M, Ohdo S, Ohtani H, Sawada Y. Effects of herbal extracts on the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab Dispos* 2006; 34:577-82.
12. Chillistone S., Hardman J. Factors affecting drug absorption and distribution. *Anaesth Intensive Care Med* 2008; 9:167-71.
13. Pisha E, Chai H, Lee IS, Chagwedera TE, Farnsworth NR, Cordell GA et al. Discovery of betulonic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nat Med* 1995; 1:1046-51.
14. Ganguly A, Das B, Roy A, Sen N, Dasgupta SB, Mukhopadhyay S, Majumder HK. Betulinic acid, a catalytic inhibitor of topoisomerase I, inhibits reactive oxygen species – mediated apoptotic topoisomerase

- I-DNA cleavable complex formation in prostate cancer cells but does not affect the process of cell death. *Cancer Res* 2007; 67:11848-58.
15. Subramanyam R, Gollapudi A, Bonigala P, Chinnaboina M, Amooru DG. Betulinic acid binding to human serum albumin: A study of protein conformation and binding affinity. *J Photochem Photobiol B* 2009; 94:8-12.
 16. Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics* 2004; 14:1-18.
 17. Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997; 29:413-580.
 18. Edwards DJ, Bellevue FH, 3rd, Woster PM. Identification of 6',7'-dihydroxybergamottin, a cytochrome P450 inhibitor, in grapefruit juice. *Drug Metab Dispos* 1996; 24:1287-90.
 19. Nair VD, Foster BC, Thor Arnason J, Mills EJ, Kanfer I. *In vitro* evaluation of human cytochrome P450 and P-glycoprotein-mediated metabolism of some phytochemicals in extracts and formulations of African potato. *Phytomedicine* 2007; 14:498-507.
 20. 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; 11:433-39.
 21. Usia T, Iwata H, Hiratsuka A, Watabe T, Kadota S, Tezuka Y. CYP3A4 and CYP2D6 inhibitory activities of Indonesian medicinal plants. *Phytomedicine* 2006; 13:67-73.
 22. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CYW. Clinical Assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly. *Drugs Aging* 2005; 22:525-39.
 23. Mannel M. Drug interactions with St John's wort: mechanisms and clinical implications. *Drug Saf* 2004; 27:773-97.
 24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Erva de São João - (*Hypericum perforatum*) - Fiscalização intensificada através da Resolução - RE nº 357, de 28 de fevereiro de 2002. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2002/federal_7_02.htm. Acessado em: 17/Mar/2009.
 25. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:546-58.
 26. Pool-Zobel B, Veeriah S, Böhmer FD. Modulation of xenobiotic metabolizing enzymes by anticarcinogens – focus on glutathione S-transferases and their role as targets of dietary chemoprevention in colorectal carcinogenesis. *Mutat Res* 2005; 591:74-92.
 27. Higdon JV, Frei B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003; 43:89-143.
 28. Artali R, Beretta G, Morazzoni P, Bombardelli E, Meneghetti F. Green tea catechins in chemoprevention of cancer: A molecular docking investigation into their interaction with glutathione S-transferase (GST P1-1). *J Enzyme Inhib Med Chem* 2009; 24:287-95.
 29. Sharom FJ. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance. *Pharmacogenomics* 2008; 9:105-27.
 30. Bock KW, Kohle C. Coordinate regulation of drug metabolism by xenobiotic nuclear receptors: UGTs acting together with CYPs and glucuronide transporters. *Drug Metab Rev* 2004; 36:595-615.
 31. Baes M, Gulick T, Choi HS, Martinoli MG, Simha D, Moore DD. A new orphan member of the nuclear hormone receptor superfamily that interacts with a subset of retinoic acid response elements. *Mol Cell Biol* 1994; 14:1544-52.
 32. Kliewer SA, Moore JT, Wade L, Staudinger JL, Watson MA, Jones SA, *et al.* An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. *Cell* 1998; 92:73-82.
 33. Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39:1-17.
 34. Fukumasu H. Sobre os efeitos quimiopreventivos e antineoplásicos do guaraná, Paullinia cupana Mart var. sorbilis, em modelos experimentais in vivo e in vitro. [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, USP; 2008.
 35. Rosenfeld JM, Vargas R, Jr., Xie W, Evans RM. Genetic profiling defines the xenobiotic gene network controlled by the nuclear receptor pregnane X receptor. *Mol Endocrinol* 2003; 17:1268-82.
 36. Pascucci JM, Robert A, Moreau A, Ramos J, Bioulac-Sage P, Navarro F, *et al.* Differential regulation of constitutive androstane receptor expression by hepatocyte nuclear factor4alpha isoforms. *Hepatology* 2007; 45:1146-53.
 37. Patel RD, Hollingshead BD, Omiecinski CJ, Perdew GH. Aryl-hydrocarbon receptor activation regulates constitutive androstane receptor levels in murine and human liver. *Hepatology* 2007; 46:209-18.
 38. Sporn MB, Suh N. Chemoprevention: an essential approach to controlling cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:537-43.
 39. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:768-80.
 40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC Nº 95, De 11 De Dezembro De 2008. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/bula_padronizadas_fitoterapicos.pdf. Acessado em: 17/Mar/2009.

41. Ministério da Educação – MEC. Entidades especialmente credenciadas para oferta de cursos de especialização em nível de pós-graduação *lato sensu*, em regime presencial. Disponível em: http://portal.mec.gov.br/sesu/arquivos/pdf/lista_cred2.pdf. Acessado em: 17/Mar/2009.
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. A realidade e o futuro do controle de qualidade de alimentos e fitoterápicos. 2007. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acessado em 10/Jun/2008.
43. Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 2008; 18:314-19.
44. Dubey AK, Shankar PR, Upadhyaya D, Deshpande VY. Ginkgo biloba—an appraisal. *Kathmandu Univ Med J* 2004; 2:225-9.
45. Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M. Ginkgo biloba. *Am Fam Physician* 2003; 68:923-6.
46. Buterweck V, Derendorf H. Pharmacokinetics of Botanical Products. In: Lam FY, Huang SM, Hall SD, organizadores. *Herbal Supplements-Drug Interactions*. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 205-44.
47. 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; 46:1243-8.
48. Kudolo GB, Dorsey S, Blodgett J. Effect of the ingestion of Ginkgo biloba extract on platelet aggregation and urinary prostanoid excretion in healthy and Type 2 diabetic subjects. *Thromb Res* 2002; 108:151-60.
49. Shinozuka K, Umegaki K, Kubota Y, Tanaka N, Mizuno H, Yamauchi J, et al. Feeding of Ginkgo biloba extract (GBE) enhances gene expression of hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effect of nicardipine in rats. *Life Sci* 2002; 70:2783-92.
50. Umegaki K, Saito K, Kubota Y, Sanada H, Yamada K, Shinozuka K. Ginkgo biloba extract markedly induces pentoxifyresorufin O-dealkylase activity in rats. *Jpn J Pharmacol* 2002; 90:345-51.
51. Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci* 2002; 71:1579-89.
52. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res* 2001; 44: 183-93.
53. Tascilar M, de Jong FA, Verweij J, Mathijssen RH. Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. *Oncologist* 2006; 11:732-41.
54. Etheridge AS, Black SR, Patel PR, So J, Mathews JM. An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, Ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. *Planta Med* 2007; 73:731-41.
55. Liu Y, Ma H, Zhang JW, Deng MC, Yang L. Influence of ginsenoside Rh1 and F1 on human cytochrome p450 enzymes. *Planta Med* 2006; 72:126-31.
56. Liu Y, Zhang JW, Li W, Ma H, Sun J, Deng MC, et al. Ginsenoside metabolites, rather than naturally occurring ginsenosides, lead to inhibition of human cytochrome P450 enzymes. *Toxicol Sci* 2006; 91: 356-64.
57. Kim ND, Kim EM, Kang KW, Cho MK, Choi SY, Kim SG. Ginsenoside Rg3 inhibits phenylephrine-induced vascular contraction through induction of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* 2003; 140:661-70.
58. O'Brien P, Carrasco-Pozo C, Speisky H. Boldine and its antioxidant or health-promoting properties. *Chem Biol Interact* 2006; 159:1-17.
59. Piscaglia F, Leoni S, Venturi A, Graziella F, Donati G, Bolondi L. Caution in the use of boldo in herbal laxatives: a case of hepatotoxicity. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:236-39.
60. Monzon S, Lezaun A, Saenz D, Marquinez Z, Bernedo N, Uriel O, et al. Anaphylaxis to boldo infusion, a herbal remedy. *Allergy* 2004; 59:1019-20.
61. Kringstein P, Cederbaum AI. Boldine prevents human liver microsomal lipid peroxidation and inactivation of cytochrome P4502E1. *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 559-63.
62. Holtmann G, Adam B, Haag S, Collet W, Grunewald E, Windeck T. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:1099-105.
63. Marakis G, Walker AF, Middleton RW, Booth JC, Wright J, Pike DJ. Artichoke leaf extract reduces mild dyspepsia in an open study. *Phytomedicine* 2002; 9:694-9.
64. Pittler MH, White AR, Stevinson C, Ernst E. Effectiveness of artichoke extract in preventing alcohol-induced hangovers: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J* 2003; 169:1269-73.
65. Gebhardt R. Anticholestatic activity of flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) and of their metabolites. *Med Sci Monit* 2001; 7:316-20.
66. Hidaka M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T, Okumura M, et al. Potent inhibition by star fruit of human cytochrome P450 3A (CYP3A) activity. *Drug Metab Dispos* 2004; 32:581-3.
67. Stevinson C, Ernst E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med* 2000; 1:91-9.
68. Houghton PJ. The biological activity of Valerian and related plants. *J Ethnopharmacol* 1988; 22:121-42.
69. Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Wang JS, Gibson BB, Gefroh HA, et al. Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 1333-6.

70. Lefebvre T, Foster BC, Drouin CE, Krantis A, Livesey JF, Jordan SA. In vitro activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P450 3A4. *J Pharm Pharm Sci* 2004; 7:265-73.
71. Fukumasu H, Avanzo JL, Nagamine MK, Barbuto JA, Rao KV, Dagli MLZ. Paullinia cupana Mart var. sorbilis, guarana, reduces cell proliferation and increases apoptosis of B16/F10 melanoma lung metastases in mice. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41:305-10.
72. Fukumasu H, da Silva TC, Avanzo JL, de Lima CE, Mackowiak II, Atroch A, *et al.* Chemopreventive effects of Paullinia cupana Mart var. sorbilis, the guarana, on mouse hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 2006; 233:158-64.
73. Fukumasu H, Avanzo JL, Heidor R, Silva TC, Atroch A, Moreno FS, *et al.* Protective effects of guarana (Paullinia cupana Mart. var. Sorbilis) against DEN-induced DNA damage on mouse liver. *Food Chem Toxicol* 2006; 44:862-7.
74. Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1247-9.
75. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:323-9.