ARTIGO ORIGINAL

Fitoterapia como prática integrativa e complementar: investigação do risco de interações com medicamentos utilizados no tratamento do Diabetes mellitus tipo II

Joana Angélica Avena de Oliveira e Souza[1*], José Carlos Saraiva Gonçalves[2], Elisangela da Costa Lima[3]

[1]Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Barão de Mesquita, 205, 20540-001, Rio de Janeiro, Brasil

[2]Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Av. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 21941-590, Rio de Janeiro, Brasil

[3]Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Av. Carlos Chagas Filho, 373, 21941-902, Rio de Janeiro, Brasil

**Autor para correspondência: joanaangelica.souza@gmail.com*

RESUMO: Este trabalho consistiu em investigar a ocorrência de espécies vegetais constituintes de fitoterápicos dispensados em uma rede de farmácias de manipulação, que possam comprometer a efetividade ou toxicidade dos medicamentos utilizados no tratamento do Diabetes mellitus tipo II, por meio de interações farmacocinéticas. Os dados sobre fitoterápicos prescritos e IFAV (insumo farmacêutico ativo vegetal) foram colhidos, com consentimento, nos registros de receituários aviados em nove unidades de uma rede de farmácias de manipulação do Estado do Rio de Janeiro, Brasil, sendo da cidade do Rio de Janeiro (8) e Petrópolis (1). Dos 20142 registros de saída, 5224 eram fitoterápicos solicitados por quatrocentos e trinta prescritores médicos, correspondentes a IFAV obtidos de noventa e três espécies vegetais. Foi determinada a frequência das espécies e suas indicações. Dentre as espécies de maior frequência, a maioria (84%) eram indicadas para perda de peso ou disfunções associadas à obesidade, como a ação hipolipêmica ou hipoglicemiante, e algumas para o aumento da massa muscular e ansiedade. As espécies de maior frequência de indicação foram: *Garcinia cambogia, Citrus aurantium, Camellia sinensis, Equisetum arvense, Gymnema sylvestre, Cordia ecalyculata, Centella asiatica, Tribulus terrestris, Plantago psyllium, Cynara cardunculus, Citrus sinensis, Cassia nomame, Ilex paraguariensis, Griffonia simplicifolia, Capsicum annuum, Zingiber officinale, Panax ginseng, Irvingia gabonensis e Passiflora incarnata*. Nas bases de dados PUBMED e SCIENCE DIRECT, foram realizadas as buscas sobre interações farmacocinéticas envolvendo as espécies mais indicadas e os sistemas de biotransformação CYP (2C8, 2C9, 3A4, 2C19) e de biotransporte P-gp, BCRP e OCT, porém só foram recuperados trabalhos a respeito de 53% das espécies prescritas, sendo sua maioria ensaios in vitro. Em conclusão, a revisão da literatura sugere cautela na utilização de *Camellia sinensis, Centella asiatica, Gymnema sylvestre e Panax ginseng* associadas a sulfonilureias e glinidas e *Equisetum arvense* concomitantemente à pioglitazona devido à possibilidade de potencialização dos efeitos adversos causados pela diminuição da metabolização desses antidiabéticos. Pouco ainda é estudado a respeito dos riscos no uso dessas espécies em concomitância aos antidiabéticos orais e, sendo a Fitoterapia uma Prática Integrativa, os prescritores devem estar cientes dos riscos envolvidos na utilização concomitante de antidiabéticos com fitoterápicos relacionados às espécies acima citadas e, na ocasião de sua utilização, tomar medidas preventivas no sentido de detectar eventuais falhas terapêuticas ou eventos adversos. Caso esses ocorram, devem ser notificados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Palavras-chave: Diabetes, Interações planta-medicamento

ABSTRACT: Phytotherapy as an integrative and complementary practice: investigation of the risk of herb-drug interactions with Diabetes mellitus type II treatment. This study aimed to investigate the occurrence of plants, used in herbal medicines dispensed in a manipulation pharmacie´s network, that could compromise the effectiveness or toxicity of antidiabetics through

Recebido para publicação em 07/07/2017
Aceito para publicação em 22/02/2022
Data de publicação em 02/03/2022
ISSN 1983-084X

© 2020 **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**/Brazilian Journal of Medicinal Plants.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license
(http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

pharmacokinetic interactions. The prescribed herbal medicine´s data as well vegetal active pharmaceutical ingredient´s data were collected, with consent, in dispensed prescription´s records in nine units of a manipulation pharmacie´s network in the State of Rio de Janeiro, Brazil, in the city of Rio de Janeiro (8) and Petrópolis (1). Five thousand two hundred and twenty - four records of phytotherapeutics, corresponding to IFAV obtained from ninety-three plant species, were found. The frequency of vegetal species and their therapeutical uses was determined. Among the most frequent species, the major therapeutic indication was weight-loss or obesity-related dysfunctions, such as hypolipemic or hypoglycaemic actions. The highest frequency species was: *Garcinia cambogia, Citrus aurantium, Camellia sinensis, Equisetum arvense, Gymnema sylvestre, Cordia ecalyculata, Centella asiatica, Tribulus terrestris, Plantago psyllium, Cynara cardunculus, Citrus sinensis, Cassia nomame, Ilex paraguariensis, Griffonia simplicifolia, Capsicum annuum, Zingiber officinale, Panax ginseng, Irvingia gabonensis e Passiflora incarnata.* Searches were performed in SCIENCE DIRECT and PUBMED databases about pharmacokinetic interactions involving the most dispensed species as well CYP(2C8, 2C9, 3A4, 2C19) and P-gp, BCRP e OCT. Only 53% of the prescribed species were studied in this subject, most of them using *in vitro* models. In conclusion, the literature review suggests caution in the use of *Camellia sinensis, Centella asiatica, Gymnema sylvestre* and *Panax ginseng* associated with sulfonylureas and glinides and *Equisetum arvense* concomitantly with pioglitazone due to the possibility of potentiation of the adverse effects caused by metabolism´s decrease of these antidiabetics. Little has been studied about the risks in the use of these species in conjunction with oral antidiabetic drugs and, as Phytotherapy is an Integrative Practice, prescribers must be aware of the risks involved in the concomitant use of antidiabetics with herbal medicines related to the species mentioned above and, at the time of its use, take preventive measures to detect possible therapeutic failures or adverse events. If these occur, the notification to the National Health Surveillance Agency (ANVISA) must be done as well.
Keywords: Diabetes, Plant-Drug interactions

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2002, após um trabalho envolvendo profissionais da Medicina Tradicional (MT) em debates e consultas sobre práticas da MT no âmbito dos seus estados membros, elaborou uma estratégia de atenção à saúde contemplando o uso dessas práticas, formalizada no documento “Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005” (OMS 2002). A terminologia MT contempla práticas da Medicina Tradicional Chinesa, da Ayurveda Indiana e Indígena que podem incluir ou não o uso de medicamentos naturais, dentre eles as plantas medicinais. Em países onde predomina a medicina alopática, a MT é denominada de medicina complementar, medicina alternativa ou integrativa.

No Brasil, as Práticas Integrativas e Complementares (PICs) na atenção à saúde humana se consolidaram como proposta depois de sucessivas ações de organizações sociais de profissionais da saúde, dos Ministérios da Saúde (MS) e da Ciência e Tecnologia (MCT) que induziram a criação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), aprovada pelo Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006 (Brasil, MS, SCTIE, Departamento de Assistência Farmacêutica 2016). Essa política, mais do que apontar o uso de produtos à base de plantas medicinais no Sistema Único de Saúde (SUS), estabelece diretrizes que envolveram ações nos vários setores associados aos temas Plantas Medicinais e Fitoterápicos, desde a cadeia produtiva à oferta e garantia do acesso a produtos com eficácia e segurança. A inserção da Fitoterapia como PICs no Sistema Único de Saúde foi formalizada através da Portaria N° 971 de 03 de maio de 2006.

Dentre os vários impactos da PNPMF destacamos o aumento do número de profissionais de saúde com habilitação e especialização na área, maior número de usuários, pesquisadores e população em geral mobilizados para o uso correto dos produtos à base de plantas medicinais (Antonio et al. 2014). Além de médicos e odontólogos, nutricionistas e farmacêuticos têm regulamentado, por meio de resoluções dos seus respectivos conselhos de classe, a prescrição de fitoterápicos (Brasil, MS, ANVISA 2014; CFF 2013; CFN 2013; CFN 2015). Sendo o farmacêutico envolvido diretamente na produção desses medicamentos na Farmácia Magistral e fonte de informações tanto para prescritores quanto pacientes, e em face da Lei n◦ 13.021/2014, é obrigatório que esse profissional esteja preparado a fornecer orientações em relação ao custo-benefício do uso de fitoterápicos como PIC, considerando a possibilidade de concomitância com outras farmacoterapias, principalmente no que diz respeito à pacientes com doenças crônicas, como o Diabetes mellitus tipo II. Essa ação vai ao encontro

das diretrizes estabelecidas pela OMS (OMS 2002), as quais se referem ao uso racional, seguro e eficaz desses produtos.

Alterações na biodisponibilidade dos antidiabéticos orais podem intensificar as propriedades hipoglicemiantes, por uma ação sinérgica do extrato ou por intensificação dos efeitos adversos (Rehman et al. 2014). Tais alterações têm origem na inibição ou ativação dos sistemas enzimáticos envolvidos nas etapas de absorção, biotransformação, biodistribuição ou excreção dos fármacos, por ações de fitoquímicos constituintes das espécies vegetais do fitoterápico (Tarirai et al. 2010).

Uma abrangente revisão de literatura realizada por May e Schindler (2016) apontou as sulfonilureias, glinidas, glitazonas e a biguanida como as mais envolvidas em interações clinicamente significantes. Dessas classes, os seguintes fármacos são opções de tratamento pela Sociedade Brasileira de Diabetes, em uso no Brasil: metformina (biguanida), glibenclamida, glimepirida, gliclazida, glipizida (sulfonilureias), nateglinida e repaglinida (glinidas) e pioglitazona (tiazolidinediona) (Milech et al. 2016). Além disso, as sulfonilureias, as glinidas e a Metformina são considerados como de alta vigilância pelo Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP), por possuir alto risco de causar dano permanente ao paciente quando utilizados incorretamente (ISMP 2015).

Estudos com sulfonilureias em hepatócitos humanos e em animais evidenciam que fármacos desta classe são substratos de enzimas da Fase I da biotransformação de xenobióticos, principalmente do sistema citocromo P450, mais especificamente pelas isoformas 2C9, 2C19 e 3A4. Em humanos, o polimorfismo do 2C9 tem maior influência na biodisponibilidade da glipizida, glimepirida e gliclazida (Elliot et al. 2007; Tan et al. 2010). Apesar da participação destas isoformas (2C9 e 2C19) na biotransformação da glibenclamida, estudos *in vitro* mais recentes demonstraram que a participação da isoforma CYP3A4 é predominante (Zhou et al. 2010). A glibenclamida é considerada um fármaco de perfil farmacocinético complicado, possuindo alto risco de hipoglicemia severa segundo Holstein e Beil (2009). Com relação à gliclazida, as principais enzimas envolvidas em sua metabolização são CYP2C9 E 2C19, e fatores que influenciem CYP2C9 podem ser a principal fonte da variabilidade na cinética desse fármaco (Elliot et al. 2007).

Em relação às glinidas, estudos de biodisponibilidade da nateglinida realizados em humanos demonstram que, apesar deste fármaco ser substrato das isoformas 2C9 e 3A4, observa-se que a genética dos indivíduos em relação à expressão genética das formas alelas do 2C9 tem maior influência na biodisponibilidade do fármaco (Kirchheiner et al. 2004). Estudos semelhantes, realizados com a repaglinida, demonstraram que a isoforma da CYP3A4 tem maior influência do que a 2C8 sobre a biodisponibilidade, apesar de o fármaco ser substrato dessas duas isoformas (Ruzilawati e Gan 2010; Bidstrup et al. 2003).

A pioglitazona, representante da classe das tiazolidinedionas, é substrato das isoformas 2C8 e 2C9 (Muschler et al. 2009), mas é principalmente metabolizado por 2C8 (Jaakkola et al. 2006).

A glicoproteína P (P-gp) está abundantemente presente na membrana apical dos enterócitos (The International Transporter Consortium et al. 2010), sendo uma bomba de efluxo de xenobióticos e agindo como barreira a sua absorção intestinal. A glibenclamida é seu substrato, assim como do transportador BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), também presente na membrana apical dos intestinos delgado e grosso, porém diferentemente da P-gp, sua expressão não é alterada ao longo do intestino. A inibição desses transportadores pode aumentar a biodisponibilidade dos fármacos que são seus substratos. A glibenclamida também é substrato do transportador OATP2B1 (Polipeptídeo Transportador de Ânions Orgânicos), presente na membrana apical dos enterócitos do intestino delgado, porém a sua importância clínica na absorção da glibenclamida ainda não é clara (Estudante et al. 2013).

A metformina, da classe das biguanidas, após absorção, não é biotransformada, sendo excretada principalmente pela via urinária. Devido ao seu sítio de ação, a proteína kinase ativada por AMP (AMPK) intracelular nos hepatócitos, e à sua alta hidrossolubilidade e fraca capacidade de permear a membrana passivamente, este fármaco depende de OCT1 (Organic Cation Transporter) – responsável pelo influxo de compostos básicos nos hepatócitos - para desempenhar seu papel terapêutico. A alteração na ação desejada da metformina já foi demonstrada em estudos em animais e humanos por aumento ou diminuição da expressão de OCT1 nos hepatócitos, além da observação que variações genéticas poderiam ser determinantes na variabilidade interindividual da biodisponibilidade da metformina (The International Transporter Consortium et al. 2010; Wagner et al. 2016). Sendo assim, a ação de OCT1 é um fator muito importante da farmacodinâmica da metformina.

Da mesma família de transportadores, o OCT2, predominantemente expresso na membrana basolateral das células renais do túbulo proximal, trabalha em conjunto com os transportadores de efluxo MATES (Multidrug and Toxin Extrusion), localizados na membrana apical destas mesmas

células, sendo responsáveis por eliminar por secreção ativa renal a metformina. Da mesma forma, modificações na sua atividade podem modificar os níveis sistêmicos de fármacos, substratos desses transportadores, eliminados pelos rins. (Wagner et al. 2016).

Considerando que: 1) alterações na farmacocinética de sulfonilureias e glinidas podem levar a hipoglicemia; 2) alterações na farmacocinética das glitazonas podem levar a potencialização dos seus efeitos adversos como retenção de sal e fluidos; 3) e a inibição no transporte de metformina diminui sua ação terapêutica; 4) que um IFAV trata- se de um complexo fitoquímico constituído de vários componentes da espécie vegetal medicinal (An e Morris 2010); 5) que esses componentes são substratos, inibidores e indutores desses sistemas de transporte e metabolização em enterócitos e hepatócitos (Venkataramanan et al. 2006), o objetivo desse estudo foi investigar, por meio da revisão da literatura, a ação das plantas medicinais (ou seus fitocomplexos) mais empregados na produção dos IFAV de farmácias de manipulação do Rio de Janeiro, nas principais isoformas de CYP e transportadores transmembrana envolvidos na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida, nateglinida, repaglinida, pioglitazona e metformina utilizados no tratamento do diabetes.

MÉTODO

Os dados foram colhidos nos registros informatizados do aviamento de prescrições nas unidades da rede OfficiLab Farmácia de Manipulação Ltda, sendo oito no município do Rio de Janeiro: Bangu, Barra da Tijuca, Botafogo, Centro (duas), Copacabana, Polo e Tijuca, e uma unidade em Petrópolis, durante o ano de 2015. Dos registros foram identificados os insumos de origem vegetal (IFAV´s) empregados na fabricação dos fitoterápicos, conforme a definição da ANVISA (Brasil, MS, ANVISA 2014). Os IFAV´s foram relacionados às espécies vegetais que lhes deram origem, através de (i) materiais informativos e publicitários para a classe médica disponibilizados pelas farmácias de manipulação, (ii) materiais com conteúdo técnico-científico disponibilizados pelos fornecedores, produtores e importadoras que disponibilizam esses insumos para as farmácias magistrais e (iii) sítios eletrônicos de diversas farmácias de manipulação. A nomenclatura botânica completa e as famílias botânicas foram obtidas através da busca na base de dados do “The Plant List”, em junho de 2016 (The Plant List 2013). Foi também determinada a frequência com que as espécies foram encontradas no total de insumos (fitoterápicos prescritos). Os dados analisados foram referentes às dispensas no período de julho de 2014 a novembro de 2014.

A revisão da literatura foi concentrada nas dezenove espécies vegetais mais frequentes, que foram responsáveis por setenta por cento do total de dispensações. O foco da busca foram as possíveis interações farmacocinéticas envolvendo os sistemas de biotransformação e biotransporte de fármacos, particularmente de glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida, nateglinida, repaglinida, pioglitazona e metformina.

A busca foi realizada durante o mês de junho de 2016 na base de dados PUBMED, sem restrição de data, onde foram utilizados os seguintes termos: [Herb-Drug Interactions (terminologia MESH) e/ou Herb drug interaction ou herb drug interactions (cada termo separadamente) – busca em todos os campos] AND [Espécie=gênero+epíteto específico]- busca em título e resumo.

A busca também foi conduzida na base de dados SCIENCE DIRECT, utilizando os termos [herb drug interaction]- busca em todos os campos AND [Espécie= gênero +epíteto específico]- busca em título, resumo e palavras-chave; além de também pesquisados [Espécie = gênero +epíteto específico] – busca em título, resumo e palavras- chave AND [3A4], [2C8], [2C9], [2C19], [P GLYCOPROTEIN], [BCRP], [OCT] – busca em todos os campos.

A triagem inicial foi feita a partir dos títulos e/ou resumos dos trabalhos recuperados. Foram também aproveitados textos no tema envolvido referenciados nos trabalhos consultados ou sugeridos pelas bases de indexação.

Foram incluídos artigos cujo texto completo pôde ser recuperado, em inglês, português ou espanhol, originais ou de revisão, tratando-se de estudos *in vitro*, *in vivo* ou clínicos. Foram excluídos estudos que não tratassem das espécies estudadas; ou relacionados a elas em associação à outras espécies em formulações específicas. No caso dos estudos *in vitro*, foram excluídos aqueles que não envolvessem as enzimas e transportadores alvos deste trabalho. No caso dos estudos *in vivo* ou clínicos, foram excluídos os que não se referiam a interações envolvendo os antidiabéticos alvos deste trabalho. Também foram excluídos capítulos de livro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de análise, a partir de 20142 registros de saída de insumos variados na referida farmácia de manipulação foram identificados 5224 fitoterápicos (≈26% do total aviado), solicitados por quatrocentos e trinta prescritores e que corresponderam a IFAV apresentados nas formas farmacêuticas de extratos secos, extratos secos padronizados e tinturas, obtidos de noventa e três

espécies vegetais. Uma das formas farmacêuticas correspondeu a uma associação de IFAV derivados de duas espécies vegetais e um IFAV correspondeu a uma alga. O total de espécies vegetais pertence a sessenta famílias botânicas. As dezenove espécies predominantes, suas respectivas famílias botânicas e frequências de dispensação no total de meses da coleta de dados estão listadas na Tabela 1.

Das dezenove espécies investigadas, dezesseis (84%) (*Camellia sinensis; Capsicum annuum; Chamaecrista nomame; Citrus x Aurantium; Citrus sinensis; Cordia ecalyculata, Cynara cardunculus, Equisetum arvense, Garcinia gummi-gutta*, *Griffonia simplicifolia, Gymnema*

TABELA 1: Espécies vegetais mais consumidas, suas famílias e frequências observadas em um levantamento em uma rede de farmácias de manipulação no Rio de Janeiro, RJ.

Nome popular / F.Farm.	Espécie	Família	Freq.	%
Garcinia / E.S.P a 50% de ác.hidroxicítrico	*Garcinia cambogia* (Gaertn.) Desr. (sinonímia de) *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb.	Clusiaceae	651	12,5
Laranja amarga / E.S.P a 6% de sinefrina	*Citrus × aurantium* L.	Rutaceae	392	7,5
Chá verde, chá branco, chá vermelho / E.S	*Camellia sinensis* (L.) Kuntze	Theaceae	358	6,9
Cavalinha / E.S.	*Equisetum arvense* L.	Equisetaceae	275	5,3
Gymnema silvestre / E.S.P a 75% de ác. Gymnêmico	*Gymnema sylvestre* (Retz.) R.Br. ex Sm.	Apocynaceae	212	4,1
Porangaba / Pó	*Cordia ecalyculata* Vell.	Boraginaceae	188	3,6
Centella asiática / E.S. e pó	*Centella asiatica* (L.) Urb.	Apiaceae	166	3,2
Tribulus terrestris / E.S. a 40% de saponinas brutas	*Tribulus terrestris* L.	Zygophyllaceae	159	3,0
Psyllium / ND	*Plantago ovata* Forssk.	Plantaginaceae	146	2,8
Alcachofra / E.S. a 0,5% de ácido clorogênico	*Cynara cardunculus* L.	Compositae	141	2,7
Laranja valencia / E.S.	*Citrus sinensis* (L.) Osbeck	Rutaceae	135	2,6
Cassialamina / E.S.P. a 8% de cassiolamina	*Cassia nomame* (sinonímia de) *Chamaecrista nomame* (Sieber) H.Ohashi	Leguminosae	132	2,5
Erva mate / ND	*Ilex paraguariensis* A.St.-Hil.	Aquifoliaceae	131	2,5
Griffonia simplicifolia / ND	*Griffonia simplicifolia* (DC.) Baill.	Leguminosae	109	2,1
Capsiate / E.S. a 40% de capsinóides	*Capsicum Annuum* L.	Solanaceae	104	2,0
Gengibre / E.S. a 5% de gengirol	*Zingiber officinale* Roscoe	Zingiberaceae	97	1,9
Ginseng / ND	*Panax ginseng* C.A.Mey	Araliaceae	94	1,8
Manga africana / ND	*Irvingia gabonensis* (Aubry-Lecomte ex O'Rorke) Baill.	Irvingiaceae	87	1,7
Passiflora / E.S.	*Passiflora incarnata* (sinonímia de) *Passiflora edulis* Sims	Passifloraceae	82	1,6
-	Outras espécies	-	1565	30,0
Total dispensado	-	-	5224	100

Legenda: ác.: ácido; E.S.: Extrato seco; E.S.P: Extrato seco padronizado; F.Farm.: Forma farmacêutica e ND: Não determinado.

sylvestre, Ilex paraguariensis, Irvingia gabonensis, Panax ginseng, Plantago ovata, Zingiber officinale) estão presentes em fitoterápicos relacionados ao tratamento da obesidade e disfunções associadas (depressão, síndrome metabólica, hiperglicemia, hipercolesterolemia). *Camellia sinensis, Garcinia gummi-gutta, Panax ginseng, Ilex paraguariensis* e *Gymnema sylvestre* possuem atividade hipoglicemiante intrínseca, apresentando possibilidade de interação com antidiabéticos e potencialização dos seus efeitos, independente de alterações farmacocinéticas (Baskaran et al. 1990; Grover et al. 2002; Ngondi et al. 2005; Knox e Gaster 2007; Arbo et al. 2008; Hasani-Ranjbar et al. 2009; Cicero et al. 2010; Yun 2010; Karim et al. 2011; Stohs et al. 2012; Sudathip et al. 2011; Yang e Pan 2012; Zadoyan e Fuhr 2012; Carneiro et al. 2014; Cercato et al. 2015; Eckerson 2015; Kouzi et al. 2015; Ríos et al. 2015; Semwal et al. 2015; Van Wyk 2015). Essa observação coincide com os resultados de Vieira et al. (2010), na qual em um levantamento realizado em duas farmácias magistrais em Dourados – MS, foi verificado que a maior parte das plantas medicinais utilizadas como matérias-primas para fitoterápicos também tinham a indicação de auxílio na perda de peso. Outro fato que concorda com esses achados é que no Brasil, de acordo com a pesquisa Vigitel 2014 (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), 52,5% dos brasileiros estão acima do peso ideal e destes, 17,9 % estão obesos (Brasil MS 2015).

Em muitos casos, a obesidade pode estar associada também à resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão, caracterizando o quadro de síndrome metabólica, que por sua vez pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares (Milech et al. 2016). Outros fitoterápicos ou constituintes de espécies vegetais que apareceram neste levantamento como *Psyllium*, *Momordica charantia*, as catequinas do chá verde (*Camellia sinensis*) e a banaba (*Lagerstroemia speciosa*), são citados em uma revisão realizada recentemente a respeito de fitoquímicos que tenham demonstrado impacto em um ou mais componentes envolvidos na síndrome metabólica em estudos clínicos (Cicero e Colletti 2016).

Os fitoterápicos têm se mostrado ótimas alternativas para o tratamento de doenças complexas e multifatoriais devido à característica de possuírem múltiplos componentes ativos, que agem aditiva ou sinergicamente (Yang et al. 2014). Porém, não podem ser descartados os riscos do uso concomitante com medicamentos crônicos.

Um estudo conduzido por Sood e colaboradores (2008) verificou que os antidiabéticos estão entre as quatro classes de medicamentos mais comuns com potencial de interação com fitoterápicos, o que reforça a importância desse trabalho em discutir aspectos relacionados ao risco de interações das espécies mais comercializadas e medicamentos utilizados no tratamento do diabetes mellitus tipo II. Apesar da ausência de informações dos pacientes, observando o perfil das espécies que foi encontrado é bem possível que esses estejam realizando algum tratamento para diabetes concomitantemente. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, realizada pelo Ministério da Saúde e IBGE, a diabetes acomete nove milhões de brasileiros (6,2% da população adulta), tendo a sua maior prevalência na faixa etária de 65-79 anos (19,9%) (Brasil Governo Federal 2015). E os idosos são mais vulneráveis, geralmente, à ocorrência de interações devido às alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento (Cusack 2004; Almazroo et al. 2017).

Na revisão da literatura realizada, a respeito de interações farmacocinéticas envolvendo sistemas de biotransformação CYP (2C8, 2C9, 2C19 e 3A4) e de biotransporte (P-gp, BCRP e OCT), foram encontrados trabalhos relacionados a sua investigação para apenas dez das dezenove espécies mais dispensadas (53%), tendo sido a maioria evidências *in vitro* (dez de vinte estudos – 50%). Ou seja, a utilização dessas espécies ainda carece de informações a respeito da sua segurança. Uma breve descrição desses ensaios, principais resultados e referências consultadas encontram-se apresentadas no Quadro I.

Os estudos *in vitro* são a primeira etapa necessária a dar suporte à realização de estudos clínicos (Walsky 2004), porém há limitações na consideração dos seus resultados. Os modelos *in vitro* utilizados só são capazes de avaliar inibição aguda (e não indução) e não avaliam o papel dos biotransportadores do substrato analisado ou dos metabólitos formados na reação (Venkataramanan et al. 2006).

Em nove dos dez estudos analisados, foi observada a modulação da CYP ou dos transportadores pelos extratos ou ativos individuais testados. Porém, a ocorrência da interação espécie vegetal-medicamento depende de diversos fatores, como dose utilizada e duração da utilização, características inerentes do paciente (como polimorfismo genético e status de saúde) e cinética dos ativos constituintes da planta envolvidos na interação (Brantley et al. 2014). Ou seja, a ocorrência da interação *in vitro* pode não refletir sua ocorrência *in vivo*. Apenas um dos estudos *in vitro* teve a preocupação em avaliar também o efluxo pela P-gp do extrato e ativos da espécie vegetal testada (Mukkavilli et al. 2014), já que isto poderia afetar a biodisponibilidade de seus ativos, impactando na

QUADRO I: Resumo dos ensaios *in vitro* recuperados.

Ref.	Modelo do estudo	Const. envolvido	Mec. aval.	Princ. Resultados
Camellia sinensis (CS)				
(Knop et al. 2015)	Células HEK293 para OCT-1 e 2 e células Caco-2 pra P-gp	Chá verde; EGCG	OCT, P-gp	OCT1↓; OCT2↓; P-gp↓
Capsicum annuum (CAN)				
(Pandit et al. 2012)	*Vivid*® CYP450 *screening kit*	Extrato de *Capsicum annuum*; capsaicina	CYP3A4; CYP2C9	CYP2C9↓; CYP3A4↓
Centella asiatica (CAS)				
(Sevior et al. 2010)	Ensaio "*N-in-one*" para 9 CYPs – em MHH	Extrato aquoso e metanólico da cápsula/tablete de CAS (Gotu kola)	CYP 2C8, YP2C9, CYP2C19, CYP3A4	CYP2C19↓; YP2C9↓; CYP3A4↓ ou (-)
(Pan et al. 2010)	Células de *E. coli* expressando CYPs hum. recombinantes	Extrato aquoso, metanólico, diclorometano, em hexano de CAS; Asiaticosídeo; Ácido asiático; Ácido madecássico	CYP2C9, CYP3A4	CYP2C9↓; CYP3A4(-)
(Pan et al. 2011)	Células de *E. coli* expressando CYP hum. recombinante	Extrato aquoso, metanólico, diclorometano, em hexano de CAS; Asiaticosídeo; Ácido asiático; Ácido madecássico	CYP2C19	CYP2C19↓
(Savai et al. 2015)	MHH	Extrato aquoso, etanólico, metanólico e hidrometanólico	CYP3A4	CYP3A4↓
Equisetum arvense (EA)				
(Langhammer e Nilsen 2014)	Baculovírus expressando CYP recombinante	Cápsulas de cavalinha	CYP3A4	CYP3A4(-)
(Sevior et al. 2010)	Ver CAS	Extrato aquoso e metanólico da cápsula/tablete de EA (*Horsetail*)	CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	CYP2C8↓; CYP2C19↓
Gymnema sylvestre (GS)				
(Tamaki et al. 2010)	Vesículas de membrana expressando BCRP	Extrato de GS	BCRP	BCRP↓
Panax ginseng (PG)				
(Etheridge et al. 2007)	MHH, Ensaio com P- gp recombinante expressa em sistema baculovírus	Extrato de PG; ginsenosídeo F1 e Rh1	CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, P-gp	CYP2C8(-); CYP2C9(-); CYP2C19(-); CYP3A4↓ (F1 e Rh1 – só ativ. midazolam-1-hidroxilase)

QUADRO I: Continuação

Ref.	Modelo do estudo	Const. envolvido	Mec. aval.	Princ. Resultados
Passiflora incarnata (PI)				
(Tamaki et al. 2010)	Ver *Gymnema sylvestre*	Extrato de PI	BCRP	BCRP↓
Zingiber officinale (ZO)				
(Langhmmer e Nilsen 2014)	Ver *Equisetum arvense*	Cápsulas de gengibre	CYP3A4	CYP3A4 hep.(-); CYP3A4 intestinal↓ ?
(Pandit et al. 2012)	Ver *Capsicum annuum*	Extrato de ZO; 6-gingerol	CYP3A4; CYP2C9	CYP3A4(-); CYP2C9(-);
(Mukkavilli et al. 2014)	MHH	Extrato de ZO; 6-gingerol; 8- gingerol; 10-gingerol; 6-shogaol	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, CYP2C8	CYP 3A4(-); CYP2C9(-)

Legenda: Ref.=referência; Const.: constituinte; mec. aval.: mecanismo avaliado; Princ.: Principais; hum.: humana; ↓=inibe; (-)=não altera; ativ.: atividade; EGCG: Epigalocatequina galato; HEK: Linhagem de células humanas embrionárias de rim; hep.: hepática; int.: intestinal; MHH: Microsssomos hepáticos humanos

possibilidade da ocorrência da interação.

Além disso, a ocorrência da interação pode ser atribuída a um ou mais constituintes da espécie vegetal (Brantley et al. 2014). Essa afirmação foi confirmada nos estudos *in vitro* analisados, que mencionaram que o extrato possui maior potencial de inibição que o ativo individual (Pan et al. 2010, 2011; Pandit et al. 2012; Knop et al. 2015; Savai et al. 2015).

Para aumentar a acurácia da investigação da interação, é necessária também a realização de estudos em modelos animais e ensaios clínicos em humanos e a utilização da combinação dos métodos (Chen et al. 2012). Foi recuperado um estudo em modelo animal (5%) (Kamble et al. 2016). Entretanto, há dificuldade de extrapolação dos resultados encontrados em outras espécies para a espécie humana (Tarirai et al. 2010). Quanto aos estudos clínicos, cinco foram encontrados e uma breve descrição, principais resultados e referências consultadas encontram-se apresentadas no Quadro II.

Algumas limitações foram observadas nos estudos clínicos: pequeno número de voluntários e, em um dos casos, em que não foi feita uma análise fitoquímica do produto de ginseng utilizado para confirmação do percentual de ginsenosídeos (Malati et al. 2012). A falta desta análise é uma limitação na consideração dos seus resultados, pois a variabilidade da composição do fitoterápico dificulta a avaliação de interações farmacocinéticas com medicamentos e na comparação entre diferentes estudos (Brantley et al. 2014). Além disso, somente um realizou a genotipagem (Kim et al. 2016), garantindo assim que nenhum dos voluntários possuía alteração em seu metabolismo que pudesse comprometer os resultados encontrados.

Foram também recuperadas amplas revisões abrangendo as espécies em estudo (juntamente com outras espécies) e encontram-se resumidos no Quadro III.

As conclusões da investigação das possibilidades de interação baseadas nos resultados dos estudos recuperados estão discriminadas a seguir, por espécie.

***Camellia sinensis* (CS)**

Dentre as inibições observadas no estudo *in vitro*, os pesquisadores consideraram de maior relevância a inibição da P-gp intestinal, cuja interação poderia aumentar a biodisponibilidade dos seus substratos (como a glibenclamida). A alteração da secreção renal de fármacos via OCT2 foi considerada improvável, e sendo assim, afasta- se a hipótese de interação com a metformina. Além disso, o chá verde demonstrou maior potência inibitória que a epigalocatequina galato (Knop et al. 2015).

O estudo clínico de (Donovan et al. 2004) não encontrou modificação que possa ser clinicamente significante no metabolismo do alprazolam após a suplementação com CS, porém, a revisão de Zadoyan e Fuhr (2012), inclui esse estudo e mais um estudo em humanos, com 42 pacientes, que verificou um possível pequena diminuição da atividade de CYP3A4. A diferença nos resultados dos dois estudos clínicos é atribuída ao menor número de voluntários no estudo de Donovan e colaboradores (2004), que pode não ter sido

QUADRO II: Resumo dos ensaios clínicos recuperados.

Ref.	Descrição	Em avaliação	Pos. mec. env.	Resultado
Camellia sinensis (CS)				
(Donovan et al. 2004)	N=11; Adm. por 14 dias, via oral Indivíduos saudáveis	CVD (30 mg) e 2 mg de alprazolam	CYP3A4	Sem efeito
Gymnema sylvestre (GS)				
(Baskaran et al. 1990)	N=22, diabéticos tipo II, em uso de glibenclamida (n=19) e tolbutamida (n=3), seguimento = 12 meses	Extrato etanólico de folhas de GS (400 mg/dia)	Não especificado	Melhora na farmacodinâmica do hipoglicemiante
Panax ginseng (PG)				
(Kim et al. 2016)	N= 14; Aberto, *crossover*; substratos padrão losartan (2C9), omeprazol (2C19), midazolam (3A4), fexofenadina (P-gp). Indivíduos saudáveis	Ginseng vermelho , adm. por 14 dias, via oral	CYP3A4; CYP2C9; CYP2C19 e P-gp	CYP2C9↓; CYP3A4↓; CYP2C19(-); P-gp(-)
(Malati et al. 2012)	N= 12; Aberto e sequência única, substratos midazolam (3A4) e fexofenadina (P-gp). Indivíduos saudáveis	PG 500 mg, 2 x ao dia, 28 dias, por via oral	CYP 3A e P-gp	AUC↓; $C_{máx}$↓; $T_{1/2}$↓; CYP3A↑
(Gurley et al. 2005)	N=20, idade média=67 anos; *Aberto*, randomizado para a suplementação, avaliação dos níveis de expressão de CYP3A4 (*single time point phenotypic ratios*)	PG 500 mg, 3 x ao dia, 28 dias, padronizado em 5% de ginsenosídeos	CYP 3A4	(-)CYP3A4

Legenda: Adm.: Administrado; Pos. mec. Env: Possível mecanismo envolvido; Ref.=referência; ↓=inibe;↑=induz; (-)=não altera; ASC: área sob a curva; CVD: Chá verde descafeinado; $C_{máx}$: Concentração máxima; N: Número de voluntários, $T_{1/2}$: Tempo de meia-vida.

sensível à ocorrência da pequena variação da ASC. Entretanto, os autores concluem que o chá verde não parecia afetar a biodisponibilidade de fármacos metabolizados por CYP3A4.

Na revisão de revisões sistemáticas de (Posadzki et al. 2013), CS é mencionada como uma das espécies a qual possui potencial de interação com medicamentos. Porém, os autores indicam que, devido a qualidade metodológica inadequada das revisões, seus resultados devem ser considerados com cautela e a decisão terapêutica a partir desses é dificultada.

A revisão de Yang e Pan (2012), observando resultados de estudos *in vitro*, em animais e clínicos, ressaltam que os dados em humanos são limitados e por fim concluem que a ocorrência da interação depende da dose, sendo menos possível de ocorrer com a utilização do chá e mais possível, com a de suplementos com altas doses de catequinas.

Sendo assim, não foram vistas evidências suficientes que contraindiquem o uso concomitante de CS e os antidiabéticos estudados. Porém é recomendada cautela na utilização de fitoterápicos que contenham altas doses de catequinas. A maior precaução deve ser com as sulfonilureias (principalmente glibenclamida) e glinidas, devido aos seus metabolismos serem dependentes de CYP2C9 e CYP3A4 e devido ao efeito adverso possível, a hipoglicemia.

Capsicum annuum (CAN)

Apesar de terem sido verificadas inibições de CYP2C9 e CYP3A4 por CAN, *in vitro* (Pandit et al. 2012), os autores consideraram o potencial de sua ocorrência, *in vivo*, remota. Sendo assim, não houve evidências que contraindiquem a utilização concomitante de CAN e antidiabéticos.

Centella asiatica (CAS)

O estudo *in vitro* de Sevior e colaboradores (2010) observou inibição significante em CYP2C19 e CYP3A4 com o extrato metanólico de CAS,

QUADRO III: Resumo dos estudos de revisão.

Ref.	Esp. Menc.	Descrição	Mec. envolvido	Resultado
(Posadzki et al. 2013)	*Camellia sinensis, Panax ginseng*	Revisão de revisões sistemáticas (várias espécies), com avaliação da sua qualidade	CYP450, P-gp	CS: Interação potencial; PG:potencial hipoglicemia
(Zadoyan e Fuhr 2012)	*Camellia sinensis, Panax ginseng*	Revisão de estudos clínicos em humanos, relacionados a IPM, com respeito às principais CYP450 metab. de fármacos	CYP2C9, CYP3A4	CS: sem efeito; PG: sem efeito
(Yang e Pan 2012)	*Camellia sinensis*	Revisão a respeito dos polifenóis dos diversos chás obtidos de CS e seus efeitos no metabolismo dos fármacos	CYP2C9, CYP3A4, BCRP, P-gp, ligação direta ao fármaco	Interação dose-dependente, menos provável no chá, mais provável no fitoterápico
(Rossato et al. 2011)	*Citrus aurantium, Citrus sinensis*	Revisão a respeito da sinefrina, presente em várias espécies de Citrus	CYP3A4	CYP3A4↓?

Legenda: Ref.=referência; Esp. Menc.: Espécie mencionada; mec.: Mecanismo ↓=inibe; IPM: interações planta-medicamento; metab.: metabolizadoras.

semelhante ao estudo *in vitro* (PAN et al. 2010), o qual observou a inibição pelos extratos etanólico e em diclorometano. Em ambos, o extrato aquoso não demonstrou inibição, e Sevior et al. (2010) concluem que o maior potencial de ocorrência de interações seria em CYP2C19, enquanto Pan et al. (2010) consideram o risco de interação com medicamentos biotransformados por essa via pequeno. Outro estudo *in vitro* de (Pan et al. 2010) também observou a inibição significante na atividade de CYP2C9 pelo extrato etanólico de CAS, em diclorometano, ácido asiático e madecássico, e inibição de CYP3A4 somente pelo ácido asiático.

O estudo *in vitro* de (Savai et al. 2015), por outro lado, observa a inibição de CYP3A4 pelo extrato metanólico de CAS, além dos constituintes canferol e quercetina. E nesse caso, a realização do estudo em microssomos hepáticos humanos pode ser considerado mais adequado ao estudo de interações, apesar de não tanto quanto o estudo em culturas de hepatócitos (Venkataramanan et al. 2006).

Sendo assim, não houve evidências que contraindiquem o uso concomitante de CAS e antidiabéticos, porém, entendendo que há evidências *in vitro* da ocorrência de inibição em CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19, principais vias de metabolização das SU e glinidas, e o principal efeito adverso desses medicamentos, a hipoglicemia, recomenda-se cautela na utilização concomitante de CAS e esses medicamentos.

***Citrus aurantium* (CAU) e *Citrus sinensis* (CS)**

Rossato et al. (2011), em sua revisão, atribuem à presença de 6,7-di-hidroxi- bergamotina e bergaptina, nessas espécies, o potencial de interação via inibição de CYP3A4. Porém, não foram vistas evidências claras, por meio dessa revisão da literatura, que contraindiquem o uso concomitante de CAU e CS e antidiabéticos.

***Equisetum arvense* (EA)**

Sevior et al. (2010), em seu estudo *in vitro*, consideraram que a inibição observada em CYP2C8 poderia ser clinicamente significante, em casos específicos. Por outro lado, Langhammer e Nilsen (2014) concluíram não haver probabilidade de ocorrência da inibição de CYP3A4 por EA. Sendo assim, não houve evidências suficientes que contraindiquem o uso concomitante de EA e antidiabéticos, porém, como a principal via de metabolização da pioglitazona é pela CYP2C8, havendo recomendações inclusive de redução na dose quando utilizada em concomitância com seus inibidores (May e Schindler 2016), recomenda-se cautela na utilização concomitante de pioglitazona e EA.

***Gymnema sylvestre* (GS)**

No estudo *in vitro* de (Tamaki et al. 2010), a observação da inibição do transporte de Metotrexato por BCRP ocorreu em concentração superior

à alcançada no intestino, com o consumo das quantidades recomendadas usualmente. Sendo assim, é apontada a necessidade de mais estudos para a estimativa da ocorrência dessa interação na clínica.

O único estudo em modelo animal recuperado, realizado em ratos diabéticos induzidos com estreptozotocina, de (Kamble et al. 2016), no qual foram realizados 28

dias de suplementação com GS, não foram observadas alterações farmacocinéticas significativas na glimepirida (GLM) utilizada em concomitância com GS. Porém, houve melhora nas atividades anti-hiperglicêmicas (aumento dos níveis de insulina e diminuição na HbA_{1c}) e anti-hiperlipidêmicas (diminuição de triglicerídeos e colesterol total), devido à interação farmacodinâmica. Os autores ressaltam também a possibilidade de ocorrência de hipoglicemia no uso crônico e a necessidade de realização de ensaios clínicos controlados, para avaliação dessa utilização.

No estudo clínico de (Baskaran et al. 1990), após várias semanas de uso de GS + glibenclamida ou tolbutamida, praticamente todos os pacientes desenvolveram sintomas de hipoglicemia e a dose dos fármacos foi reduzida ou interrompida. A glicose sanguínea, HbA_{1c} e proteínas plasmáticas glicosiladas estavam significativamente menores com a suplementação com GS. No grupo utilizando somente a terapia convencional (n=17), não houve diminuição nestes parâmetros e, em praticamente todos os casos nesse período, a necessidade do uso dos fármacos foi aumentada. Além disso, cinco dos vinte e dois pacientes estiveram aptos a manter somente o tratamento com GS e descontinuar o fármaco, mantendo seus níveis glicêmicos normais.

Considerando a ação intrínseca hipoglicemiante da GS, a qual poderia se somar ou agir em sinergismo com a ação dos antidiabéticos, recomenda-se cautela e avaliação da redução da dose de sulfonilureias e glinidas no caso do uso concomitante de antidiabéticos e GS.

***Passiflora incarnata* (PI)**

Da mesma forma que para o extrato de *Gymnema sylvestre*, no estudo *in vitro* de (Tamaki et al. 2010) foi observada a inibição do transporte de metotrexato em BCRP em concentrações do extrato de PI não alcançadas no intestino com o consumo usual. Sendo assim, não foram vistas evidências que contraindiquem o uso concomitante de antidiabéticos e PI.

***Panax ginseng* (PG)**

No estudo *in vitro* de (Etheridge et al. 2007), não foi observada nenhuma alteração nas isoformas de CYP450 testadas com o extrato de ginseng, e P-gp teve sua atividade de atpase aumentada. A inibição foi observada apenas com os metabólitos de ginsenosídeos, F_1 e Rh_1, em CYP3A4, a 10 µM, na atividade de midazolam 1 hidroxilase (CYP3A4). O estudo clínico de (Gurley et al. 2005), também não observou alteração significante da expressão de CYP3A4 com a suplementação crônica de PG, ao contrário do estudo clínico de (Malati et al. 2012), o qual observou reduções significantes na AUC (-44%), t1/2 (-29%) e Cmáx (-26%), além do aumento no clearance aparente oral (51%) do midazolam, e esses dados são consistentes com a indução de CYP3A nos enterócitos e hepatócitos. Os parâmetros relacionados a fexofenadina se mostraram inalterados.

Por outro lado, o estudo clínico de (Kim et al. 2016), realizado com o “Red ginseng”, uma forma de preparação que expressa tipos e concentrações diferentes dos metabólitos dos ginsenosídeos, observou alterações nos parâmetros farmacocinéticos condizentes com a inibição de CYP2C9 e CYP3A4. Porém, a magnitude da alteração fez com que os autores concluíssem que o efeito não seria clinicamente significante. O transporte de fexofenadina pela P-gp não foi modificado, porém esse resultado teve validade limitada, pois a fexofenadina também é substrato de outros transportadores, como OATP1B1, OATP1B3 e MRP2. As diferenças nos resultados de outros estudos clínicos foram atribuídas a diferenças na composição do ginseng e das etnias dos participantes.

Os resultados observados nesses estudos e as conclusões dos estudos de revisão de Zadoyan e Fuhr (2012) e Posadzky et al. (2013) indicam que possivelmente a variabilidade dos extratos de ginseng leva a apresentação de resultados contraditórios nos diversos ensaios e que, a ocorrência da interação possivelmente é mais relacionada à atividade hipoglicemiante do ginseng que devido a alterações farmacocinéticas dos fármacos utilizados em concomitância.

Sendo assim, considerando que essa ação hipoglicemiante pode manifestar-se, aditiva ou sinergicamente, de forma imprevisível com os antidiabéticos, recomendamos cautela na utilização concomitante, principalmente se essa utilização for contínua.

***Zingiber officinale* (ZO)**

Laghammer e Nilsen (2014), em seu estudo *in vitro*, concluíram que não há probabilidade de ocorrência da inibição de CYP3A4 hepática por ZO, porém há possibilidade de interação de ZO com a CYP3A4 intestinal. Similar a este resultado, foi verificado por (Pandit et al. 2012), a ausência de efeito do extrato de ZO e do 6-gingerol sobre

CYP3A4 e CYP2C9. No estudo *in vitro* de (Mukkavilli et al. 2014), apesar de ter sido observada a inibição de diversas isoformas da CYP, por constituintes de ZO, essas inibições ocorreram em concentrações não alcançadas pelos ativos, *in vivo*, demonstradas em um estudo anterior. Sendo assim, a modulação das CYPs por ZO *in vivo* foi considerada improvável.

Baseada nos resultados desses estudos, considera-se segura a administração de ZO concomitante aos antidiabéticos.

CONCLUSÃO

Portanto, baseados na revisão da literatura, sugerimos cautela na utilização de fitoterápicos com altas doses de catequinas de *Camellia sinensis* concomitante a glibenclamida e nateglinida; *Equisetum arvense* concomitante a pioglitazona; *Centella asiatica*, *Gymnema sylvestre* e *Panax ginseng* concomitante a sulfonilureias e glinidas, sobretudo quando houver a sua utilização crônica, em pacientes idosos ou em uso de polifarmácia. Além disso, no desenvolvimento desse trabalho observamos a patente necessidade de um maior investimento em estudos relacionados às espécies mais comercializadas, a fim de que haja informação disponível aos profissionais de saúde, a qual favoreça a utilização segura e baseada em evidências científicas de fitoterápicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho visa chamar a atenção de que há pouca evidência a respeito do uso seguro das espécies mais consumidas em uma rede de Farmácias de manipulação, em relação ao consumo concomitante aos antidiabéticos. Considerando a fitoterapia uma prática, grande parte das vezes, complementar aos tratamentos alopáticos, é necessário que os profissionais de saúde possam exercê-la com o mínimo de risco aos seus pacientes. Logo, não menos importante que a prescrição criteriosa pelo profissional de saúde habilitado para tal, na qual sejam avaliados riscos e benefícios, é o acompanhamento do paciente em uso do fitoterápico. E, no caso da ocorrência de alguma reação não esperada, o órgão regulador (ANVISA) deve ser notificado. A subnotificação de casos de reações adversas e interações medicamentosas associadas a esses medicamentos, conforme noticiado recentemente pelo Instituto Brasileiro para a Segurança do Paciente (IBSP 2016), prejudica o desenvolvimento da consciência dos riscos de quem consome e quem comercializa esses produtos.

As limitações dessa revisão foram: ter sido realizada somente em duas bases de indexação e, como a busca foi realizada com o binômio da espécie vegetal, a recuperação de trabalhos por ter sido prejudicada em casos que a esse binômio não foi mencionado no título, resumo ou palavras-chave.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R (2017) Drug metabolism in the liver. Clin Liver Dis 21(1):1-20. https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001

An G, Morris ME (2010) Herbal supplement-based interactions. In: Pang KS, Rodrigues AD, Peter RM. Enzyme- and Transporter-Based Drug-Drug Interactions: Progress and Future Challenges. New York: Springer, 555-583.

Antonio GD, Tesser CD, Moretti-Pires RO (2014) Phytotherapy in primary health care. Rev Saude Publica 48 (3):541–553. https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000600021

Arbo MD, Larentis ER, Linck VM, Aboy AL, Pimentel AL, Henriques AT, Dallegrave E, Garcia SC, Leal MB, Limberger RP (2008) Concentrations of *p*-synephrine in fruits and leaves of *Citrus* species (Rutaceae) and the acute toxicity testing of *Citrus aurantium* extract and *p*-synephrine. Food Chem Toxicol 46(8):2770–2775. https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.04.037

Baskaran K, Kizar Ahamath B, Radha Shanmugasundaram K, Shanmugasundaram ERB (1990) Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. J Ethnopharmacol 30(3):295–305. https://doi.org/10.1016/0378-8741(90)90108-6

Bidstrup TB, Bjornsdottir I, Sidelmann UG, Thomsen MS, Hansen KT (2003) CYP2C8 and CYP3A4 are the principal enzymes involved in the human *in vitro* biotransformation of the insulin secretagogue repaglinide. Br J Clin Pharmacol 56(3):305–314. https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2003.01862.x

Brantley SJ, Argikar AA, Lin YS, Nagar S, Paine MF (2014) Herb-drug interactions: Challenges and opportunities for improved predictions. Drug Metab Dispos 42(3):301-317. https://doi.org/10.1124/dmd.113.055236

Brasil Governo Federal (2015) Diabetes atinge 9 milhões de brasileiros. Disponível em http://www.brasil.gov.br/saude/2015/07/diabetes-atinge-9-milhoes-de-brasileiros. Acesso em: 24 set. 2016.

Brasil MS (2015) Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde. 154p.

Brasil, MS, ANVISA (2014) RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Brasília: ANVISA. 34p. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acessado em 24 de setembro de 2016.

Brasil MS, SCTIE, Departamento de Assistência Farmacêutica (2016) Política Nacional De Plantas Medicinais E Fitoterápicos - edição comemorativa 10 anos. 1.ed. Brasília: Ministério da Saúde. 190p.

Carneiro DM, Freire RC, Honório TCD, Zoghaib I, Cardoso FFSS, Tresvenzol LMF, De Paula JR, Sousa ALL, Jardim PCBV, Cunha LC (2014) Randomized, double-blind clinical trial to assess the acute diuretic effect of *Equisetum arvense* (field horsetail) in healthy volunteers. Evid Based Complement Alternat Med 2014:1-8. https://doi.org/10.1155/2014/760683

Cercato LM, White PAS, Nampo FK, Santos MRV, Camargo EA (2015) A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? J Ethnopharmacol 176:286-296. https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.038

CFF (2013) Resolução n° 586, de 29 de agosto de 2013. Disponível em: http://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolução586_13.pdf. Acesso em 20 de setembro de 2016.

CFN (2013) Resolução CFN n° 525, de 25 de junho de 2013. Disponível em http://www.cfn.org.br/eficiente/repositorio/legislacao/resolucoes/583.pdf. Acesso em 20 de setembro de 2016.

CFN (2015) Resolução CFN n° 556, de 11 de abril de 2015. Disponível em https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2015/06/Resol-CFN-556.pdf. Acessado em 20 de setembro de 2016.

Chen X-W, Sneed KB, Pan S-Y, Cao C, Kanwar JR, Chew H, Zhou S-F (2012) Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. Curr Drug Metab 13(5):640-651. https://doi.org/10.2174/1389200211209050640

Cicero AFG, Colletti A (2016) Role of phytochemicals in the management of the metabolic syndrome. Phytomedicine 23(11):1134–1144. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.11.009

Cusack BJ (2004) Pharmacokinetics in older persons. Am J Geriatr Pharmacother 2(4):274-302. https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2004.12.005

Donovan JL, Chavin KD, Devane CL, Taylor RM, Wang J-S, Ruan Y, Markowitz JS (2004) Green tea (*Camellia sinensis*) extract does not alter cytochrome P450 3A4 or 2D6 activity in healthy volunteers. Drug Metab Dispos 32(9):906-908. https://doi.org/10.1124/dmd.104.000083

Eckerson JM (2015) Weight Loss Nutritional Supplements. In: Greenwood M; Cooke MB; Ziegenfuss T; Kalman DS, Antonio J. Nutritional Supplements in Sports and Exercise. 2.ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2015. p.159–185. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-231-1

Elliot DJ, Suharjono, Lewis BC, Gillam EMJ, Birkett DJ, Gross AS, Miners JO (2007) Identification of the human cytochromes P450 catalyzing the rate-limiting pathways of gliclazide elimination. Br J Clin Pharmacol 64(4):450–457. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02943.x

Estudante M, Morais JG, Soveral G, Benet LZ (2013) Intestinal drug transporters: An overview. Adv Drug Deliv Rev 65(10):1340-1356. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.042

Etheridge AS, Black SR, Patel PR, So J, Mathews JM (2007) 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 73(8):731-741. https://doi.org/10.1055/s-2007-981550

Grover JK, Yadav S, Vats V (2002) Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. J Ethnopharmacol 81(1):81–100. https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00059-4

Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Keith D, Gentry WB, Cui Y, Ang CYW (2005) Clinical assessment of botanical supplementation on Cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St. John´s wort, Garlic oil, *Panax Ginseng*, and *Gingko biloba*. Drugs Aging 22(6):525–539. https://doi.org/10.2165/00002512-200522060-00006

Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Larijani B, Abdollahi M (2009) A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity. World J Gastroenterol 15(25):3073-3085 https://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.3073

Holstein A, Beil W (2009) Oral antidiabetic drug metabolism: pharmacogenomics and drug interactions. Expert Opin Drug Metab Toxicol 5(3):225-41. https://doi.org/10.1517/17425250902806424

IBSP (2016) Como relatar evento adverso ligado a fitoterápicos? Farmacêutica discute farmacovigilância. Disponível em http://segurancadopaciente.com.br/noticia/como-relatar-evento-adverso-ligado-a-fitoterapicos-farmaceutica-discute-farmacovigilancia/. Acesso em 19 de julho de 2016.

ISMP (2015) Medicamentos Potencialmente Perigosos de uso hospitalar e ambulatorial – Listas atualizadas 2015. Boletim ISMP-Brasil 4(3): 1-10. Disponível em https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/12/V4N3.pdf. Acessado em 19 de julho de 2016.

Jaakkola T, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT (2006) Pioglitazone is metabolized by CYP2C8 and CYP3A4 *in vitro*: Potential for interactions with CYP2C8 inhibitors. Basic Clin Pharmacol Toxicol 99(1):44-51. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_437.x

Kamble B, Gupta A, Moothedath I, Khatal L, Janrao S, Jadhav A, Duraiswamy B (2016) Effects of *Gymnema sylvestre* extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in streptozotocin-induced diabetic rats. Chem Biol Interact 245:30-38. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.12.008

Karim A, Sohail MN, Munir S, Sattar S (2011) Pharmacology and phytochemistry of Pakistani herbs and herbal drugs used for treatment of diabetes. Int J Pharmacol. 7(4):419–439. https://doi.org/10.3923/ijp.2011.419.439

Kim D-S, Kim Y, Jeon J-Y, Kim M-G (2016) Effect of Red Ginseng on cytochrome P450 and P- glycoprotein activities in healthy volunteers. J Ginseng Res 40(4):375–381. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.11.005

Kirchheiner J, Meineke I, Müller G, Bauer S, Rohde W, Meisel C, Roots I, Brockmöller J (2004) Influence of CYP2C9 and CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of nateglinide in genotyped healthy volunteers. Clin Pharmacokinet 43(4):267-278. https://doi.org/10.2165/00003088-200443040-00005

Knop J, Misaka S, Singer K, Hoier E, Müller F, Glaeser H, König J, Fromm MF (2015) Inhibitory effects of green tea and (-)-epigallocatechin gallate on transport by OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K and P-glycoprotein. PLoS ONE 10(10):1–13. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139370

Knox J, Gaster B (2007) Dietary supplements for the prevention and treatment of coronary artery disease. J Altern Complement Med 13(1):83-96. http://doi.org/10.1089/acm.2006.6206

Kouzi SA, Yang S, Nuzum DS, Dirks-Naylor AJ (2015) Natural supplements for improving insulin sensitivity and glucose uptake in skeletal muscle. Front Biosci (Elite Ed) 7:94–106. https://doi.org/10.2741/E720

Langhammer AJ, Nilsen OG (2014) *In vitro* inhibition of human CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A4 by six herbs commonly used in pregnancy. Phytother Res 28(4):603-610. https://doi.org/10.1002/ptr.5037

Malati CY, Robertson SM, Hunt JD, Chairez C, Alfaro RM, Kovacs JA, Penzak SR (2012) Influence of *Panax ginseng* on cytochrome P450 (CYP)3A and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants. J Clin Pharmacol 52(6):932-939. https://doi.org/10.1177/0091270011407194

May M, Schindler C (2016) Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. Ther Adv Endocrinol Metab 7(2):69–83. https://doi.org/10.1177/2042018816638050

Milech A et al (2016) Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. 348 p. São Paulo: A.C. Farmacêutica. Disponível em http://www.epi.uff.br/wp-content/uploads/2013/10/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf. Acessado em 20 de setembro de 2016.

Mukkavilli R, Gundala SR, Yang C, Donthamsetty S, Cantuaria G, Jadhav GR, Vangala S, Reid MD, Aneja R (2014) Modulation of cytochrome P450 metabolism and transport across intestinal epithelial barrier by ginger biophenolics. PLoS ONE 9(9):1–11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108386.eCollection2014

Muschler E, Lal J, Jetter A, Rattay A, Zanger U, Zadoyan G, Fuhr U, Kirchheiner J (2009) The role of human CYP2C8 and CYP2C9 variants in pioglitazone metabolism *in vitro*. Basic Clin Pharmacol Toxicol 105(6):374-379. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00457.x

Ngondi JL, Oben JE, Minka SR (2005) The effect of *Irvingia gabonensis* seeds on body weight and blood lipids of obese subjects in Cameroon. Lipids Health Dis 2005:4-12. https://doi.org/10.1186/1476-511X-4-12

OMS (2002) Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. Organización Mundial de la Salud Ginebra. 78p.

Pan Y, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JH, Pook PCK, Er HM, Ong CE (2011) *In vitro* modulatory effects of *Andrographis paniculata*, *Centella asiatica* and *Orthosiphon stamineus* on cytochrome P450 2C19 (CYP2C19). J Ethnopharmacol 133(2):881-887. https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.026

Pan Y, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, Pook PCK, Er HM, Ong CE (2010) *In vitro* modulatory effects on three major human cytochrome P450 enzymes by multiple active constituents and extracts of *Centella asiatica*. J Ethnopharmacol 130(2):275-283. https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.05.002

Pandit S, Mukherjee PK, Mukherjee K, Gajbhiye R, Venkatesh M, Ponnusankar S, Bhadra S (2012) Cytochrome P450 inhibitory potential of selected Indian spices - possible food-drug interaction. Food Research International 45(1):69–74. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.08.021

Posadzki P, Watson L, Ernst E (2013) Herb-drug interactions: An overview of systematic reviews. Br J Clin Pharmacol 75(3):603-618. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x

Rehman SU, Choi MS, Choe K, Yoo HH (2014) Interactions between herbs and antidiabetics: an overview of the mechanisms, evidence, importance, and management. Arch Pharm Res 38(7):1281-1298. https://doi.org/10.1007/s12272-014-0517-z.

Ríos JL, Francini F, Schinella GR (2015) Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Planta Med 81(12-13):975–994. https://doi.org/10.1055/s-0035-1546131

Rossato LG, Costa VM, Limberger RP, Bastos ML, Remião F (2011) Synephrine: From trace concentrations to massive consumption in weight-loss. Food Chem Toxicol 49(1):8-16. https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.11.007

Ruzilawati AB, Gan SH (2010) CYP3A4 Genetic polymorphism influences repaglinide's pharmacokinetics. Pharmacology 85(6):357–364. https://doi.org/10.1159/000302731

Savai J, Varghese A, Pandita N, Chintamaneni M (2015) Investigation of CYP3A4 and CYP2D6 interactions of *Withania somnifera* and *Centella asiatica* in human liver microsomes. Phytother Res 29(5):785-790. https://doi.org/10.1002/ptr.5308

Semwal RB, Semwal DK, Vermaak I, Viljoen A (2015) A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*. Fitoterapia 102:134–148. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.02.012

Sevior DK, Hokkanen J, Tolonen A, Abass K, Tursas L, Pelkonen O, Ahokas JT (2010) Rapid screening of commercially available herbal products for the inhibition of major human hepatic cytochrome P450 enzymes using the N-in-one cocktail. Xenobiotica 40(4):245-254. https://doi.org/10.3109/00498251003592683

Sood A, Sood R, Brinker FJ, Mann R, Loehrer LL, Wahner-Roedler DL (2008) Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications. Am J Med 121(3):207-211. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.11.014

Stohs SJ, Preuss HG, Shara M (2012) A review of the human clinical studies involving *Citrus aurantium* (bitter orange) extract and its primary protoalkaloid p-synephrine. Int J Med Sci 9(7):527-538. https://doi.org/10.7150/ijms.4446.

Sudathip S, Grove, KA, Lambert JD (2011) Laboratory studies on weight control and prevention of metabolic syndrome by green tea. Pharmacol Res 64(2):146-154. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.12.013

Tamaki H, Satoh H, Hori S, Ohtani H, Sawada Y (2010) Inhibitory effects of herbal extracts on breast cancer resistance protein (BCRP) and structure-inhibitory potency relationship of isoflavonoids. Drug Metab Pharmacokinet 25(2):170-179. https://doi.org/10.2133/dmpk.25.170

Tan B, Zhang Y-F, Chen X-Y, Zhao X-H, Li G-X, Zhong D-F (2010) The effects of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide in Chinese subjects. Eur J Clin Pharmacol 66(2):145–151. https://doi.org/10.1007/s00228-009-0736-2

Tarirai C, Viljoen AM, Hamman JH (2010) Herb-drug pharmacokinetic interactions reviewed. Expert Opin Drug Metab Toxicol 6(12):1515–1538. https://doi.org/10.1517/17425255.2010.529129

The International Transporter Consortium, Giacomini KM, Huang S-M, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, Chu X, Dahlin A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczynski MJ, Zhang L (2010) Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov 9(3):215-36. https://doi.org/10.1038/nrd3028

The Plant List (2013). Versão 1.1. Publicado na Internet. Disponível em: <http://www.theplantlist.org/>. Acesso em: 1 jun. 2016.

Van Wyk B-E (2015) A review of commercially important African medicinal plants. J Ethnopharmacol 176:118–134. https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.031

Venkataramanan R, Komoroski B, Strom S (2006) *In vitro* and *in vivo* assessment of herb-drug interactions. Life Sci 78(18):2105–2115. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.12.021

Vieira SCH, Sólon S, Vieira MC, Zárate NAH (2010) Levantamento de fitoterápicos manipulados em farmácias magistrais de Dourados-MS. Rev Bras Farmacogn 20(1):28–34. https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000100007

Wagner DJ, Hu T, Wang J (2016) Polyspecific organic cation transporters and their impact on drug intracellular levels and pharmacodynamics. Pharmacol Res 111:237-246. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.06.002

Walsky RL (2004) Validated assays for human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos 32(6):647–660. https://doi.org/10.1124/dmd.32.6.647

Yang CS, Pan E (2012) The effects of green tea polyphenols on drug metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol 8(6):677–689. https://doi.org/10.1517/17425255.2012.681375

Yang Y, Zhang Z, Li S, Ye X, Li X, He K (2014) Synergy effects of herb extracts: Pharmacokinetics and pharmacodynamic basis. Fitoterapia 92:133–147. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2013.10.010

Yun JW (2010) Possible anti-obesity therapeutics from nature - A review. Phytochemistry 71(14-15):1625-1641. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.07.011

Zadoyan G, Fuhr U (2012) Phenotyping studies to assess the effects of phytopharmaceuticals on *in vivo* activity of main human cytochrome P450 enzymes. Planta Med 78(13):1428-1457. https://doi.org/10.1055/s-0031-1298536

Zhou L, Naraharisetti SB, Liu L, Wang H, Lin YS, Isoherranen N, Unadkat JD, Hebert MF, Mao Q (2010) Contributions of human cytochrome P450 enzymes to glyburide metabolism. Biopharm Drug Dispos 31(4):228-242. https://doi.org/10.1002/bdd.706.