

# Alterações na biodisponibilidade de fármacos substratos do CYP3A4: um fator de risco no uso da rifampicina, chás e sucos de frutas

*Changes in the bioavailability of CYP3 A4 substrate drugs: a risk factor for using rifampicin, herbal medication and fruit juices*

Gram KRS<sup>1</sup>, Neves CSM<sup>2</sup>, Loredó C (H.U)<sup>3</sup>, Kritski A<sup>4</sup>, Gonçalves JCS<sup>5</sup>

## Introdução

A biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão da absorção de um fármaco, a partir de uma formulação, medida pela curva de concentração *versus* tempo na circulação sistêmica. Alterações na biodisponibilidade podem ser promovidas por mudanças na absorção, na biodistribuição, na biotransformação ou na excreção.

São relativamente freqüentes as alterações na biodisponibilidade promovidas por alterações na biotransformação. A causa comum é a indução ou a inibição enzimáticas provocadas por interações medicamentosas. Muitas vezes essas alterações na biodisponibilidade são motivos de aparecimento de efeitos tóxicos e/ou falhas terapêuticas. Exemplo de alteração na biodisponibilidade provocada por indução enzimática, promovendo o aparecimento de efeito adverso, é observado no uso simultâneo de eritromicina ou ciclossporina com agentes anti-hiperlipêmicos denominados estatinas, que atuam como inibidores da

3-hidroxi-3-metil coenzima A redutase (HMG-CoA redutase): a concomitância aumenta a freqüência do efeito adverso das estatinas (rabdomiólise)<sup>(1)</sup>. Exemplo de falha terapêutica devido a alteração na biodisponibilidade é observado na concomitância de rifampicina e agentes anti-retrovirais, com diminuição das concentrações plasmáticas de rifampicina ou do anti-retroviral<sup>(2)</sup>.

Trabalhos recentes têm relatado alterações na biodisponibilidade de fármacos substratos do sistema enzimático citocromo P450, promovidas por indução de xenobióticos, sendo a rifampicina um dos mais potentes indutores da forma CYP3A4.

A possibilidade do paciente usuário da rifampicina necessitar de tratar de outras comorbidades, aumenta o risco da ocorrência de interações medicamentosas que possam alterar a biodisponibilidade de fármacos eventualmente em uso simultâneo com a rifampicina, comprometendo a eficácia dos tratamentos. Além de fármacos, outros xenobióticos presentes em produtos

<sup>1,2,5</sup> Faculdade de Farmácia/UFRJ – Programa de Biofarmácia e Farmacometria (PBF)

<sup>3,4</sup> Unidade de Pesquisa em Tuberculose – HUCFF/UFRJ

**Endereço para correspondência:** Faculdade de Farmácia/UFRJ – Programa de Biofarmácia e Farmacometria (PBF)  
Cx. Postal 68036, CEP. 21944-970, Rio de Janeiro, e-mail PBF@pharma.ufrj.br, tel. (21) 25626659.

Artigo recebido para publicação no dia 14/11/2002 e aceito no dia 04/04/03, após revisão.

naturais, como sucos de frutas e extratos de plantas demonstraram afinidade pelo CYP3A4.

A proposta deste artigo é alertar sobre os eventuais riscos de falhas terapêuticas ou efeitos adversos observados em pacientes tuberculosos advindos de alterações de biodisponibilidade devidas à indução do sistema CYP3A4.

### **O papel do sistema enzimático do enterócito na biodisponibilidade de xenobióticos**

Os xenobióticos podem deixar a luz intestinal e permeiar a membrana seguindo dois caminhos distintos: 1) através do interior citoplasmático do enterócito (transporte transcelular) e 2) através dos espaços de descontinuidade na junção dos enterócitos (transporte paracelular). O transporte paracelular é menos freqüente (ou mais difícil de evidenciar), mas alguns xenobióticos como a ranitidina e o manitol são absorvidos por esse mecanismo<sup>(3)</sup>.

O acesso do fármaco ao espaço intracelular do enterócito não garante a absorção. No enterócito ocorrem as reações de biotransformação - Fase I (oxidações, reduções, hidrólise) e/ou Fase II (conjugação do fármaco com moléculas endógenas como a acetil Co-A, o ácido glicurônico, o glutatião).

No enterócito distribuem-se enzimas que atuam em ambas as fases da biotransformação de xenobióticos: monoaminóxidases na mitocôndria; epóxido hidrolase, glucoronil transferase e citocromo P450 no retículo endoplasmático; b-glucoronidase no lisossoma; acetiltransferase, álcool desidrogenase, glutatião transferase e sulfotransferase no citoplasma; peptidase, hidrolases e citocromo P450 nas microvilosidades<sup>(4)</sup>.

Dentre os sistemas identificados nos enterócitos, destacam-se o citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e a Glicoproteína P (P-Gp). O CYP3A4 se ocupa de reações de oxidação, enquanto a P-Gp é uma proteína relacionada a multiresistência de fármacos, MRP1 (*Multidrug Resistance Protein*), que atua promovendo um efluxo molecular do interior citoplasmático do enterócito para a luz intestinal, diminuindo a absorção de xenobióticos. Outros sistemas enzimáticos do grupo MRP estão presentes: as enzimas promotoras do efluxo de ânions orgânicos, inclusive produtos de conjugação com glucurônico ou sulfato<sup>(5)</sup>.

Portanto, para o fármaco que chega ao interior citoplasmático existem três alternativas: 1) passar diretamente pela membrana basal e alcançar a microvascularização, 2) sofrer biotransformação e 3) ser excretado de volta a luz intestinal pelo sistemas MRP/P-Gp. Somente a primeira alternativa contribui para a absorção do fármaco na sua forma original.

O sistema do citocromo P450 é o principal responsável pelas biotransformações e apresenta várias isoformas, que diferem uma da outra na sua seqüência de aminoácidos, na especificidade e/ou velocidade das reações que catalisam. As isoformas diferem na sua distribuição pelo organismo e na regulação da sua atividade<sup>(6)</sup>. Estima-se que o citocromo P450 apresente de 20 a 200 isoformas<sup>(7)</sup>, sendo que apenas quatro delas são relatadas, até o momento, como sendo importante para a biotransformação de fármacos: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 e CYP1A2.

As reações de biotransformação de um xenobiótico podem envolver mais de uma das formas do CYP450: na biotransformação do sildenafil o CYP3A4 contribui com 79%, o CYP2C9 com 20% e CYP2C10 e CYP2D6 com menos de 2%<sup>(8)</sup>; o citalopram é biotransformado nos metabólitos mono e bi N-demetilados, sendo a N-demetilação do primeiro grupo metila mediada pelo CYP3A4 e CYP2C19, enquanto que a N-demetilação do segundo grupo metila é mediada pelo CYP2D6<sup>(9,10)</sup>.

### **CYP3A4, indução e interação medicamentosa**

O CYP3A4 é um dos sistemas enzimáticos mais importantes, pois é o mais abundante, responsável pelo metabolismo de substâncias endógenas e por cerca de 60% das oxidações dos fármacos<sup>(11)</sup>. Localiza-se principalmente no fígado e no intestino. Nos enterócitos é a forma mais abundante do CYP450, com teores intestinais que podem ser iguais aos teores hepáticos (80 a 100%), enquanto o CYP2C8-10 se expressa em teores de 5 a 10% daqueles encontrados no fígado, o CYP2D6 em 20%, e o CYP3A5 em 25 a 30%. A extensa superfície intestinal transforma o sistema CYP3A4 no principal responsável pelo efeito de primeira passagem entérica<sup>(12,13)</sup>, por vezes mais relevante do que a primeira passagem hepática<sup>(14)</sup>.

Estudos sobre as relações estrutura/atividade das diferentes formas de CYP450 complexadas aos xenobióticos permitiram elucidar certas características das moléculas substratos do sistema. Os xenobióticos substratos do CYP3A4 são moléculas de volume molecular elevado, relativamente lipofílicas, estrutura com uma ou duas ligações doadoras/receptoras de hidrogênio a 5,5 - 7,5 Å e 8-10 Å do sítio de biotransformação<sup>(15)</sup>.

Além do polimorfismo genético, o CYP3A4 apresenta dimorfismo sexual, sendo o processo de biotransformação mais extensivo nas mulheres<sup>(16)</sup>.

Dentre várias classes terapêuticas encontramos fármacos substratos do CYP3A4 (tabela I).

**Tabela I – Fármacos substratos do CYP3A4**

classe terapêutica	fármacos
bloqueadores de canais de cálcio	nifedipina, verapamil, diltiazem, nimodipina, felodipina, nisoldipina, manidipina
anticoncepcionais	A grande maioria
antihistamínicos	astemizol; loratadina; fexofenadina, teofilina
benzodiazepínicos	alprazolam, diazepam, midazolam, tiazolam
citostáticos	tamoxifen, toremifeno, ifosfamidase, taxol
imunossupressores	sirolimus, tacrolimus, ciclosporina
hipnóticos	zopiclona
ansiolíticos	bupiriona
corticosteróides	etinilestradiol, cortisol, testosterona, dexametasona
analgésicos agonistas de narcóticos	metadona
inibidores de fosfodiesterases	sildenafil
antibióticos	eritromicina, claritromicina, <b>rifampicina</b>
antifúngicos imidazólicos	itraconazol, cetoconazol
sedativos	Zolpidem, zopiclona
antiarrítmicos	lidocaína, quinidina, amiodarona
antidepressivos	citalopram
anti-hiperlipêmicos	sinvastatim, cerivastatin
antiemético	Ondansetron
inibidores da bomba de próton:	omeprazol
inibidores de protease	ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir
inint*	nevirapina, delavirdina, efavirenz
antidiabéticos	glibenclamida, repaglinida
analgésicos opióides opiáceos	alfentanil, codeína, dextrometorfano, metadona
anticonvulsivantes	fenitoína, carbamazepina
anticoagulantes:	warfarina

Esta gama de substratos do CYP3A4 cria uma situação favorável ao aparecimento de interações oriundas das diferentes reatividades dos fármacos e diferentes estabilidades dos complexos CYP3A4-fármaco. Alguns substratos são indutores, como a rifampicina, e outros inibidores, como o cetoconazol, e o uso concomitante desses substratos pode promover alterações na biodisponibilidade com relevância na clínica<sup>(17)</sup>.

#### **Indução enzimática promovida pela rifampicina e implicações clínicas**

Recentemente foi descrito um novo membro da família de receptores nucleares dos hormônios esteróides/tiroídianos denominado 'Pregnane X Receptor' (PXR) responsável pela regulação da transcrição do CYP3A4<sup>(18-22)</sup>. A ligação de PXR ao promotor do CYP3A4 promove a transcrição gênica de

RNAm das enzimas desse sistema. Dentre os quinze compostos estudados por Lehmann e cols.<sup>(23)</sup>, a rifampicina foi classificada como a mais potente indutora enzimática do CYP3A4 por ser capaz de ativar o PXR, aumentando a transcrição gênica de RNAs-m tanto nos enterócitos como nos hepatócitos<sup>(24)</sup>.

Vários estudos evidenciam alterações na biodisponibilidade de fármacos administrados em concomitância com a rifampicina (quando esta era administrada em voluntários submetidos a doses diárias de 600mg durante uma semana):

a) uma dose oral de 200 mg de *quinidina*, um antiarrítmico, permitiu observar que a depuração do metabólito 2-hidróxi derivado da quinidina aumentou nove vezes. A concentração máxima ( $C_{max}$ ) e a meia-vida ( $t_{1/2}$ ) do antiarrítmico foram reduzidas em três vezes<sup>(25)</sup>;

b) voluntários que receberam por via oral 20 mg de *zolpidem*, um hipnótico, apresentaram  $C_{max}$  do hipnótico reduzidas em 58% e a  $t_{1/2}$  de  $2,5 \pm 0,2$  foi reduzida para  $1,6 \pm 0,1$ h ( $p < 0,01$ ). Ao lado dessas diminuições nos valores de parâmetros farmacocinéticos, foi observada uma significativa redução do efeito hipnótico ( $p < 0,05$ ), avaliado por testes farmacodinâmicos<sup>(26)</sup>;

c) voluntários que receberam 60 mg de fexofenadina por via oral apresentaram uma diminuição da  $C_p$ . A  $C_{max}$  foi reduzida de  $77 \pm 31$  para  $52 \pm 17$  ng/mL; a depuração passou de  $2955 \pm 1516$  para  $5524 \pm 3410$  mL/min. A excreção do metabólito da fexofenadina, o azaciclono, mediado pelo CYP3A4, foi duplicado depois da administração da rifampicina<sup>(27)</sup>;

d) os efeitos da buspirona, um ansiolítico, foram reduzidos em voluntários que receberam uma dose oral de 30 mg de buspirona. Testes psicomotores empregados para avaliar o efeito farmacoterapêutico demonstraram uma redução da atividade ansiolítica. A  $C_{max}$  da buspirona foi reduzida de  $6,6 \pm 3,7$  para  $0,84 \pm 0,23$  ( $p < 0,01$ ). O  $t_{1/2}$  teve significativa redução ( $p < 0,05$ )<sup>(28)</sup>;

e) a rifampicina induziu a biotransformação do ondansetron, (antiemético) quando este foi administrado por via oral (8mg) e intravenosa no sexto dia. As dosagens plasmáticas do antiemético revelaram uma redução de 65% da  $C_{max}$  ( $p < 0,01$ ) e de 38% da meia vida ( $p < 0,01$ ). A biodisponibilidade do ondansetron administrado por via oral foi reduzida de 60% para 40% ( $p < 0,01$ ). O ondansetron administrado por via intravenosa teve uma depuração aumentada em 83% ( $p < 0,001!$ ), o  $t_{1/2}$  e a AUC foram reduzidas de 46% e 48%, respectivamente<sup>(29)</sup>;

f) alterações na biodisponibilidade do anti-hiperlipêmico sinvastatim também foram relatadas. A AUC foi reduzida em 87%, sem que fosse observada alteração significativa no  $t_{1/2}$ <sup>(30)</sup>;

g) houve alteração dos parâmetros farmacocinéticos do tamoxifeno e toremifeno administrados por via oral em doses de 80 e 120 mg respectivamente. A AUC do tamoxifeno foi reduzida em 86%, a  $C_{max}$  em 55% e o  $t_{1/2}$  em 44%. A AUC dos metabólitos N-demetilados do tamoxifeno e do toremifeno foram reduzidas em 38% e 20%, respectivamente<sup>(31)</sup>;

h) repaglinida, um antidiabético, administrada por via oral em dose 0,5 mg não teve a mesma eficácia em reduzir as concentrações plasmáticas de glicose. A AUC foi diminuída em 57%, a  $C_{max}$  em 41% e o  $t_{1/2}$  reduziu de 1,5 para 1,1 h<sup>(32)</sup>;

i) A AUC do midazolam, um benzodiazepínico, foi reduzidas drasticamente em 96% ( $p > 0,001$ ). O  $t_{1/2}$  foi de  $3,1 \pm 0,2$  para  $1,3 \pm 0,2$  h<sup>(33)</sup>;

j) a rifampicina é capaz de diminuir os efeitos anti-hipertensivos de bloqueadores de canais de cálcio (nisoldipina, nifedipina, manidipina, verapamil) em 25 vezes ( $p < 0,001$ ). Esse efeito é muito mais acentuado por ocasião da administração via oral, o que sugere que a biotransformação pré-hepática (no intestino) seja mais susceptível de indução<sup>(34)</sup>;

l) rejeições de órgãos transplantados foram observados devido a alteração na biodisponibilidade da ciclosporina: AUC ( $4582,95 \pm 239,71$  para  $2790,48 \pm 251,34$ ),  $t_{1/2}$  (h) ( $3,35 \pm 0,12$  para  $2,80 \pm 0,28$ ) antes e depois da terapia com rifampicina, respectivamente. A depuração da ciclosporina aumentou significativamente de  $0,37 \pm 0,03$  para  $1,24 \pm 0,14$ <sup>(35)</sup>;

Uma comparação entre os efeitos da rifampicina (indutor do CYP3A4) e do itraconazol (inibidor do CYP3A4) foi realizada sobre a farmacocinética do midazolam. No período da concomitância de doses de rifampicina – midazolam, a AUC do midazolam correspondeu a 2,3 vezes menor e 0,26 maior daquela produzida por ocasião da concomitância de doses itraconazol-midazolam. A administração concomitante itraconazol-midazolam promoveu uma diminuição da AUC do metabólito a-hidroxiado do midazolam de 2 a 8 vezes<sup>(36)</sup>.

### **Glicoproteína P, indução e interação medicamentosa**

No enterócito, além do sistema P450, a presença de outro sistema enzimático pode promover alterações na biodisponibilidade. A absorção de fármacos também pode ser alterada pela ação da glicoproteína P (P-Gp) envolvida em processo de efluxo de xenobióticos do interior citoplasmático para a luz intestinal<sup>(37,38)</sup>.

Os substratos da P-Gp possuem uma estrutura variada, são moléculas hidrofóbicas com dois ou três grupamentos funcionais doadores ou receptores de hidrogênio, separados por 2,5 ou 4,6 Å sem cargas formais positivas e com massas entre 200 e 1800 Da<sup>(39)</sup>. Sob certas circunstâncias a P-Gp pode realizar o efluxo de moléculas hidrofílicas carregadas negativamente como o metotrexato<sup>(40)</sup>.

Entre os substratos da P-Gp destacamos os imunossupressores (ciclosporina e tacrolimus), esteróides (aldosterona, hidrocortisona, cortisona e dexametasona), inibidores de protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir), antineoplásicos (doxorubicina, daunorubicina, vinblastina, vincristina, actinomicina e paclitaxel), anti-histamínicos (fexofenadina e terfenadina), anti-hiperlipêmicos (levostatin), antiemético (ondansetron), antibióticos (eritromicina e rifampicina).

Observa-se que alguns dos substratos da P-Gp são igualmente substratos do CYP3A4. Existem evidências de que esses dois sistemas atuam de forma complementar: a P-Gp pode limitar a absorção intestinal atuando intensamente na região proximal, incrementando sua eficácia na região distal, região do intestino, com menor quantidades de CYP3A4; a P-Gp, ao realizar o efluxo para luz intestinal provoca a reabsorção, prolongando o tempo de exposição do xenobiótico à ação do CYP3A4 e, finalmente, a P-Gp pode remover do enterócito os substratos do CYP3A4, dificultando a saturação desse sistema.

A hipótese dessa potencial sinergia entre CYP3A4 e P-Gp é especulativa, já que a maioria dos estudos fundamenta-se em modelos *in vitro* de células isoladas, Caco-2, porém grandes números de estudos clínicos têm demonstrado que a biodisponibilidade de fármacos de substratos do CYP3A4 e/ou da P-Gp pode ser aumentada ou diminuída em casos de uso concomitante de fármacos inibidores ou indutores desses sistemas<sup>(41)</sup>.

O efeito indutor da rifampicina não está vinculado exclusivamente sobre o CYP3A4. Estudos realizados em intestino de rato evidenciaram a atividade de indução enzimática da rifampicina sobre P-Gp: a permeabilidade de diferentes segmentos do intestino (duodeno, jejuno e cólon) ao xenobiótico S-talinolol diminui significativamente ( $p < 0,05$ ) nos três segmentos quando se realiza a perfusão de rifampicina<sup>(42)</sup>.

### **Influência das ervas na biodisponibilidade de fármacos substratos do CYP3A4**

Um em cada cinco indivíduos que utilizam medicamentos convencionais é também consumidor de chás<sup>(43)</sup>. Um dos motivos para a adoção dessa medida é o fato de muitos considerarem os produtos à base de plantas medicinais inócuos, incapazes de causar riscos à saúde.

Entretanto, complicações clínicas resultantes da interação fármaco-erva são tão relevantes, que a ANVISA, no ano de 2002 (conforme Re nº 356 e nº 357, de 6 de março de 2002), tornou obrigatória a inclusão de tarja vermelha com a frase "venda sob prescrição médica" nos produtos à base de Kava Kava e Erva São João (*Hipericum peroratum*) utilizadas no tratamento de ansiedade e depressão leve, respectivamente.

O hipérico, como também é conhecido o *Hipericum peroratum*, tem um uso bastante difundido por ser eficaz e provocar poucos efeitos colaterais. Contudo, a hiperforina, composto responsável pela ação farmacológica, tem demonstrado ser uma indutora

do metabolismo de fármacos substratos do CYP3A4.

Moore L.B. e cols. demonstraram que a hiperforina é um potente ligante e ativador do receptor nuclear (PXR) aumentando a expressão do CYP3A4<sup>(24)</sup> pelo mesmo mecanismo da rifampicina.

A administração de hipérico (300mg três vezes ao dia) resulta em uma indução significativa e seletiva de CYP3A4, com conseqüências clínicas relevantes quando administrados em concomitância com vários medicamentos:

- Ciclosporina<sup>(44)</sup>: diminuição da Cp resultando em episódios de rejeição; número de casos: 50
- Contraceptivos Orais<sup>(44)</sup>: *breakthrough bleeding*; número de casos: 12
- Warfarina<sup>(44)</sup>: diminuição da Cp resultando em decréscimo do efeito coagulante; número de casos: 7;
- Sertralina<sup>(44)</sup>: síndrome 5-HT; número de casos: 5
- Diminui ainda a Cp dos fármacos<sup>(44,45)</sup>: amitriptilina, digoxina, indinavir, teofilina, paroxetina, fenprocoumon, nefazodone.

As evidências de interações de fármacos com outras plantas (Tabela II) demonstram que o uso de ervas em concomitância de medicamentos requer cautela.

### **Influência dos sucos de frutas na biodisponibilidade de fármacos substratos do CYP3A4**

Além de fármacos e chás, outros xenobióticos presentes em sucos de frutas demonstraram afinidade pelo CYP3A4. Componentes como 6',7'-diidroxibergamotina encontrados no grapefruit e na laranja Sevilla reduzem a concentração de CYP3A4 nos enterócitos<sup>(46,47)</sup>.

Apenas 250 ml suco de grapefruit são suficientes para alterar o metabolismo dos fármacos utilizados em concomitância<sup>(48)</sup>; 4 horas após a ingestão, observa-se uma redução de 47% da concentração efetiva de CYP3A4 com duração do efeito durante 24 horas<sup>(49, 50)</sup> resultando em um aumento na biodisponibilidade oral dos fármacos utilizados em concomitância.

Diferentemente da rifampicina e da erva de São João, o mecanismo de ação dos componentes do grapefruit não envolve a transcrição gênica de novas proteínas. Em estudos recentes com voluntário sadios, o consumo de suco de grapefruit por seis dias resultou em um decréscimo de 62% da concentração de proteína imunoreativa CYP3A4 intestinal sem, no entanto, alterar as concentrações de RNAm<sup>(51)</sup>.

O mecanismo de ação consiste na competição dos componentes do grapefruit com outros xenobióticos pelas enzimas do CYP3A4 do intestino delgado. Ao se ligarem a essas enzimas, promovem uma inativação irreversível (mecanismo "suicida") e aceleram a

**Tabela II – Interações de fármacos e extratos de plantas com conseqüências sobre a biodisponibilidade**

<i>Planta e Fármaco</i>	<i>Resultado da interação</i>	<i>Utilização comum</i>
<i>Capsicum spp</i> (pimenta) Inibidores da ECA Teofilina	Tosse Aumento da absorção e B <sub>d</sub>	Estimulante cardiovascular, digestivo e do fluxo sanguíneo. Utilização: asma, artrite, doença cardiovascular, circulação, dores de cabeça, pressão alta, inflamação, inflamação intestinal, úlceras, cólicas menstruais, etc.
<i>Harpagophytum procumbens</i> (Garra do Diabo) Warfarina	Púrpura	
<i>Angelica sinensis</i> (Dong quai) Warfarina	Aumento do INR e <i>widespread bruising</i>	Planta rica em vitamina E, ferro, cobalto. Estimulante da circulação sanguínea dos órgãos reprodutores e do fígado. Utilização: artrite, altos teores de colesterol, problemas hepáticos, cólicas menstruais, menopausa, digestão deficiente.
<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Ginseng siberiano) Digoxina	Aumento da Cp de digoxina	Possui propriedades relaxantes, anti-stress, sedativas. Estimulante da produção de fluidos digestivos. Aumenta a circulação, melhora a resposta do sistema imune, aumenta a energia eliminando a fadiga. Utilização: desânimo, fadiga, estresse, ansiedade, nervosismo, insônia, digestão deficiente, diarreia.
<i>Allium sativum</i> (Alho) Warfarina Paracetamol Clorpropamida	Aumento de INR Alteração da farmacocinética Hipoglicemia	Planta rica em potássio, zinco, selênio, vitamina A e C. Possui propriedades antibiótica, porém não altera a flora intestinal. Estimulante da produção de bile. Utilização: digestão deficiente, doenças circulatórias e cardiovasculares, altos teores de colesterol, hipertensão arterial, problemas respiratórios, gripe, resfriado, dor de garganta, problemas hepáticos e do trato urinário.
<i>Ginkgo biloba</i> Aspirina Paracetamol e ergotamina/cafeína Warfarina Diuréticos Tiazídicos	HypHEMA espontâneo Ginkgolídeos são potentes inibidores da PAF Hematoma subdural bilateral Hemorragia Intracerebral Hipertensão	Estimulante da circulação sanguínea, principalmente a cerebral; possui propriedades antiinflamatórias. Utilização: dificuldade de concentração, perda de memória, dores de cabeça, vertigem, problemas de circulação, inflamação nas veias, tosse

<p><i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (Goma Guar) Metformina, fenoximetilpenicilina, glibenclamida</p>	<p>Diminuição da velocidade de absorção de digoxina, paracetamol e bumetamida; diminuição da absorção de metformina, fenoximetilpenicilina e algumas formulações de glibenclamida</p>	
<p><i>Glycyrrhiza glabra</i> (Alcaçuz, licorice) Prednisolona Contraceptivos orais</p>	<p>Diminuição da depuração plasmática, aumento da AUC, aumento da CpHipertensão, edema, hipocalemia</p>	<p>Planta rica em lecitina, proteínas, magnésio, tiamina, vitaminas B e E. Possui propriedades antiinflamatórias. Estimulante da produção de bile e fluidos digestivos. Utilização: artrite, asma, constipação, depressão, fadiga, febre, inflamação intestinal, problemas renais, hepáticos, espasmo muscular, úlcera.</p>
<p><i>Carica papaya</i> (Mamão) Warfarina</p>	<p>Aumento do INR</p>	<p>Auxilia na digestão de carboidratos e gorduras, pois estimula a produção de fluidos digestivos.Utilização: digestão deficiente, câibras, espasmos, úlceras, desordens intestinais, perda de apetite, náuseas, emese, cólicas menstruais reumatismo</p>
<p><i>Hypericum perforatum</i> (Erva de São João) Paroxitina Trazodona Sertralina Nefazodona Teofilina Digoxina Fenprocoumon Ciclosporina Contraceptivo oral (etinilestradiol edesogestrel)</p>	<p>Letargia/ incoerência Síndrome Leve da Serotonina (SLS) SLS SLS Diminuição da Cp Diminuição da AUC e C<sub>máx</sub> Diminuição da AUC Diminuição da Cp Breakthrough bleeding</p>	<p>Possui propriedades sedativas e relaxante do sistema nervoso. Utilização: depressão moderada, ansiedade, nervosismo; diminuição das dores de cólicas mestruais (cólicas mstruais), úlceras gástricas, espasmos musculares.</p>
<p><i>Valeriana officinalis</i> (Valeriana) Álcool</p>	<p>A mistura de valepotriatos reduz os efeitos adversos do álcool sobre a capacidade de concentração</p>	<p>Possui propriedades ansiolíticas.Utilização: insônia, ansiedade, fadiga, nervosismo, estresse, úlcera, espasmos, pressão alta</p>
<p><i>Tamarindus indica</i> (Tamarindo) Ácido acetil salicílico</p>	<p>Aumento da biodisponibilidade</p>	

degradação intracelular destas<sup>(51)</sup>. Dessa forma, a inibição é *rápida* (menos de 4 horas), por não envolver mecanismos nucleares, e *longa* (duração de 24h) já que o aumento da velocidade de degradação das enzimas do citocromo exige a tradução de novas enzimas.

O suco de grapefruit tem pequeno efeito sobre a biodisponibilidade de fármacos administrados por via intravenosa<sup>(52,53)</sup>, contudo o efeito sobre os administrados por via oral resulta em um aumento da concentração plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) com pequena alteração na taxa de eliminação<sup>(54,55)</sup>. Portanto, a ação dos

componentes do grapefruit é específica sobre o CYP3A4 intestinal, e não sobre o hepático.

Trabalhos recentes<sup>(56)</sup> mostram que a inibição do CYP3A4 pelo bergapteno (67%) e quercitina (55%) é maior que pela naringerina (39%) e naringin (6%). Os resultados também sugerem que a taxa de inibição é dose-dependente e está vinculada à estrutura química.

A verificação da interação suco-fármaco tem sido feita através da dosagem da concentração plasmática do fármaco. A tabela III reúne algumas dessas possíveis alterações.

**Tabela III** – Possíveis interações entre o Grapefruit (Gf)\* e fármacos metabolizados pelo CYP3A4

Classe Terapêutica	Fármaco	Possíveis Efeitos Adversos (EA)	Aumento da Bd Oral	Procedimentos
Antiarrítmicos	Amiodarona	Arritmias	Sim	Evitar Gf
Antihistamínicos	Terfenadina	Arritmias, intervalo Q-T prolongado	Sim	Evitar Gf
Ansiolíticos	Buspirona	Diminuição da performance psicomotora	Sim	Evitar Gf
	Diazepam	Aumento da sedação	Sim	Evitar Gf
	Midazolam	"	Sim	Evitar Gf
	Triazolam	"	Sim	Evitar Gf
Bloqueadores dos Canais de Cálcio	Amlodipina	Taquicardia, hipotensão	Sim	Evitar Gf
	Felodipina	"	Sim	Evitar Gf
	Nifedipina	"	Sim	Evitar Gf
	Nimodipina	"	Sim	Evitar Gf
Corticosteróides	Etinil estradiol	Desconhecido	Sim	Monitorização dos EA
	Progesterona	Desconhecido	Possível	Monitorização dos EA
Inibidores da HMG-CoA redutase	Atorvastatina	Miopatia, dor de cabeça, rabdomiólise	Sim	Evitar Gf
	Cerivastatina	"	Possível	Monitorização dos EA
	Lovastatina	"	Sim	Evitar Gf
	Pravastatina	"	Sim	Evitar Gf
	Simvastatina	"	Sim	Evitar Gf
Inibidores da HIV proteases	Saquinovir	Desconhecido	Sim*	Monitorização dos EA



Imunossupressores	Ciclosporina	Disfunção renal e hepática, aumento da imunossupressão	Sim	Monitorização dos EA
	Tacrolimus	"	Sim	Evitar Gf
Neuropsiquiátricos	Carbamazepina	sonolência, ataxia, náuseas	Sim	Evitar Gf
	Cloripramina	sonolência, depressão respiratória, hipotensão	Sim	Monitorização dos EA
Outras	Carvedilol	Bradicardia, hipotensão	Possível	Monitorização dos EA
	Metadona	Depressão respiratória, hipotensão	Possível	Monitorização dos EA
	Sildenafil	Dor de cabeça, dispnéia(?)	Possível	Monitorização dos EA

\*Suco de grapefruit ou a fruta inteira

\*Significado Clínico desconhecido

## Conclusões

A indução enzimática tem sido relatada como uma interação indesejável que afeta a eficácia e a segurança de fármacos. Frequentemente ela é caracterizada em estudos pré-clínicos *in vitro*<sup>(57)</sup>, e sua aplicabilidade raramente é transferida para a prática médica. Entretanto, as evidências de alterações na biodisponibilidade de fármacos, vinculadas à indução enzimática dos sistemas CYP3A4/P-Gp não permitem ignorar que a eficácia e a segurança de medicamentos dispensados ao paciente tuberculoso, usuários da rifampicina, possam ser comprometidas devido à eventuais interações, sobretudo no caso de pacientes portadores de outras enfermidades concomitantes.

Um estudo realizado em 115 pacientes do Programa de Tuberculose do Hospital Universitário da U.F.R.J. evidenciou que as doenças progressas mais frequentes no tuberculoso são: hipertensão arterial,

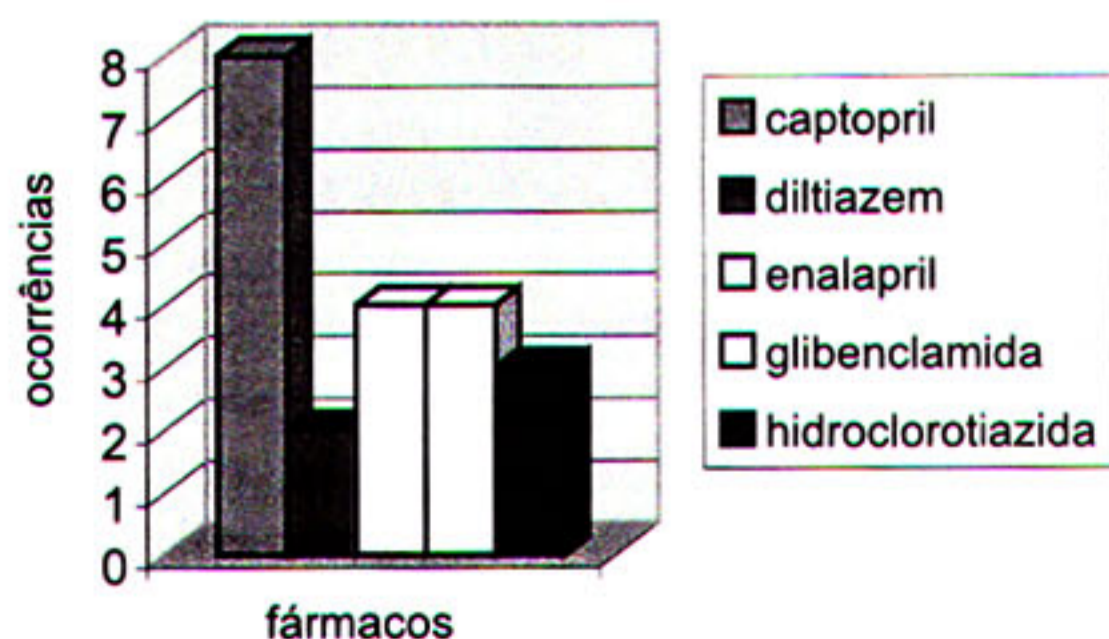
diabetes mellitus, HIV, câncer e problemas gastrintestinais<sup>(58)</sup>. Muitos dos fármacos empregados no tratamento destas doenças em concomitância da tuberculose são substratos do CYP3A4 (Fig. 1) e portanto capazes de terem biodisponibilidade alterada devido a indução do sistema pela rifampicina e outros xenobióticos.

Portanto, para a eficácia e a segurança do tratamento de uma doença concomitante à tuberculose tratada com rifampicina, que demande o uso de fármacos substratos do CYP3A4, é recomendável a implementação de metodologias de monitorização farmacométrica, objetivando estabelecer o nexos causal entre falhas terapêuticas (ou eventos adversos) com alterações na biodisponibilidade da rifampicina e do fármaco substrato do CYP3A4.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Peloquin CA, Nitta AT, Burman WJ, Brudney KF, Miranda-Massari JR, McGuinness ME et al. Low antituberculosis drug concentration in patients with aids. *Annals of Pharmacotherapy* 1966; 30: 919-25.
- 2- Clinical update: impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45(42): 921-5.
- 3- Gan LL, Thakker DR. Application of Caco-2 model in the design and development of orally active drugs: elucidation of biochemical and physical barriers posed by the intestinal epithelium. *Adv. Drug Del. Rev* 1997; 23:77-98.
- 4- Barr WH, Welling PG, Tse FLS, Dighe SV. The role of intestinal metabolism in bioavailability.

**Figura 1** – Fármacos mais frequentemente empregados em tratamentos concomitantes ao da tuberculose



Fármacos substratos do CYP3A4 mais utilizados em concomitância com rifampicina.

- Pharmaceutical Bioequivalence, Eds: Marcel Dekker. New York; 1991. Cap VI.
- 5- König J, Nies AT, Cui Y, Leier I, Keppler D. Conjugate exports pumps of the multidrug resistance protein (MRP) family: localization, substrate specificity, and MRP2-mediated drug resistance. *Biochim. Biophys. Acta* 1999; 1461: 377-94.
  - 6- Lehninger AL, Nelson DL, Cox M. Principles of Biochemistry. 2ª ed. New York: Worth Publishers; 1993.
  - 7- Relling MV, Evans WE. Genetic Polymorphisms of drugs Metabolism. In: Evans, WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Vancouver: Applied Therapeutics 1992 ; p.7(1-32)
  - 8- Warrington JS, Shader RL, Von Moltke LL, Greenblatt DJ. *Drug Metabolism and Disposition* 2000; 28: 392-97.
  - 9- Hörter D, Dressman JB. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001; 46: 75-87.
  - 10- Kobayashi K, Chiba K, Yagi T. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in citalopram N-demethylation by human liver microsomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1997; 280: 927-33.
  - 11- Guengerich FP. Cytochrome P4503A4: regulation and role in drug metabolism. Review. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 1-17.
  - 12- Paine MF, Shen DD, Kunze KL, Perkins JD, Marsh CL, McVicar JP et al. First-pass metabolism of midazolam by the human intestine. *Clin. Pharmacol. Ther* 1996; 60: 14-24.
  - 13- Kolars JC, Awni WM, Merion RM, Watkins PB. First-pass metabolism of ciclosporin by the gut. *Lancet* 1991; 338: 1488-90.
  - 14- Watkins PB. Drug metabolism by cytochromes P450 in the liver and small bowel. *Gastroenterol. Pharmacol* 1992; 21: 511-26.
  - 15- David FVL. On the recognition of mammalian microsomal cytochrome P450 substrates and their characteristics. *Biochem. Pharmacol* 2000; 60: 293-306.
  - 16- Wrighton SA, Vandenbranden M, Ring BJ. The Human Drug Metabolizing Cytochromes P450. *J. Pharmacokinet. Biopharm* 1996; 24(5): 461-73.
  - 17- Dresser GK, Spencer JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition.
  - 18- Kliewer SA, Moore JT, Wade L, Staudinger JL, Watson MA, Jones SA et al. *Cell* 1998; 92: 73-82.
  - 19- Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, Willson TM, Moore JT, Kliewer SA. *J. Clin. Invest* 1998; 102: 1016-23.
  - 20- Bertilsson G, Heidrich J, Svensson K, Asman M, Jendeberg L, Sydow-Backman M et al. *Proc. Natl. Acad. USA* 1998; 95: 12208-13.
  - 21- Blumberg B, Sabbagh W, Juguilon H, Bolado J, van Meter CM, Ong ES et al. *Genes Dev.* 1998; 12: 3195-205.
  - 22- Jones SA, Moore LB, Shenk JL, Wisely GB, Hamilton GA, McKee DD et al. *Mol. Endocrinol.* 2000; 14: 27-39.
  - 23- Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, Willson TM, Moore JT, Kliewer SA. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. *J Clin Invest* 1998; 102(5): 1016-23.
  - 24- Moore LB, Goodwin B, Jones SA, Wisely GB, Serabjit-Singh CJ, Willson TM et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(13): 7500-2.
  - 25- Damkier P, Hansen LL, Brosten K. Rifampicin treatment greatly increases the apparent oral clearance of quinidine. *Pharmacol. Toxicol* 1999; 85: 257-62.
  - 26- Villikka K, Kivisto KT, Luurila H, Neuvonen PJ. Rifampicin reduces plasma concentrations and effects of zolpidem. *Clin. Pharmacol Therap* 1997; 62: 629-34.
  - 27- Hamma MA, Bruce MA, Haehner-Daniels BD, Hall SD. The effect of rifampicin administration on the disposition of fexofenadine. *Clin. Pharmacol. Therap* 2001; 69: 114-21.
  - 28- Lamberg TS, Kivisto KT, Neuvonnen PJ. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 381-85.
  - 29- Villikka K, Kivisto KT, Neuvonen PJ. The effect of rifampin on the pharmacokinetics oral and intravenous ondansetron. *Clin. Pharmacol. Ther* 1999; 65: 377-81.
  - 30- Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rifampicin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 592-97.
  - 31- Kivisto KT, Villikka K, Nyman L, Anttila M, Neuvonen PJ. Tamoxifen and toremifene concentration in plasma are greatly decreased by rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 648-54.
  - 32- Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Rifampicin decrease the plasma concentration and effects of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 495-500.
  - 33- Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Rifampin drastically reduces plasma concentration of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 7-13.
  - 34- Fromm MF, Busse D, Kroemer HK, Eichelbaum M.

- Differential induction of prehepatic and hepatic metabolism of verapamil by rifampin. *Hepatology* 1996;24(4):796-801.
- 35- Kim YH, Yoon YR, Kim YW, Shin JG, Cha IJ. Effects of rifampin on cyclosporine disposition in kidney recipients with tuberculosis. *Transplantation Proc* 1998;30:3570-2.
- 36- Backman JT, Kivisto KT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. The area under plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin. *Eu. J. Clin. Pharmacol* 1998;54:53-8.
- 37- Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Ann Rev Biochem* 1993;62:385-427.
- 38- Suzuki H, Sugiyama Y. Role of metabolic enzymes and efflux transporters in the absorption of drugs from the small intestine. *Eur J Pharm Sci* 2000; 12: 3-12.
- 39- Seelig A. A general pattern for substrate recognition by P-glycoprotein. *Eur J Biochem* 1998; 197: 252-61.
- 40- Gottesman MM, Pastan I. P-glycoprotein and multidrug resistance. *Curr Opin Genet Develop* 1996; 6:610-17.
- 41- Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;27:161-70.
- 42- Hanafay A, Langguth P, Spahn-Langguth H. Pretreatment with potent P-glycoprotein ligands may increase intestinal secretion in rats. *Eur J Pharmacol* 2001;12:405-15.
- 43- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay MV et al. *Jama* 1998; 280: 1569-75.
- 44- Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends in Pharmacological Sciences* 2001; 22(6):292-7.
- 45- Ernst E, Izzo AA. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61(15):2163-75.
- 46- Waterbeemd H. Role of human CYP3A and P-glycoprotein on the absorption of drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2000;12.
- 47- Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furanocoumarins. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furanocoumarins. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(1):14-23.
- 48- Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000;75(9):933-42.
- 49- Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos* 1997 Nov;25(11):1228-33.
- 50- Health Canada is advising Canadians not to take certain drugs with grapefruit juice. Ottawa: Health Canada 2002;21.
- 51- Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest* 1997;99:2545-53.
- 52- Ducharme MP, Warbasse LH, Edwards DJ. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:485-91.
- 53- Kupferschmidt HHT, Ha HR, Ziegler HW, Meier PJ, Krähenbühl S. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:20-8.
- 54- Bailey DG, Arnold JMO, Bend JR, Tran LT, Spence JD. Grapefruit juice-felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:135-40.
- 55- Bailey DG, Arnold JMO, Munoz C, Spence JD. Grapefruit juice-felodipine interaction: Mechanism, predictability, and effect of naringin. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:637-42.
- 56- Ho PC, Saviile DJ, Wanwimolruk S. Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. *J Pharm Pharm Sci* 2001;4(3):217-27.
- 57- Li AP, Maurel P, Gomez-Lechon MJ, Cheng LC, Jurima-Romet M. Preclinical evaluation of drug-drug interaction potential: present status of the application of primary human hepatocytes in the evaluation of cytochrome P450 induction. *Chem Biol Interact* 1997; 107(1-2):5-16.
- 58- Gram KRS, Kritski A, Loredó C, Gonçalves JCS. Implicações clínicas com o uso concomitante de rifampicina e fármacos substratos do CYP3A4: um fator de risco no tratamento da tuberculose. 1º Congresso Nacional de Medicamentos 2002, Ago/Set 30-02; Goiânia, GO 2002. ■