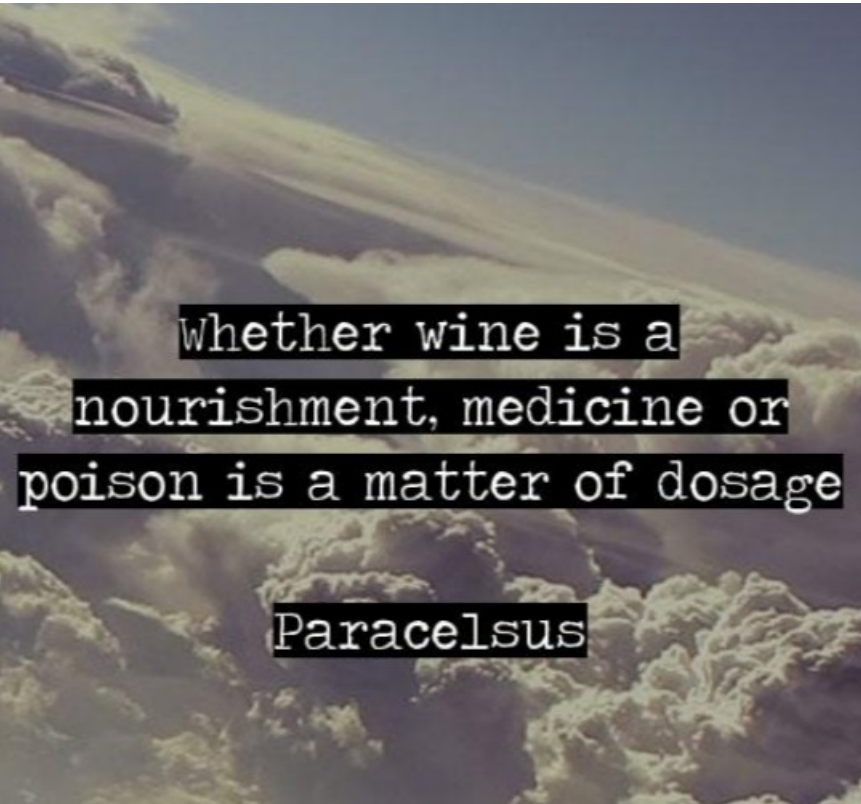




Medicina Chinesa em Oncologia

**Produtos Medicinais Naturais,
Reações Adversas e
Interações Planta-Medicamento**





Whether wine is a
nourishment, medicine or
poison is a matter of dosage

Paracelsus

Dosis sola facit venenum
Paracelsus, 1538

www.citacoes.in/autores/paracelso



Interações Planta-Medicamento

Uma **porção significativa** dos pacientes com cancro usa pelo menos uma forma de terapêutica complementar.

- **Tanto medicamentos convencionais quanto produtos medicinais naturais (PMN)** são frequentemente usados concomitantemente.
- Tal cenário traz consigo o potencial problema de **interações planta-medicamento (IPM)** e esta questão é eventualmente importante na nossa jornada em direção a uma prática integrada.



Interações Planta-Medicamento

- Uma IPM pode causar efeitos benéficos ou inesperados. Estes últimos podem transformar-se numa **reação adversa**, que pode ser até fatal, embora raramente aconteça.
- Uma abordagem informada é necessária para minimizar as **consequências adversas** e colher os **potenciais benefícios** destas interações.
- Uma compreensão do contexto em que podem ocorrer IPMs é essencial para que uma integração bem sucedida das terapêuticas ortodoxas e das não-convencionais possa ser alcançada.



Mecanismos de IPM

Um único PMN contém **múltiplos compostos que podem ser biologicamente ativos** e capazes de modular as ações fisiológicas, semelhante a medicamentos por meio de complexos efeitos aditivos, sinérgicos e / ou antagônicos.

IPM são mediadas por mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos.



IPM farmacocinéticas

As IPM mais comumente relatadas são interações farmacocinéticas, especialmente aquelas resultantes da modulação funcional de enzimas metabolizadoras, principalmente citocromos (CYPs) e transportadores de medicamentos como a glicoproteína P.

A interação farmacodinâmica envolve antagonismo, adição / soma, sinergia e, às vezes, até modulação de alvos de compostos.

As interações farmacocinéticas são muito mais difíceis de prever do que as interações farmacodinâmicas, ocorrendo em qualquer etapa da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME).



IPM farmacocinéticas

ADME é um acrónimo utilizado na farmacocinética e na farmacologia para "absorção, distribuição, metabolismo e excreção", e descreve a disposição de um composto farmacêutico num organismo. Todos os quatro processos influenciam a exposição dos tecidos à medicação e, como tal, o desempenho e atividade farmacológica dos compostos.

As interações farmacocinéticas são muito mais difíceis de prever do que as interações farmacodinâmicas, ocorrendo em qualquer etapa da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME).



IPM farmacocinéticas - Absorção/administração

Para um composto alcançar um tecido, normalmente precisa atingir a corrente sanguínea - frequentemente através de superfícies mucosas como as presentes no aparelho digestivo (absorção intestinal) - antes de atingir as células-alvo.

Fatores como baixa solubilidade, tempo de esvaziamento gástrico, tempo de trânsito intestinal, instabilidade química no estômago e alterações na permeação da parede intestinal podem alterar o grau de absorção após administração oral.



IPM farmacocinéticas - Distribuição

O composto precisa ser transportado até o local de ação, normalmente pela corrente sanguínea. A partir dela, o composto pode ser distribuído nos tecidos. Após entrar na circulação sistêmica, tanto pela via intravenosa ou por absorção de outros locais, a passagem por diversos processos de distribuição tende a diminuir a concentração plasmática.

Alguns fatores podem afetar a distribuição, como taxas de fluxo sanguíneo regional, o tamanho molecular, polaridade, ligação a proteínas séricas. A distribuição é especialmente problemática quando é preciso ultrapassar uma barreira natural, como a hematoencefálica.



IPM farmacocinéticas - Metabolismo

A maior parte do metabolismo de fármacos acontece no fígado e é levado a cabo pelas enzimas chamadas **citocromo P450**.

Citocromo P450 (abreviado CYP, P450 ou CYP450) é uma superfamília ampla e diversificada de proteínas responsáveis por oxidar um grande número de substâncias para torná-las mais polares e hidrossolúveis.

É importante para facilitar a **excreção de substâncias indesejáveis**, mas também são responsáveis pela **ativação ou desativação de muitos fármacos**, toxinas e pela síntese de hormonas esteróides e ácidos gordos.

Podem ser encontrados em todos os seres vivos. Nos vertebrados encontra-se principalmente nas células do fígado e do intestino delgado.



IPM farmacocinéticas - Metabolismo

Podem ser encontrados em todos os seres vivos. Nos vertebrados encontra-se principalmente nas células do fígado e do intestino delgado.

Ao longo do processo de metabolização, o composto inicial é convertido em novos compostos chamados metabólitos.

Quando estes são farmacologicamente inertes, o metabolismo desativa o composto, reduzindo os efeitos no corpo.

Metabólitos, entretanto, podem também ser farmacologicamente ativos, algumas vezes até mais que o composto dito parental.



IPM farmacocinéticas - Excreção

Os compostos e os seus metabólitos precisam ser removidos do corpo através de excreção, geralmente pela urina ou nas fezes.

A menos que a excreção ocorra completamente, o acúmulo de compostos exógenos pode produzir efeitos adversos no metabolismo normal.

Há três locais principais onde ocorre a excreção de compostos. O rim é o mais importante e é onde os produtos são excretados pela urina. A excreção biliar ou fecal é o processo que inicia do fígado e passa pelo trato gastrointestinal até o produto ser eliminado junto com as fezes.

O último local fundamental de excreção é o pulmão.



IPM farmacocinéticas - Excreção

- Os compostos e os seus metabólitos precisam ser removidos do corpo através de excreção, geralmente pela urina ou nas fezes.
- A menos que a excreção ocorra completamente, o acúmulo de compostos exógenos pode produzir efeitos adversos no metabolismo normal.
- Há três locais principais onde ocorre a excreção de compostos:
 - O rim é o mais importante e é onde os produtos são excretados pela urina.
 - A excreção biliar ou fecal é o processo que inicia do fígado e passa pelo trato gastrointestinal até o produto ser eliminado junto com as fezes.
 - O último local fundamental de excreção é o pulmão.



Interações na Absorção

- Qualquer PMN que afete o ambiente normal do trato gastrointestinal será responsável pelas mudanças no padrão de absorção esperado do medicamento e levará a uma IPM.
- Por exemplo, laxantes ou produtos que aumentam o pH do estômago.



Interações na Distribuição

- Metabolismo é a modificação bioquímica de xenobióticos por organismos vivos, geralmente por meio de sistemas enzimáticos especializados para eliminá-los.
- A taxa de metabolismo determina a duração e a intensidade da ação farmacológica de um medicamento.
- Um grande número de fitoquímicos que ganham acesso à circulação sistêmica tende a ser lipofílico e, conseqüentemente, são difíceis de excretar; assim, o corpo os torna hidrofílicos por meio do metabolismo para facilitar sua excreção.



Interações na Distribuição

- Isto é feito em duas fases:
 - A chamada fase I envolve o CYP450, que oxida, reduz ou hidrolisa a medicamento / xenobiótico
 - A fase II envolve reações de conjugação, como glucuronidação, acetilação e reações de sulfatação que aumentam a solubilidade da substância em água.
- Muitas enzimas metabólicas apresentam natureza polimórfica e a intensidade das mesmas varia em relação a fatores relacionados ao paciente: sexo, idade, doença / distúrbio e individualização.



Interações na Distribuição

- Os fitoquímicos / xenobióticos podem modular a expressão intra- e extra-hepática de enzimas metabolizantes, resultando em mudanças marcantes no metabolismo de substâncias que levam a IPM.
- O valor da expressão individual das enzimas CYP no metabolismo humano varia.
- CYP3A, CYP2D e CYP2C são responsáveis pelo metabolismo de 50%, 25% e 20%, respectivamente, da maioria das substâncias.
-
- PMN podem alterar as enzimas metabolizantes por meio de indução e / ou inibição.



Interações na Distribuição

- A toxicidade mediada por metabólitos de PMN ocorre principalmente por meio de múltiplas vias, como citotoxicidade, ativação de oncogene e reações de hipersensibilidade.
- Por exemplo, a bioativação mediada pelo CYP1A1 / 2 do ácido aristolóquico presente em *Aristolochia* spp. ativa um oncogene que pode resultar em carcinogénese.



Interações na Eliminação

- As fontes de eliminação de medicamentos do corpo são: urina, fezes, suor, lágrimas, sémen, secreção menstrual, etc.
- Os principais agentes na eliminação de medicamentos ou xenobióticos neste processo são proteínas / enzimas transportadoras de células, como glicoproteína P, polipeptídeo transportador de anion orgânico (OATP), transportador de anions orgânicos, (OCTP), proteína de resistência ao cancro de mama (BCRP, ABCG2) e outros.
- No entanto, podem ser afetados pela administração concomitante de PMN e medicamentos, resultando em IPMs.
 - Alguns PMN são conhecidos como diuréticos, o que pode afetar a excreção de medicamentos.



Interações na Eliminação

- Medicamentos nefrotóxicos induzem danos aos rins, resultando numa taxa lenta de eliminação, levando ao acúmulo de PMNs e medicamentos no corpo.
- Exemplos importantes de medicamentos que danificam os rins incluem gentamicina, ou metotrexato. Portanto, um monitoramento próximo é necessário para evitar IPM indesejadas.
- O papel dos transportadores pode ser focado, já que governa o transporte de xenobióticos para dentro e para fora das células.



Interações na Eliminação

- Medicamentos nefrotóxicos induzem danos aos rins, resultando numa taxa lenta de eliminação, levando ao acúmulo de PMNs e medicamentos no corpo.
- Exemplos importantes de medicamentos que danificam os rins incluem gentamicina, ou metotrexato. Portanto, um monitoramento próximo é necessário para evitar IPM indesejadas.
- O papel dos transportadores pode ser focado, já que governa o transporte de xenobióticos para dentro e para fora das células.



Interações na Eliminação

- Embora menos reconhecidos do que as enzimas metabólicas, estes transportadores de membrana podem ter efeitos importantes na PK-PD das substâncias.
- No entanto, em contraste com os CYP, que estão amplamente concentrados no fígado e no intestino, os transportadores estão presentes com abundância variável em todos os tecidos do corpo e desempenham um papel importante na absorção, distribuição, direcionamento de medicamentos específico para tecidos e eliminação.
- Os transportadores ABC (ATP-binding cassette transporters) são uma superfamília de sistemas de transporte que é uma das maiores e possivelmente uma das mais antigas famílias de genes, tendo representantes em todas as filogenias existentes, desde procariontes a humanos.



Interações na Eliminação

- Inclui a glicoproteína P - uma proteína de efluxo de medicamentos ligada à membrana plasmática encontrada principalmente em órgãos eliminadores de medicamentos e presumivelmente funciona como um transportador desintoxicante, expulsando ativamente xenobióticos do corpo.
- No intestino delgado, a glicoproteína P tem uma função de efluxo dos compostos de volta para o lúmen intestinal.
- Os PMN também são conhecidos por interagir com a glicoproteína P intestinal e outras proteínas de resistência múltipla a medicamentos que facilitam o efluxo das substâncias.



IPM Múltiplas / Complexas

- Em alguns casos, as interações medicamentosas podem ocorrer por combinação destes mecanismos, incluindo, mas não estão limitados a:
 - (1) Inibição e indução simultâneas de uma enzima ou inibição simultânea de enzima e transportador por um medicamento e / ou PMN;
 - (2) Inibição aumentada da eliminação da medicamento por mais de um inibidor da mesma enzima que metaboliza o medicamento e / ou PMN;
 - (3) Inibição aumentada da eliminação da medicamento pelo uso de inibidores de mais de uma enzima que metaboliza o medicamento e / ou PMN;
 -



IPM Múltiplas / Complexas

- (4) Inibição por um medicamento e seu (s) metabólito (s), ambos inibindo a enzima que metaboliza o medicamento e / ou PMN;
- (5) Inibidores de enzima / transportador em indivíduos com vários graus de comprometimento dos órgãos de eliminação de xenobióticos (por exemplo, fígado ou rim).
- Quando vários mecanismos estão envolvidos em IPM, podem ocorrer interações.
- Em geral, à medida que as interações aumentam, a complexidade das IPMs também aumenta.



IPM Farmacodinâmicas

- As interações farmacodinâmicas ocorrem principalmente ao nível do recetor celular.
- Há risco adicional quando usada com suplementos / PMN que compartilham essas atividades farmacológicas.
- A duplicação da concentração plasmática do medicamento pode levar ao aumento dos efeitos do medicamento e / ou efeitos adversos, dependendo da janela terapêutica.



IPM Farmacodinâmicas

- A importância clínica das IPMs depende de fatores relacionados ao fármaco / PMN coadministrado (dose, regime de dosagem, via de administração, farmacocinética e intervalo terapêutico).
- Em outras palavras, a extensão das interações medicamentosas com PMN varia acentuadamente entre indivíduos, dependendo da individualização no metabolismo e dos transportadores dos medicamentos, co-administração de outros medicamentos, idade e outros fatores.



Métodos para Estudo de Interação Planta-Medicamento

- **In silico** – experimentação usando computação de alto desempenho;
- **In vitro** - experimentação fora de um organismo vivo;
- **In vivo** - experimentação em um organismo vivo.
- Cada método tem prós e contras - para obter-se uma visão geral das IPMs, estes métodos são por vezes usados em combinação.
- Além disto, a farmacovigilância hoje também se amplia para incluir PMNs e suplementos.



Métodos para Estudo de Interação Planta-Medicamento

- As preocupações com as interações entre PMN e fármacos muitas vezes não são baseadas em pesquisa rigorosa.
-
- A maioria das IPM identificadas nas fontes atuais são hipotéticas, inferidas de estudos com animais, ensaios celulares ou baseadas em outros meios indiretos.
-
- De momento, os estudos clínicos bem planeados que avaliam as IPM são limitados e inconclusivos.
-



Uso de Produtos Medicinais Naturais em Oncologia

- A quimioterapia pode prejudicar as células cancerígenas, criando danos oxidativos.
- Como resultado, alguns oncologistas recomendam que os pacientes evitem suplementar antioxidantes se estiverem fazendo quimioterapia.
- A pesquisa, limitada, ocasionalmente apoia a ideia de que um dado antioxidante pode interferir no dano oxidativo às células cancerígenas. No entanto, a maioria da evidência científica não suporta esta suposição.



Uso de Produtos Medicinais Naturais em Oncologia - Glutathione*

- A glutathione, o principal antioxidante encontrado nas células, está frequentemente depletada em pacientes submetidos a quimioterapia e / ou radiação.
- A glutathione é um antioxidante presente em plantas, animais, fungos e algumas bactérias.
- É capaz de prevenir danos a componentes celulares importantes causados por espécies reativas de oxigênio, como radicais livres, peróxidos, peróxidos lipídicos e metais pesados.
- O uso pode ser controverso.



Uso de Produtos Medicinais Naturais em Oncologia - Glutamina*

- A **glutamina** é um aminoácido usado na biossíntese de proteínas.
- É não essencial e condicionalmente essencial em humanos, o que significa que o corpo geralmente pode sintetizar quantidades suficientes dele, mas em alguns casos de stress, a necessidade de glutamina do corpo aumenta. No sangue humano, é o aminoácido livre mais abundante.
- As células cancerígenas usam a glutamina como fonte de combustível e o seu uso pode ser controverso.



Uso de Produtos Medicinais Naturais em Oncologia – Outros:

- Magnésio
- Potássio
- N-acetil cisteína (NAC)
- Betacaroteno
- Vitamina E
- Zinco
- L-carnitina
- Peptídeos do timo
- Cardo mariano (*Silybum marianum*)
- Gengibre (*Zingiber officinale*)
- Fitoestrogénios