

Interações Farmacocinéticas entre as Plantas Medicinais *Hypericum perforatum*, *Gingko biloba* e *Panax ginseng* e Fármacos Tradicionais

Ana Elisa de OLIVEIRA^{1,2} & Teresa DALLA COSTA*¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Av. Ipiranga, 2752, Porto Alegre - RS - 90.610-000, Brasil

² Universidade do Vale do Itajaí, R. Uruguai, 458, Itajaí - SC - 88.302-200, Brasil

RESUMO. Como o uso de plantas medicinais tem se popularizado, sendo comum sua utilização como complemento aos tratamentos convencionais, a falta de conhecimento sobre interações entre fármacos e plantas medicinais põem em risco a saúde dos usuários. Neste artigo é apresentada uma revisão de literatura sobre interações farmacocinéticas entre fármacos e plantas medicinais utilizadas no Brasil como *Hypericum perforatum*, *Gingko biloba* e *Panax ginseng*. O ajuste da dose recomendada do fármaco durante a utilização em associação com plantas medicinais, para evitar intoxicações ou concentrações sub-terapêuticas, quando a utilização da planta for pertinente, pode ser uma alternativa para garantir a eficácia e segurança do fármaco prescrito.

SUMMARY. "Pharmacokinetic Interactions between Herbal Medicines and Drugs". With the popularization of the use of herbal medicine it became common to find patients who use herbal medicine as complementary treatment to conventional drugs. The lack of knowledge about the potential risks due to interactions between drugs and herbal medicines is potentially hazardous to the patients. This article brings a literature review on pharmacokinetic interactions between drugs and commonly herbal plant used in Brazil such as *Hypericum perforatum*, *Gingko biloba* and *Panax ginseng*. Because the interactions reported in this paper are pharmacokinetic related, drug dosing adjustments during herb-drug combined use, assuming that the herbal medicine use is adequate, could be viewed as an alternative solution to warrant drug efficacy and safety.

INTRODUÇÃO

No Brasil é constante o uso de plantas medicinais como forma de tratamento de inúmeras doenças e distúrbios orgânicos¹⁻². Nos últimos anos esta prática tem crescido, tanto por pessoas saudáveis que procuram prevenir algumas doenças e melhorar seu bem-estar físico ou psíquico, como por pacientes que necessitam melhorar e manter a saúde³. Além disso, muitos destes pacientes fazem uso de plantas medicinais como complemento ao tratamento com medicamentos sintéticos e, muitas vezes, não relatam este uso ao médico⁴.

O uso de plantas medicinais geralmente está baseado nas propriedades terapêuticas popular-

mente conhecidas destas plantas⁵⁻⁶. Associado ao fácil acesso, a crença de que plantas medicinais são mais seguras que fármacos sintéticos e menos onerosas, o consumo indiscriminado dessas plantas como panacéia é comum^{4,7}. O risco do uso indiscriminado está relacionado à falta de conhecimento prévio da real atividade terapêutica destas plantas e das possíveis interações com fármacos que podem, muitas vezes, interferir no tratamento com medicamentos tradicionais³. Apesar dos avanços tecnológicos e do aumento das investigações químicas e farmacológicas das plantas ditas medicinais, muitas ainda não tem seus constituintes ativos elucidados estruturalmente nem tampouco seus efeitos

PALAVRAS CHAVES: *Gingko biloba*, *Hypericum perforatum*, Interações farmacocinéticas, *Panax ginseng*, Plantas medicinais e fármacos

KEY WORDS: *Gingko biloba*, Herbal medicine and drugs, *Hypericum perforatum*, *Panax ginseng*, Pharmacokinetic interactions.

* Correspondência. E-mail: teresadc@farmacia.ufrgs.br

farmacológicos, toxicológicos e possíveis interações pesquisados ⁸.

As interações entre fármacos e plantas podem causar alterações farmacológicas ou toxicológicas do fármaco, podendo ser classificadas em dois grupos: interações farmacodinâmicas, que levam à ampliação ou redução do efeito esperado do fármaco devido ao sinergismo ou antagonismo, respectivamente; e interações farmacocinéticas, que produzem alterações nos parâmetros que descrevem os processos de absorção e disposição do fármaco no organismo, gerando perfis de concentração plasmáticos do fármaco alterados que podem resultar em efeitos farmacológicos ampliados ou reduzidos ².

As interações farmacocinéticas planta-fármaco podem ocorrer nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Interações no processo de absorção podem causar a redução ou aumento da quantidade de fármaco absorvido, ou da velocidade de absorção, resultando na diminuição ou aumento da intensidade do efeito farmacológico obtido. Os compostos fitoquímicos também podem interagir com transportadores de proteínas ATP dependentes como a glicoproteína-P intestinal e outras proteínas que facilitam o efluxo do fármaco, alterando sua biodisponibilidade. No entanto, a interação entre planta e fármaco de ocorrência mais comum relatada na literatura consiste na alteração da metabolização do fármaco, devido a compostos da planta que causam indução ou inibição das enzimas responsáveis pelo metabolismo oxidativo pertencentes ao citocromo P450 (CYP), principal sistema utilizado para eliminação de fármacos do organismo ^{6,9}. Como resultado, pode-se observar a exacerbação dos efeitos farmacológicos do fármaco e o surgimento de efeitos adversos normalmente não manifestados quando o fármaco é administrado isoladamente, caracterizando uma interação metabólica ^{3,10}.

A maioria dos trabalhos de interação entre fármacos e plantas relatados na literatura descreve interações farmacodinâmicas ou de mecanismo não elucidado. As interações farmacocinéticas, no entanto, são de mais fácil manejo, uma vez conhecido o processo envolvido. Em muitos casos, a alteração da posologia do fármaco em questão durante o período de utilização concomitante da planta pode reconduzir os níveis plasmáticos do fármaco para a janela terapêutica, sem maiores danos ao paciente. Entre as plantas que apresentam interações farmacocinéticas com fármacos, a mais citada é o *Hypericum*

perforatum ^{8,11-12}, seguido de outras espécies menos investigadas.

Considerando que o uso de plantas medicinais é muito difundido no Brasil, este trabalho objetiva revisar a literatura sobre as interações farmacocinéticas entre fármacos e três plantas medicinais relacionadas entre as dez mais registradas no país segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA - Ministério da Saúde, Brasil): *Hypericum perforatum*, *Gingko biloba* e *Panax ginseng* ¹³. Interações farmacocinéticas de fármacos com algumas classes de compostos ativos encontrados em outras plantas difundidas no país também foram relatadas.

METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica incluiu a busca na base de dados ISI Web of Science (www.isi2.knowledge.com/portal.cgi) e Science Direct (www.sciencedirect.com), no período compreendido entre 1990 e 2003, através da combinação das palavras-chaves *herbal* e *plants* com *pharmacokinetic*, *pharmacology*, *interactions*, *adverse effects*, *adverse reaction*, *safety* e *toxicity*. Algumas referências foram identificadas a partir de citações dos artigos de revisão encontrados.

Cabe ressaltar que as interações descritas neste artigo são baseadas em estudos *in vitro* e *in vivo*, pré-clínicos e clínicos, bem como em relatos de casos. Deste modo, muitas vezes os casos clínicos relatados por diferentes autores podem ter resultados contraditórios devido a variabilidade inter-individual em função da idade, gênero, genética e doenças apresentadas pelos pacientes investigados. Por outro lado, de acordo com Abebe ⁴, as interações relatadas a partir de estudos *in vitro* ou estudos pré-clínicos podem não ser preditivas da resposta em humanos.

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS ENTRE PLANTAS MEDICINAIS E FÁRMACOS

1. *Hypericum perforatum*

Hypericum perforatum L., conhecido popularmente como Erva-de-São-João, é amplamente usado na medicina como antidepressivo moderado ^{3,7}. No Brasil, esta planta é utilizada como medicamento fitoterápico e está disponível individualmente ou em combinação, em formas farmacêuticas sólidas como comprimidos ou cápsulas, com doses de 300 a 600 mg de extrato por unidade ¹⁴.

A composição química da planta inclui naftodiantronas (hipericina e pseudo-hipericina), fla-

vonóides (rutina, hiperosídeo, isoquercitrina e quercitina), floroglucínóis (hiperforina e adiperforina) e biflavonóides (biapigenina e amento-flavona) ¹⁵. A hiperforina, a hipericina, a quercetina e a biapigenina são identificadas como os principais constituintes responsáveis pelo efeito de indução enzimática relatada para a planta ³. As preparações comerciais contendo o extrato são freqüentemente padronizadas através da hipericina, na concentração de 0,1 a 0,3% ¹⁶.

Devido ao grande consumo mundial, o *H. perforatum* é a planta medicinal mais investigada com respeito a interações com medicamentos. Conseqüentemente, apresenta o maior número de interações farmacocinéticas com fármacos relatadas até o momento. A planta interage com diversos fármacos tradicionais como a digoxina, a ciclosporina, os contraceptivos orais, a teofilina, o alprazolam, os anticoagulantes, a carbamazepina e a amitriptilina ^{3,6-8}. Estudos demonstram que os extratos de *H. perforatum* apresentam efeito sobre a glicoproteína-P intestinal de ratos, no CYP3A2 hepático e intestinal de ratos e no CYP3A4 hepáticos de humanos ¹⁷.

H. perforatum e Digoxina

A digoxina é um fármaco amplamente usado no tratamento de falência cardíaca e arritmias. Sua interação com *H. perforatum* foi estudada em 25 voluntários sadios com níveis de digoxina no *steady state*. Um grupo de 13 voluntários recebeu 3 comprimidos de 300 mg de extrato LI160 de *H. perforatum* (extrato padronizado em 0,3% hipericina), em dose única de 900 mg/dia junto com digoxina e outro grupo de 12 voluntários (controle) recebeu somente digoxina. A utilização concomitante de *H. perforatum* não apresentou efeito significativo na biodisponibilidade do fármaco em dose única, apresentando área sob a curva (ASC_{0-24}) de $18,1 \pm 2,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ para placebo e $17,7 \pm 3,0 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ para o extrato. No entanto, em doses repetidas por 10 dias, a ASC_{0-24} da digoxina diminuiu em 25% para o grupo tratado com extrato ($12,9 \pm 2,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$) em relação ao grupo controle ($17,2 \pm 4,0 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$), sem alteração do tempo de meia-vida ($t_{1/2}$), demonstrando que o metabolismo da digoxina não foi influenciado pelo *H. Perforatum* ¹⁸. O autor sugeriu como provável mecanismo de interação a indução da glicoproteína-P intestinal.

Esta hipótese foi testada por Dürr *et al.* ¹⁷, que investigaram os possíveis mecanismos envolvidos na interação entre digoxina e *H. perforatum* em estudo pré-clínico em ratos e clínico

em 8 voluntários sadios. Em ambos protocolos, o tratamento com extrato ocorreu por 14 dias, seguido de administração única de digoxina. No estudo clínico os autores verificaram que houve redução de 18% na ASC do fármaco, com aumento pronunciado da expressão intestinal da glicoproteína-P e, em menor proporção, do CYP3A4 hepático e intestinal. No estudo pré-clínico, foi observado aumento da expressão da glicoproteína-P intestinal e do CYP3A2.

Como a digoxina não é significativamente metabolizada pelo CYP dos hepatócitos e microsomas presentes no fígado humano, mas um bom substrato para a glicoproteína-P ¹⁹, o provável mecanismo apresentado para explicar a redução observada na ASC consiste na possibilidade de os flavonóides presentes na planta contribuírem para a ativação do sistema transportador ²⁰. Sua indução facilitaria a saída da digoxina dos enterócitos para o lúmen intestinal, reduzindo a biodisponibilidade do fármaco ¹⁸.

H. perforatum e Ciclosporina

Esta interação é a mais grave e potencialmente fatal relatada até o momento entre uma planta e um fármaco, bem como uma das mais extensivamente pesquisadas, com mecanismo de ação relativamente elucidado ³.

A ciclosporina é um dos fármacos mais amplamente utilizados como imunossupressor em tratamento de transplantados. Seus níveis sanguíneos são mantidos em faixa de concentração estreita, pois uma queda da concentração abaixo da janela terapêutica pode causar rejeição do tecido transplantado, ao passo que aumento da concentração plasmática acima da concentração mínima tóxica está associado à toxicidade renal e hepática ³.

Três relatos de casos são encontrados na literatura sobre a interação entre o *H. perforatum* e a ciclosporina. Uma paciente de 55 anos submetida à transplante renal e dois pacientes de 61 e 63 anos, respectivamente, submetidos à transplante cardíaco, apresentavam níveis plasmáticos estáveis e terapêuticos de ciclosporina utilizando as doses recomendadas do fármaco. Após administração concomitante do extrato padronizado LI160 do *H. perforatum* na dose de 900 mg/dia, os três pacientes apresentaram rejeição dos órgãos transplantados, com redução dos níveis plasmáticos do fármaco a valores abaixo do recomendado. A interrupção do tratamento com a planta levou à melhora em todos os casos, com volta dos níveis plasmáticos do fármaco para valores compatíveis com a janela terapêuti-

ca^{12,21}. Portanto, ao administrar-se ciclosporina e *H. perforatum* em associação, é desejável que se aumente a dose de ciclosporina para manter as concentrações terapêuticas desejadas. Deve-se ter o cuidado de reduzir a dose do fármaco quando se suspende o tratamento com *H. perforatum*³.

A explicação para esta interação pode estar relacionada com a indução da glicoproteína-P intestinal bem como com a estimulação da atividade do CYP3A4 no fígado e intestino. A combinação destes efeitos poderia impedir a absorção e estimular o metabolismo da ciclosporina, respectivamente, levando a níveis plasmáticos sub-terapêuticos do fármaco³. Sabe-se que a hiperforina, constituinte do *H. perforatum*, é um potente indutor do CYP3A4 o que poderia explicar a interação observada na atividade desta isoforma^{3,12}, e que os flavonóides presentes no extrato do *H. perforatum* são os responsáveis pelos efeitos observados de interação com a glicoproteína-P intestinal²⁰.

H. perforatum e Indinavir

O Indinavir é um inibidor de protease utilizado no tratamento de pacientes infectados pelo vírus HIV-1. Os inibidores de protease retardam o progresso da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), prolongando a sobrevivência dos pacientes²².

Em estudo realizados em 8 voluntários saudáveis que receberam comprimidos contendo extrato padronizado de *H. perforatum* (0,3% hipericina), na dose de 300 mg 3 vezes ao dia por 2 semanas, associado ao tratamento com indinavir, observou-se a redução da área sob a curva do anti-retroviral em 57%. Esta redução na ASC tem grande importância clínica em pacientes infectados por HIV-1 que recebem esta associação, pois as baixas concentrações plasmáticas dos inibidores de proteases são a principal causa da resistência ao anti-retroviral e, conseqüentemente, da falha no tratamento. A indução do CYP3A4 e o efeito na glicoproteína-P transportadora foram identificados como os mecanismos prováveis para a redução da biodisponibilidade do indinavir²².

Em outro estudo, observou-se que o *H. perforatum* aumenta a depuração de outro fármaco anti-retroviral, a nevirapina e, do mesmo modo, pode reduzir os níveis plasmáticos, prejudicando o tratamento com este fármaco²³. Vale ressaltar que esta interação pode potencialmente ocorrer com os outros inibidores de protease, como amprenavir e saquinavir³, que são metabolizados pela mesma isoforma 3A4 do CYP²⁴.

H. perforatum e Contraceptivos Orais

Interação do *H. perforatum* com os contraceptivos orais foram relatados na literatura por Yue *et al.*²⁵. O principal sinal observado desta interação, após administração concomitante de *H. perforatum* com contraceptivos orais, foi o sangramento intermenstrual, descrito por 8 mulheres que faziam uso de contraceptivos por longo tempo. Uma das mulheres também relatou mudança no sangramento menstrual. Esses efeitos surgiram aproximadamente uma semana após o início do uso da planta e foram revertidos após a interrupção de sua utilização. Vale ressaltar que o contraceptivo oral também é usado por mulheres como terapia de reposição hormonal pós-menopausa. A interação provavelmente acontece com o fármaco etinilestradiol, maior componente dos contraceptivos orais²⁵, o qual é metabolizado pelo CYP3A4²⁶.

Esta interação foi confirmada por Hall e colaboradores²⁷, em estudos realizados com 12 mulheres saudáveis pré-menopausicas que utilizavam contraceptivo oral por mais de três meses. A investigação durou três ciclos de 28 dias e as voluntárias receberam comprimidos de 300 mg de extrato padronizado de *H. perforatum*, três vezes ao dia, durante o segundo e terceiro ciclos. Os níveis hormonais foram avaliados em tempos pré-determinados e os parâmetros farmacocinéticos foram determinados. Observou-se um aumento significativo na depuração da noretindrona e uma redução significativa na meia-vida do etinilestradiol. Esses resultados foram consistentes com o aumento da atividade do CYP3A4. Os autores sugeriram que as mulheres que utilizam contraceptivos orais e *H. perforatum* fossem alertadas da possibilidade de ocorrência de sangramentos inter-menstruais e aconselhadas a utilizar método contraceptivo adicional durante o período de utilização da planta.

H. perforatum e Teofilina

Em trabalho publicado por Nebel em 1999²⁸, evidenciou-se que a teofilina, fármaco utilizado no tratamento das obstruções das vias respiratórias como bronquite e asma crônica, apresenta interação farmacocinética com *H. perforatum*. O relato mostra o caso de um paciente que tinha sua enfermidade controlada com a utilização de teofilina e teve que receber doses mais altas para retornar aos níveis terapêuticos após a utilização de 300 mg diárias de *H. perforatum*. Após a interrupção do uso da planta, as concentrações plasmáticas do fármaco dobraram, sendo necessário reduzir a dose novamente para obter

níveis plasmáticos terapêuticos, comprovando que o *H. perforatum* reduziu as concentrações plasmáticas da teofilina, provavelmente por estimular o metabolismo do fármaco. O possível mecanismo da interação seria a indução hepática do CYP1A2, responsável pela metabolização da teofilina ²⁹, indicando que os efeitos dos constituintes químicos do *H. perforatum* não se limitaram apenas à sub-família CYP3A ³.

H. perforatum e Alprazolam

O alprazolam é um benzodiazepínico metabolizado em humanos pelo CYP3A4. No entanto, em estudo clínico onde observou-se os parâmetros farmacocinéticos do fármaco quando administrado sozinho ou em associação com formulação comercial contendo extrato de *H. perforatum* padronizado em hipericina (0,3%), na dose de 900 mg/dia por 3 dias, não foram observadas alterações significativas das características farmacocinéticas do alprazolam nos 7 voluntários sadios investigados. As hipóteses apresentadas para a ausência de interação foram a curta duração do uso da planta em associação com o fármaco e o número reduzido de voluntários utilizados no estudo, que não possibilitou a confirmação da provável interação ³⁰.

H. perforatum e Nifedipina

Estudo realizado com 22 voluntários sadios demonstraram que o *H. perforatum* interage com o anti-hipertensivo nifedipina. As concentrações plasmáticas do fármaco no tempo 0,5 h diminuíram significativamente de 32,6 ng/mL \pm 42,5 para 15,4 ng/mL \pm 15,6, reduzindo em 53% quando administrado concomitante com comprimidos contendo extrato da planta na dose 900 mg/dia, por 18 dias. O provável mecanismo sugerido pelo autor do estudo foi a indução da isoforma CYP3A4, já que o fármaco é substrato para a mesma ³¹.

H. perforatum e Varfarina

Foram relatados sete casos de interações farmacocinéticas entre *H. perforatum* e o anticoagulante varfarina, observando-se redução do efeito anticoagulante em pacientes estabilizados com o fármaco. A atividade anticoagulante foi recuperada quando houve suspensão do tratamento com *H. perforatum* ou quando houve aumento da dose de varfarina, comprovando a interação farmacocinética. Embora não tenham ocorrido episódios tromboembólicos, a diminuição da atividade anticoagulante foi considerada clinicamente significativa ²⁵.

O metabolismo da varfarina envolve nume-

rosas enzimas do citocromo P450 como CYP1A2, CYP2C9 e CYP3A4 ³². A possível indução do CYP3A4 pelo *H. perforatum* parece ter contribuído para a perda da atividade do anticoagulante ³.

H. perforatum e Carbamazepina

O *H. perforatum* quando administrado oralmente, 900 mg/dia por 14 dias, a 8 voluntários com níveis do anticonvulsivante em *steady state*, não causou interação farmacocinética com a carbamazepina. Sabe-se que a enzima predominante no metabolismo do fármaco é a CYP3A4 e que a carbamazepina produz auto-indução enzimática em dose múltipla, sendo necessário ajuste de dose para manutenção dos níveis terapêuticos. Deste modo, foi sugerido que a não interferência do *H. perforatum* pode ser devida à indução máxima do CYP3A4 causada pelas repetidas doses de carbamazepina, resultando em aparente inatividade da planta ³³. Por outro lado, a carbamazepina não é substrato para a glicoproteína-P, não se esperando interações com o *H. perforatum* através deste mecanismo ³.

H. perforatum e Amitriptilina

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico usado em pacientes com depressão moderada. Estudos demonstraram que, em pacientes com níveis estáveis de amitriptilina, houve redução de 20% e 40% da biodisponibilidade do fármaco e do seu metabólito ativo nortriptilina, respectivamente, quando administrou-se concomitante com 900 mg/dia do *H. perforatum*, durante 14 dias ³⁴. O metabolismo da amitriptilina para nortriptilina é primariamente realizado pelo CYP2C19 e CYP3A4 ³⁵. O metabólito nortriptilina tem sua eliminação mediada pelo CYP3A4 e CYP2D6 ³⁶. Desta forma, o provável mecanismo da redução das ASC do fármaco e metabólito deve estar associado com indução do CYP3A4, já que o *H. perforatum* não tem ação sobre a enzima CYP2C19, CYP2D6 e CYP1A2 ³⁷.

H. perforatum e outros fármacos

Em estudo realizado com 12 voluntários sadios, foi verificada interferência do extrato de *H. perforatum* padronizado (0,3% de hipericina), quando administrado na dose de 300 mg 3 vezes ao dia por 28 dias, com os fármacos midazolam e clorzoxazona. O extrato apresentou atividade indutora das isoformas CYP3A4 e CYP2E1, pois os fármacos utilizados são metabolizados por essas isoformas, respectivamente. A utilização do extrato nas mesmas condições, associado com cafeína e debrisoquina, não

apresentou atividade nas isoformas CYP1A2 e CYP2D6. Os resultados foram avaliados através do aumento ou diminuição da recuperação do fármaco na urina ³⁸.

Resultados semelhantes haviam sido obtidos nos estudos clínicos realizados por Wang e colaboradores ³⁷ em 12 voluntários saudáveis. Estes autores demonstraram que o *H. perforatum* em tratamento de curta duração não apresenta atividade significativa nas isoformas CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP3A, pois não houve alterações dos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos dextrometorfano, tolbutamida, cafeína e midazolam, substratos para as respectivas enzimas. No entanto, quando os voluntários foram tratados por 14 dias, o extrato *H. perforatum* aumentou significativamente o *clearance* oral (CL/F) do midazolam que passou de $121,8 \pm 70,7$ L/h no grupo controle para $254,5 \pm 127,8$ L/h, com diminuição da biodisponibilidade de $28 \pm 15\%$ para $17 \pm 6\%$, mostrando a indução do CYP3A4. As outras isoformas, mesmo com tratamento crônico, não sofreram alterações significativas.

Como reflexo dos estudos científicos que comprovam as interações entre o *H. perforatum* e fármacos como ciclosporina, digoxina, contraceptivos orais, teofilina, varfarina, indinavir e a possibilidade potencial da planta interagir com diversos outros medicamentos vendidos sob prescrição médica, a ANVISA publicou em 2002 a Resolução RE 357, exigindo o uso de tarja vermelha nos medicamentos contendo *H. perforatum*, determinando, deste modo, sua venda somente sob prescrição médica ³⁹.

2. *Ginkgo biloba*

O Ginkgo [*Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae)], é uma planta ornamental comumente usada no tratamento de isquemias cerebrais e periféricas, distúrbios cérebro-vasculares, enfermidades geriátricas e, mais recentemente, no tratamento do Mal de Alzheimer. Também apresenta outras propriedades terapêuticas como vasorelaxante, antioxidante e antiinflamatório. A planta é encontrada em diferentes formas farmacêuticas como cápsulas, comprimidos e tinturas, contendo 40 mg do extrato de Ginkgo padronizado com cerca de 24% de flavonóides (sendo os principais quercetina, kaempferol e glicosídeo isoharmentina), 6% de terpenos (ginkgolídeos e bilobalídeos). Os estudos clínicos com a planta, na sua maioria, foram conduzidos com o extrato padronizado acetona-água, denominado EGb 761, utilizado em forma sólida oral ⁴⁷. No Brasil,

esta planta é considerada medicamento fitoterápico e está disponível isoladamente ou em combinação com outras plantas, em formas farmacêuticas como comprimidos, cápsulas e extrato seco, com concentrações de 40 a 300 mg por unidade ¹⁴.

Poucos relatos sobre interações farmacocinéticas desta planta com fármacos foram encontrados na literatura, e os poucos estudos na área apresentam resultados conflitantes, como o relato de uma mulher de 80 anos que desenvolveu coma após administração de baixa dose do antidepressivo trazadona e *Ginkgo biloba*. Esta interação ocorreu pois os flavonóides do Ginkgo promoveram um aumento da atividade gabaérgica devido ao efeito direto no receptor benzodiazepínico, bem como um aumento da função do CYP3A4, resultando em maiores níveis do metabólito ativo da trazadona ⁴⁰.

Em outro estudo, avaliou-se a interação do extrato do *G. biloba* na dose de 120 mg/dia administrado a 22 voluntários saudáveis por 18 dias, com o anti-hipertensivo nifedipina. Observou-se um aumento das concentrações plasmáticas do fármaco em 53%. O provável mecanismo foi definido como sendo a inibição do CYP3A4, substrato do fármaco, provocada pelo *G. Biloba* ³¹.

Markowitz *et al.* ⁴¹ demonstraram que o extrato Egb 761, quando administrado na forma de comprimidos na dose de 240 mg/dia por 3 dias, a 7 voluntários saudáveis, não apresentou atividade sob as isoformas CYP2D6 e CYP3A4 hepáticas, pois não foram verificadas diferenças significativas nos perfis farmacocinéticos do dextrometorfano e do alprazolam, fármacos indicadores da atividade enzimática destas isoformas, respectivamente. No entanto, segundo o autor, a ausência da interferência pode estar associada ao curto tratamento com a planta.

Em estudo realizado com 12 voluntários saudáveis, não foi verificada interferência do extrato padronizado da planta, EGb 761, quando administrado na dose de 60 mg 4 vezes ao dia por 28 dias, com os fármacos cafeína, debrisoquina, clorzoxazona e midazolam. Esses resultados sugerem que o extrato da planta não apresenta atividade nas isoformas CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, já que os fármacos utilizados são metabolizados por essas isoformas, respectivamente ³⁷.

A interação farmacocinética do extrato de *G. biloba* com o anti-hipertensivo nicardipina também foi relatada. Em estudos realizados com ratos, demonstrou-se que, após 4 semanas de tratamento com o extrato da planta (composição

química semelhante ao EGb 761) adicionado à ração dos animais (0,5% p/p), houve uma redução significativa do efeito hipotensor do fármaco. Os autores atribuíram a alteração principalmente à indução do metabolismo da isoenzima CYP3A2, substrato do fármaco ⁴².

3. *Panax ginseng*

Panax ginseng C.A. Mey (Araliaceae) é uma planta tropical cujas raízes são utilizadas para manter o bem estar-físico e tratar a fadiga mental. É freqüentemente utilizado por atletas para melhorar a resistência e força física. A dose recomendada é no máximo 2 g do pó da raiz por dia, padronizado em 1,5% de ginsenosídeo Rg1, por um período máximo de 3 meses ³. No Brasil é considerada medicamento fitoterápico e está disponível isoladamente ou em associação com outras plantas, na forma de cápsulas e comprimidos (100 a 300 mg por unidade), chá e extrato ¹⁴.

Os constituintes do *P. ginseng*, 7 ginsenosídeos e 2 eleuterosídeos, foram avaliados *in vitro* para verificar a capacidade de inibição da atividade de inúmeras enzimas do CYP. Os resultados mostraram significativa inibição da atividade enzimática, podendo potencialmente causar interações com fármacos. Os efeitos inibitórios mais significativos foram mediados por CYP2E1 e CYP3A ⁴³.

A interação farmacocinética entre Ginseng e varfarina foi investigada em animais, utilizando-se dose múltipla de 2 g/kg do extrato administrado por via oral, duas vezes ao dia durante cinco dias, com subsequente administração de dose única de varfarina (0,2 mg/kg). O extrato foi preparado por decocção de 0,5 g/mL da planta. Avaliou-se, também, o efeito da planta nos níveis de *steady state* do fármaco obtidos pela administração de 0,2 mg/kg de varfarina por via oral, uma vez ao dia por cinco dias, seguido da administração oral de dose única de 2 g/kg do extrato do Ginseng. Os resultados demonstraram a ausência de alteração nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação da varfarina na presença do extrato de Ginseng ¹¹.

A avaliação da interação do extrato de *P. ginseng*, administrado na dose de 200 mg/dia a 22 voluntários sadios por 18 dias, com o anti-hipertensivo nifedipina, mostrou um aumento de 29% nas concentrações plasmáticas do fármaco. Foi considerado como provável mecanismo da interação a inibição do CYP3A4, substrato do fármaco, provocada pela planta ³¹.

Em estudo realizado com 12 voluntários sa-

dios, não foi verificada interferência do extrato de *P. ginseng* padronizado em 5% de ginsenosídeos, quando administrado na dose de 500 mg 3 vezes ao dia por 28 dias, na farmacocinética de cafeína, da debrisoquina, da clorzoxazona e do midazolam, pois não foram verificadas alterações nas quantidades recuperadas destes fármacos na urina. Esses resultados sugerem que o extrato da planta não apresenta atividade nas isoformas CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, já que os fármacos utilizados são metabolizados por essas isoformas, respectivamente ³⁸.

Outros relatos de interações farmacocinéticas entre fármacos e plantas medicinais envolvendo o sistema CYP são encontrados na literatura. Interações com plantas da medicina chinesa como o Sho-saiko-to, o Saiboku-to, e a planta *Milk thistle* utilizada na Alemanha, são relatadas ²⁻³. Estas plantas, no entanto, não são difundidas no Brasil.

COMPOSTOS ATIVOS ISOLADOS DE PLANTAS

As classes de compostos ativos de plantas medicinais que apresentam relatos de interações farmacocinéticas importante são os flavonóides, as cumarinas, os taninos, e alguns terpenos ³. Esses compostos são amplamente distribuídos na natureza, sendo que a capacidade de apresentarem atividade farmacológica e efeitos adversos está relacionada com a estrutura química do composto de cada classe, sua quantidade na planta bem como com o processo extrativo utilizado ⁴⁴. Do mesmo modo, o potencial de interação com fármacos vai depender destes fatores.

A interação dos taninos (composto fenólico) consiste em impedir a absorção de proteínas e alcalóides, devido a formação de complexos irreversíveis, ou promover a indução de enzimas como CYP, acelerando o metabolismo de fármacos resultando em baixas concentrações sanguíneas e, conseqüentemente, menor efeito terapêutico ⁴⁵. Drogas vegetais clássicas que contêm taninos são a *Hamamelis virginiana* (Hamamélis), a *Potentilla erecta* (Tormentila), o *Stryphnodendron adstringens* (Barabatimão) ⁴⁴.

O flavonóide quercetina apresentou-se como potente inibidor das reações do CYP, mais especificamente da isoforma CYP3A4 e modulador da glicoproteína-P em teste *in vitro*. No entanto, em estudos realizados em animais, foi verificada a diminuição da biodisponibilidade da ciclosporina quando administrada concomitante com 50 mg/kg de quercetina, demonstrando que os resultados *in vitro* não podem ser extrapolados para estudo *in vivo* ⁴⁶.

Planta	Fármaco de interação	Dose planta	Forma farmacéutica	Condições dos estudos	Resultado	Mecanismo de interação	Referência bibliográfica
H. perforatum	Alprazolam	900 mg/dia por 3 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	7 voluntários sadios	Ausência de interação	Não foi possível confirmar a interação pelo curto tempo de tratamento e n° reduzido de voluntários	29
	Amitriptilina	900 mg/dia por 14 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	Voluntários sadios com níveis em steady state	↓ 20% ASC fármaco ↓ 40% ASC metabólito ativo	Indução do CYP3A4	33
	Cafeína	900 mg/dia por 28 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	12 voluntários sadios	Ausência de interação	Não possui atividade na isoforma CYP1A2 hepático	37
	Carbamazepina	900 mg/dia por 14 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	12 voluntários sadios	Ausência de interação	Não possui atividade na isoforma CYP1A2 hepático	36
	Carbamazepina	900 mg/dia por 14 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	8 voluntários sadios com níveis do fármaco em steady state	Ausência de interação	Indução máxima do CYP3A4 provocada pelo fármaco	32
	Ciclosporina	900 mg/dia	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	3 pacientes transplantados com níveis do fármaco em steady state	Rejeição de órgãos e tecidos transplantados	↑ glicoproteína-P intestinal e CYP 3A4 intestinal e hepático	12,20
	Clorzoxazona	900 mg/dia por 28 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	12 voluntários sadios	↓ASC	Indução CYP2E1	37
	Clorzoxazona	900 mg/dia por 7 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	8 mulheres	Sangramento intermenstrual	Indução do CYP 3A4	24
	Contraceptivos orais (etinilestradiol)	900 mg/dia por 28 dias durante 2° e 3° ciclo menstrual	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	12 mulheres saudáveis na pré-menopausa	↓ t _{1/2} do etinilestradiol	Indução do CYP 3A4	26
	Debrisoquina	900 mg/dia por 28 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	12 voluntários sadios	Ausência de interação	Não possui atividade na isoforma CYP2D6 hepático	37
	Dextrometorfano	900 mg/dia por 14 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	12 voluntários sadios	Ausência de interação	Não possui atividade na isoforma CYP2D6 hepático	36
	Digoxina	900 mg/dia por 10 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	13 voluntários sadios com níveis do fármaco em steady state	↓ 25% ASC t _{1/2} não alterou	Ativação da glicoproteína-P	17
	Digoxina	900 mg/dia por 14 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	8 voluntários sadios	↓ 18% ASC	↑ expressão da glicoproteína-P	16
	Indinavir	900 mg/dia por 14 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	8 voluntários sadios	↓ 57% ASC	↑ glicoproteína-P intestinal e CYP 3A4	21

Midazolam	900 mg/dia por 14 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	12 voluntários sadios	↑ Clearance oral e ↓ biodisponibilidade	Indução do CYP3A4	36
	900 mg/dia por 28 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	12 voluntários sadios	↑ recuperação do fármaco na urina	Indução do CYP3A4	37
Nifedipina	900 mg/dia por 18 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	22 voluntários sadios	↓ 53 % ASC	Indução do CYP3A4	30
Teofilina	900 mg/dia	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	Um caso clínico	↓ ASC	Indução do CYP1A2	27
Tolbutamida	900 mg/dia por 14 dias	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	12 voluntários sadios	Ausência de interação	Não possui atividade na isoforma CYP2C9 hepático	36
Varfarina	900 mg/dia	Comprimidos 300 mg extrato LI 160	7 casos clínicos	Redução do efeito anticoagulante	Indução do CYP 3A4	24
Alprazolam	240 mg/dia por 3 dias	Comprimidos contendo extrato Egb 761	7 voluntários sadios	Ausência de interação	Não possui atividade na isoforma CYP3A4 hepático	40
Cafeína	240 mg/dia por 28 dias	Comprimidos contendo extrato Egb 761	12 voluntários sadios	Ausência de interação	Não possui atividade na isoforma CYP1A2 hepático ou tratamento curto	37
Clorzoxazona	240 mg/dia por 28 dias	Comprimidos contendo extrato Egb 761	12 voluntários sadios	Ausência de interação	Não possui atividade na isoforma CYP2E1 hepático	37
Debrisoquina	240 mg/dia por 28 dias	Comprimidos contendo extrato Egb 761	12 voluntários sadios	Ausência de interação	Não possui atividade na isoforma CYP2D6 hepático	37
Dextrometorfano	240 mg/dia por 3 dias	Comprimidos contendo extrato Egb 761	12 voluntários sadios	Ausência de interação	Não possui atividade na isoforma CYP2D6 hepático ou tratamento curto	40
Midazolam	240 mg/dia por 28 dias	Comprimidos contendo extrato Egb 761	12 voluntários sadios	Ausência de interação	Não possui atividade na isoforma CYP3A4 hepático	37
Nicardipina	Dose de 0,5% p/p por 28 dias	Extrato da planta (composição química semelhante ao EGb 761) em 0,5% p/p	ratos	↓ ASC	Indução do CYP 3A2	41
Nifedipina	120 mg/dia por 18 dias	s/ informação	22 voluntários sadios	↑ 53% ASC	Inibição do CYP 3A4	30
Trazadona	s/ informação	s/ informação	1 paciente 80 anos	↑ níveis metabólito ativo	Indução do CYP 3A4	39
Nifedipina	200 mg/dia por 18 dias	s/ informação	22 voluntários sadios	↑ 29% ASC	Inibição do CYP 3A4	30
Varfarina	Dose única e múltipla de 2g/kg por 5 dias	Extrato preparado por decoção de 0,5 g/mL	Animais em níveis steady state	Ausência de interação	-	11

Table 1. Resumo das interações farmacocinéticas entre plantas medicinais e fármaco.

As cumarinas, outra classe de compostos amplamente encontrados em plantas medicinais e alimentos, têm se mostrado eficazes e seletivas na inibição ou ativação de inúmeras enzimas do CYP ⁴⁷. Como exemplo pode-se citar a *Horse Chestnut* (Castanha-da-Índia), que quando administrada com anticoagulantes (varfarina e heparina), aumenta o risco de sangramento por indução enzimática ⁴⁸.

Os esteróides, devido as características lipofílicas, podem prejudicar a absorção de alguns compostos poucos lipossolúveis como fármacos anti-hipertensivos, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios, hipoglicemiantes orais e vitaminas, apesar do mecanismo ainda não estar bem elucidado ⁴⁹.

Polissacarídeos não-amiláceos presentes em plantas podem alterar a absorção de fármacos. Entre os fármacos que são afetados pode-se citar o paracetamol e a clindamicina, com os quais verifica-se retardo na absorção; e o propranolol, a metformina e os contraceptivos orais, com os quais observa-se redução da absorção, levando à diminuição da biodisponibilidade. Drogas vegetais clássicas que contém polissacarídeos são a *Malva sylvestri* (Malva) e o *Linum usitatissimum* (Linho) ⁴⁴.

Um resumo das interações entre plantas medicinais e fármacos apresentadas neste trabalho encontra-se na Tabela 1, juntamente com o resultado da interação e a referência bibliográfica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da utilização de plantas medicinais e da produção de fitoterápicos estar cada vez mais difundida no mundo todo, poucas publicações científicas relatam investigações de interações farmacológicas entre plantas e fármacos. As publicações existentes sobre interações farmacocinéticas tratam de plantas que são comercializadas no Brasil, não havendo relatos, no entanto, de interações avaliando espécies nativas utilizadas na medicina popular.

Como se pode observar neste artigo, o maior número de investigações de interações farmacocinéticas foi direcionado a plantas como *H. perforatum*, *G. biloba* e *P. ginseng*. Este direcionamento pode ser justificado pela grande popularidade destas plantas a partir da década de 90, gerando expressivo volume de vendas de produtos farmacêuticos e/ou alimentícios, com impacto econômico na Europa, mais significativamente na Alemanha, seguida da França e Itália ^{6,50}. O aumento do faturamento com estas plantas medicinais gerou investimentos em pesquisa tanto pela indústria farmacêutica de fitoterápicos

quanto pela indústria farmacêutica dita ética, além de centros de pesquisa, órgãos de vigilância sanitária e instituições universitárias, objetivando assegurar a eficácia e a segurança das mesmas.

Algumas interações entre planta e fármaco relatadas na literatura encontram-se bem estabelecidas, com mecanismo elucidado, como é o caso da interação do *H. perforatum* com a ciclosporina. Outras, apesar da relação causa/efeito ter sido estabelecida em relatos clínicos, não foram investigadas sistematicamente visando estabelecer o mecanismo da interação, restando hipóteses não confirmadas para justificar os resultados clínicos. Paralelamente, a falta de padronização dos extratos de plantas utilizados, das doses e dos períodos de tratamento investigados nas pesquisas pré-clínica e clínicas dificultam a comparação dos resultados obtidos, bem como a extrapolação dos mesmos para o dia-a-dia.

Na sua grande maioria, para as interações relatadas, há comprovação ou suspeita de indução de isoformas do CYP, principalmente a isoforma CYP3A4, e/ou ativação da glicoproteína-P intestinal, resultando no aumento da depuração ou diminuição da biodisponibilidade dos fármacos envolvidos, respectivamente, conduzindo a diminuição das concentrações plasmática a níveis sub-terapêuticos.

Em diversos casos, sabendo-se previamente da interação e de seu mecanismo, o ajuste da dose do fármaco, quando utilizado em associação com determinada planta, pode garantir a manutenção dos níveis plasmáticos do mesmo, sem riscos de concentrações sub-terapêuticas ou tóxicas. A pertinência da utilização de plantas medicinais em associação com tratamentos envolvendo fármacos que devem ser utilizados sob prescrição médica merece reflexão, porém está além dos objetivos deste trabalho.

As interações entre plantas e fármacos revisadas neste trabalho demonstram que a legislação sobre fitoterápicos vigente no Brasil, RDC 48/2004 ⁵¹, deveria ressaltar a necessidade de se investigar, no item segurança das plantas comercializadas no país, não somente a planta isolada mas também suas associação com fármacos, devido as possíveis alterações nos processos de disposição destes no organismo causadas pelos componentes da droga vegetal, que podem levar a problemas de intoxicação e ou ausência de atividade terapêutica dos fármacos associados, apesar de o paciente seguir a posologia indicada.

Com relação às espécies brasileiras nativas utilizadas como remédios populares, é preocu-

pante a precariedade de conhecimento científico no que se refere à sua eficácia e segurança, bem como a inexistência de informações sobre interações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas com fármacos tradicionais. Considerando a grande diversidade da flora brasileira, onde somente na Mata Tropical Atlântica do Estado de São Paulo foi relatado pelos habitantes o uso de 114 espécies de plantas nativas, constituindo 290 remédios populares utilizados para 628 indicações medicinais diferentes⁵², pode-se dimensionar o risco sanitário ao qual a população está exposta.

Em conclusão, os dados apresentados nesta revisão permitem demonstrar que o uso de

plantas da medicina popular e de fitoterápicos em associação com fármacos tradicionais pode trazer conseqüências graves ao usuário. Como a utilização de plantas está ficando cada vez mais difundida, a investigação farmacológica das plantas utilizadas pela população, em especial da flora nativa, continua sendo uma questão de saúde pública.

Agradecimentos. Ana Elisa de Oliveira agradece à PropPEC (Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação, Extensão e Cultura) da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI) pela concessão do afastamento e bolsa CAPES/ACAFE/PQD.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller, L.G. (1998) *Arch. Intern. Med.* **158**: 2200-11.
2. Fugh-Berman, A. (2000) *Lancet* **355**: 134-8.
3. Ioannides, C. (2002) *Xenobiotica* **32**: 451-78-
4. Abebe, W. (2002) *J. Clin. Pharm. Ther.* **27**: 391-401.
5. Robbers, J. E., M.K. Speedie & V.E. Tyler (1997) "Farmacognosia e Farmacobiocotecnologia" Ed. Premier, São Paulo.
6. Izzo, A.A. & E. Ernst (2001) *Drugs* **61**: 2163-75.
7. Bhattaram, V.A.; U. Graefe, C. Kohler, M. Veit & H. Derendorf (2002) *Phytomedicine* **9**: 1-33.
8. Fugh-Berman, A. & E. Ernst (2001) *J. Clin. Pharmacol.* **52**: 587-95.
9. Marcolin, M.A. (1998) "Interações farmacológicas com drogas psiquiátricas", Medsi, Rio de Janeiro.
10. Patsalos, P.N. & E. Perucca (2003) *Lancet Neurol.* **2**(6): 347-356.
11. Zhu, M.; L.S.N. Chan, Q. Chang, S. Chang & R.C. Li (1999) *J. Pharm. Pharmacol.* **51**: 175-80.
12. Mai, I., H. Krüger, K. Budde, A. John, J. Brockmüller, H-H. Neumayer & I. Roots (2000) *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **38**: 500-2.
13. Kuze Rates, S.M. & Silva, G.G. Dados sobre medicamentos fitoterápicos simples registrados na ANVISA e publicados no Diário Oficial da União (D.O.U. - Brasil) no período de 01/01/1998 a 30/06/2003. Comunicação pessoal.
14. BRASIL. ANVISA (2004). <http://www.anvisa.gov>, acessado em 20/01/2004.
15. Piperopoulos, G., R. Lotz, A. Wixforth, T. Schmierer & K.P. Zeller (1997) *J. Chromatogr. B.* **695**: 309-16.
16. Draves, A.H. & S.E. Walker (2000) *J. Chromatogr. B* **749**: 57-66.
17. Dürr, D., B. Stieger, G.A. Kullak-Ublick, K.M. Rentsch, H.C. Steinert, P.J. Meier & K. Fattinger (2000) *Clin. Pharmacol. Ther.* **68**: 598-604.
18. John, A., J. Brockmoller, S. Bauer, A. Maurer, M. Langheinrich, & I. Roots (1999) *Clin. Pharmacol. Ther.* **66**: 338-45.
19. Schinkel, A.H., E. Waenar, L. Van Deemter, C.A.A.M. Mol & P. Borst (1995) *J. Clin. Invest.* **96**: 1698-705.
20. Conseil, G., H. Baubichon-Cortay, G. Dayan, J.M. Jault, D. Barron, & A. Di Pietro (1998) *Proc. Nat. Acad. Sci.* **95**: 9831-6.
21. Ruschitzka, F., P.J. Meier, M. Turina, T.F. Lüscher & G. Noll (2000) *Lancet* **355**: 548-9.
22. Piscitelli, S.C., A.H. Burstein, D. Chait, R.M. Alfaro & J. Falloon (2000) *Lancet* **355**: 547-8.
23. De Maat, M.M., R.M. Hoetelmans, R.A. Matht, E.C. Van Gorp, P.L. Meenhorst, J.W. Mulder & J.H. Beijnen (2001) *Aids* **15**: 420-5.
24. Fitzsimmons, M.E & J.M. Collins (1997) *Drug Metabol. Disp.* **25**: 256-66.
25. Yue, Q. & C. Bergquist (2000) *Lancet* **355**: 576-7.
26. Guengerich, F.P. (1988) *Mol. Pharmacol.* **33**: 500-8.
27. Hall, S.D., Z.Q. Wang, S.M. Huang, M.A. Hamman, N. Vasavada, A.Q. Adigun, J.K. Hilligoss, M. Miller & J.C. Gorski (2003) *Clin. Pharmacol. Ther.* **74**: 525-35.
28. Nebel, A., B.J. Schneider, R.K. Baker & D.J. Kroll (1999) *Annals Pharmacother.* **3**: 502.
29. Furh, U., J. Doehmer, N. Battula, C. Wolfel, C. Kudla, Y. Keita & A.H. Staib (1992) *Biochem. Pharmacol.* **43**: 225-35.

30. Markowitz, J.S., C.L. De Vane, D.W. Boulton, S.W. Carson, Z. Nahas & S.C. Risch (2000) *Life Sci.* **66**: 133-9.
31. Smith, M.; K.M. Lin & Y.P. Zheng (2001) *Am. Soc. Clin. Pharmacol. Ther. Poster Session III* **69**: 86.
32. Kaminsky, L.C. & Z.Y. Zhang (1997) *Pharmacol. Ther.* **73**: 67-74.
33. Burstein, A.H., R.L. Horton, T. Dunn, R.M. Alfaro, S.C. Piscitelli & W. Theodore (2000) *Clin. Pharmacol. Ther.* **68**: 605-12.
34. Roots, I., A. John, J. Schimder, A. Brockmüller, A. Maurer, E. Störmer & F. Donath (2000) *Clin. Pharmacol. Ther.* **67**: 69.
35. Venkatakrishnan, K., D.J. Greenblatt, L.L. Von Moltke, J. Schimder, J.S. Harmatz & R.I. Shader (1998) *J. Clin. Pharmacol.* **38**: 112-21
36. Venkatakrishnan, K., L.L. Von Moltke, & D.J. Greenblatt (1999) *J. Clin. Pharmacol.* **39**: 567-77.
37. Wang, Z., C. Gorski, M.A. Hamman, S. Huang, L.J. Lesko & S.D. Hall (2001) *Clin. Pharmacol. Ther.* **70**: 317-26.
38. Gurley, B.J., S.F. Gardner, M.A. Hubbard, D.K. Williams, B. Gentry, Y. Cui & C.Y.W. Ang (2002) *Clin. Pharmacol. Ther.* **72**: 276-87.
39. Brasil. Anvisa - RE 357 (28/02/2002) Apreensão, em todo território nacional, de qualquer produto farmacêutico a base de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) que não possuam tarja vermelha contendo os dizeres "Venda sob prescrição médica" (<http://www.anvisa.gov>)
40. Galluzzi, S., O. Zanetti, G. Binetti, G., M. Trabucchi & G.B. Frisoni (2000) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **68**: 679-80.
41. Markowitz, J.S., J.L. Donovan, L. Devane, L. Sipkes & K.D. Chavin (2003) *J. Clin. Psychopharmacol.* **23**: 576-81.
42. Shinozuka, K., K. Umegaki, Y. Kubota, N. Tanaka, H. Mizuno, J. Yamauchi, K. Nakamura & M. Kunimoto (2002) *Life Sci.* **70**: 2783-92.
43. Henderson, G.L., M.R. Harkey, M.E. Gershwin, R.M. Hackman, J.S. Stern & D.M. Stresser (1999) *Life Sci.* **65**: 209-14.
44. Simões, C.M.O., E.P. Schenkel, G. Gosman, J.C.P. Mello, L.A. Ments & P.R. Petrovick (2003) "*Farmacognosia: da planta ao medicamento*", 5. ed., Editora da UFRGS/Editora UFSC, Porto Alegre/Florianópolis
45. Williamson, E.M. (2001) *Phytomedicine* **8**: 401-9.
46. Hsiu, S.L., Y.C. Hou, Y.H. Wang, C.W. Tsao, S.F. Su & P.D.L. Chao (2002) *Life Sci.* **72**: 227-35.
47. Cai, Y.N., D. Bennett, R.V. Nair, O. Ceska, M.J. Ashwoodsmith & J. Digiovanni (1993) *Chem. Res. Toxicol.* **6**: 872-9.
48. Heck, A.M., B.A. Dewitt & A.L. Lukes (2000) *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **57**(13):1221-1227
49. Moghadasian, M.H. (2000) *Life Sci.* **67**: 605-15.
50. Benzi, G. & A. Ceci (1997) *Pharmacol. Res.* **35**: 56-66.
51. Brasil. Anvisa-RDC 48 (16/03/2004) Registro de medicamentos fitoterápicos (<http://www.anvisa.gov>)
52. Di Stasi, L.C., G.P. Oliveira, M.A. Carvalhaes, M. Queiroz-Junior, O.S. Tien, S.H. Kakinami & M.S. Reis (2002) *Fitoterapia* **73**: 69-91.