
INTERAÇÕES ENTRE PLANTAS MEDICINAIS E VARFARINA

MEDICINAL PLANTS AND WARFARIN INTERACTIONS

Jacqueline Betinardi FACHINI¹, Ludmilla Louise Moreira AMADEU¹, Cristiane da Silva PAULA²,
Marilis Dallarmi MIGUEL³

1 - Alunas de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Paraná

2 - Doutorado em Ciências Farmacêuticas, docente do curso de Farmácia-UFPR

3 - Doutorado em Agronomia (Produção Vegetal), docente do curso de Farmácia-UFPR

Autor para correspondência: e-mail: crisspaula@onda.com.br

RESUMO

Plantas medicinais são amplamente utilizadas pela população ao redor do mundo o que aumenta as possibilidades da ocorrência de interações com medicamentos. Este trabalho teve o objetivo de realizar uma busca nas bases de dados Medline, Bireme, Science Direct e Scielo, sobre a ocorrência de interações entre plantas medicinais e varfarina. Foram localizados 14 artigos relacionados ao assunto, e o *Ginkgo biloba*, ginseng, alho e erva de São João as plantas envolvidas nas interações normalmente quando associadas à varfarina. Para evitar complicações com o uso inadvertido, é sempre importante que o paciente informe ao médico sobre a utilização de qualquer terapia alternativa, incluindo plantas medicinais..

Palavras-chave: Varfarina, *Ginkgo biloba*, Ginseng, Alho, Erva de São João

ABSTRACT

Medicinal plants are widely used by people around the world which increases the chances of occurrence of drug interactions . This study aimed to conduct a search in Medline , Bireme , Science Direct and Scielo , on the occurrence of interactions between medicinal plants and warfarin. We located 14 articles, and the *Ginkgo biloba* , ginseng, garlic and St. John's wort plants involved in interactions usually when associated with warfarin. To avoid complications with the inadvertent use, it is always important that the patient tell the doctor about the use of any alternative therapy, including medicinal plant.

Keywords: Warfarin, *Ginkgo biloba* , Ginseng, Garlic, St. John's wort

1. INTRODUÇÃO

Plantas medicinais são amplamente utilizadas pela população ao redor do mundo. O conhecimento de que as plantas possuem propriedades terapêuticas é uma herança cultural milenar e que ainda possui grande impacto nos dias de hoje (GASPAR, 2009). Cada vez mais se busca por medicinas “alternativas”, e estudos revelam que a automedicação com plantas medicinais é o meio mais popular dentre elas (IZZO *et al.*, 2005). Esses dados são preocupantes para os profissionais de saúde, pois grande parte ainda não foram estudadas ou regularizadas pelos órgãos competentes como medicamentos alopáticos

(ABEBE, 2002). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) 11% dos medicamentos essenciais são de origem vegetal, sendo outra grande parte de origem semi-sintética, ou seja, desenvolvidos a partir de agentes naturais (CORDEIRO *et al.*, 2005).

Os riscos de interações entre produtos naturais e alopáticos são consideravelmente altos e alarmantes. Por serem de origem natural, são considerados pela maior parte da população como seguros e isentas de toxicidade. Por este motivo, os pacientes não relatam o uso de plantas durante uma consulta médica, dificultando a prevenção de potenciais interações (CUZZOLIN *et al.*, 2007). A prevalência desse tipo de interação medicamentosa é ampla, porém pouco conhecida, devido a negligência dos usuários em reportar efeitos adversos e interações relacionadas aos órgãos competentes (SAW, 2006). É difícil estabelecer a origem de uma interação entre plantas medicinais, fitoterápicos e medicamentos alopáticos, especialmente em pacientes polimedicados, pois muitos compostos químicos presentes na planta não possuem seu mecanismo de ação conhecidos. Também deve-se ressaltar que as plantas medicinais possuem mais de um composto ativo, o que aumenta a probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas (IZZO *et al.*, 2005). Dentre as possíveis interações, ocorrem a alteração da concentração plasmática de outros fármacos, e conseqüente diminuição em sua eficácia e segurança. As interações podem ser classificadas em farmacocinéticas (alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco) e farmacodinâmicas (alterações nos receptores, gerando sinergismo ou antagonismo) (ALEXANDRE *et al.*, 2008).

Algumas plantas medicinais podem aumentar ou diminuir efeitos de fármacos anticoagulantes e são de grande importância, tendo em vista seu uso em terapias, como por exemplo, no tratamento de doenças cardiovasculares (SAW, 2006). Anticoagulantes são os [fármacos](#) usados para prevenir a formação de [trombos](#) sanguíneos, sendo a heparina e a varfarina os mais utilizados na clínica médica. A heparina é utilizada no atendimento imediato e a varfarina, anticoagulante oral para tratamento prolongado (RANG *et al.*, 2011). Os anticoagulantes orais estão entre os fármacos com maior número de interações medicamentosas descritas na literatura (TELES *et al.*, 2012).

Anticoagulantes como a varfarina, originam do dicumarol, um derivado cumarínico, descoberto com a investigação de uma doença hemorrágica no gado alimentado com o trevo-de-cheiro-amarelo fermentado (*Melilotus officinalis* Lam.). A varfarina atua como inibidor da vitamina K epoxirredutase e vitamina K redutase. Ela impede a redução da vitamina K, um cofator essencial para a síntese de fatores da coagulação (II, VII, IX e X) dependentes de vitamina K (KUSTER *et al.*, 2003).

É descrito que um grande número de plantas, como exemplo ginkgo, ginseng, boldo e erva de São João, apresentam interações com a varfarina (IZZO *et al.*, 2005; CHAVEZ *et al.*, 2006). Estas interações podem levar a sérias conseqüências ao paciente, como hemorragia ou trombose (IZZO *et al.*, 2005).

Considerando os riscos do uso concomitante de anticoagulantes e plantas medicinais, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento de informações existentes na literatura sobre a interação entre anticoagulantes e plantas medicinais.

2. MÉTODOS

A revisão de literatura foi realizada consultando as fontes: MEDLINE, BIREME, SCIENCE DIRECT e SCIELO, utilizando como palavras-chaves de busca anticoagulantes (*anticoagulants*), plantas medicinais (*medicinal plants*), interações medicamentosas (*drug interactions*), fitoterápicos (*phytotherapics*), ervas medicinais (*medicinal herbs*) e varfarina (*warfarin*). Foram selecionados artigos publicados entre 2000 e 2015 escritos na língua inglesa e portuguesa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da pesquisa com as palavras-chaves, foram encontrados 20 artigos, dos quais 14 abordavam o assunto de interação. Destes, 12 eram revisões, 1 era um estudo piloto e 1 estudo transversal

Ginkgo biloba, ginseng, alho e erva de São João foram as plantas descritas na literatura com potencial de interação. Dos 14 artigos avaliados, 10 apresentaram interações entre *Ginkgo biloba* e anticoagulantes, 8 abordaram interações com o ginseng, 7 com o alho, e 5 entre erva de São João e anticoagulantes. O medicamento mais relatado apresentar interação com plantas medicinais foi a varfarina.

3.1 Interação varfarina com *Ginkgo biloba*

Ginkgo biloba é um fitoterápico largamente utilizado para tratamentos de condições neurológicas, psiquiátricas e problemas relacionados com memória, atenção e concentração, funções psicomotoras e atividades diárias, conhecido por seu uso na doença de Alzheimer e na demência associada com o avanço da idade (DIAMOND, BAILEY, 2013).

Dentre as ações do ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) encontra-se a capacidade de aumentar a fluidez sanguínea, elevando o risco de hemorragias quando associado a anticoagulantes e/ou antiplaquetários (ALEXANDRE *et al.*, 2008). O uso de ginkgo foi associado a ocorrência de sangramento espontâneo em pacientes saudáveis, possivelmente devido ao efeito antiplaquetário de seu componente ginkgolideo B (CHAVEZ *et al.*, 2006). Esta planta é associada com alguns casos de hemorragia, incluindo sangramento pós-operatório e também hemorragia cerebral quando usada concomitantemente com outros medicamentos (VALLI, GIARDINA, 2002; ZHOU *et al.*, 2007; DIAMOND, BAILEY, 2013; BROWN *et al.*, 2014).

Vários estudos identificaram principalmente a interação entre ginkgo e varfarina. Diamond & Bailey (2013) citam que a planta potencializa os efeitos da varfarina por diminuir seu *clearance* e aumentando a biodisponibilidade. Também citam que um paciente que realizava tratamento de longo prazo com varfarina, apresentou hemorragia intracerebral após iniciar o uso de ginkgo. Neste relato, foi observado que o sangramento cessou após suspensão do fitoterápico (DIAMOND, BAILEY, 2013).

Saw *et al.* (2006) realizaram estudos em um hospital na Malásia e identificaram em uma amostra de 250 pacientes que 40% estavam utilizando medicamentos anticoagulantes e/ou antiplaquetárias. Também foi possível observar que 7,9% utilizavam ginkgo e que em 37,5% havia suspeita de interação entre varfarina e ginseng ou ginkgo. Neste mesmo estudo, os autores verificaram através do preenchimento de questionários, que os pacientes não informavam aos profissionais da saúde que utilizavam plantas medicinais (SAW *et al.*, 2006).

Em geral, o consumo de ginkgo deve ser evitado durante a utilização de agentes de modificação de coagulação e, pelo menos, duas semanas antes da cirurgia. Em pacientes que usaram esta erva extensivamente antes de receber anticoagulante, o potencial para uma interação deve ser considerado. Recomenda-se observação clínica e laboratorial e os doentes devem ser aconselhados a relatar imediatamente qualquer sinal de sangramento ao seu médico, incluindo dor, inchaço, dor de cabeça, tonturas, fraqueza, sangramento prolongado de cortes, aumento do fluxo menstrual, sangramento vaginal, sangramento nasal, sangramento das gengivas de escovação, sangramento anormal ou hematomas, urina vermelha ou marrom, ou fezes vermelhas ou pretas (DRUG INTERACTION CHECKER, 2015).

3.2 Interação varfarina com *Ginseng*

Ginseng refere-se uma ou mais espécies de plantas do gênero *Panax*, sendo as espécies mais conhecidas *Panax ginseng* (Ginseng asiático), *Panax quinquefolius* (Ginseng americano), *Panax japonicus* (Ginseng japonês) e *Panax notoginseng* (Ginseng chinês) (VALLI, GIARDINA, 2002; LEE, KIM, 2014). É amplamente utilizado, especialmente na medicina tradicional, com propriedades curativas, promovendo vigor e longevidade (VALLI, GIARDINA, 2002; LEE, KIM, 2014). Na China o Ginseng é utilizado no tratamento de angina pectoris, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca (VALLI, GIARDINA, 2002). Além disso, ginseng também apresenta atividade antioxidante e anti-inflamatória (LEE, KIM, 2014).

Estudo realizado por Lee & Kim (2014), reportou ocorrer sinergismo na interação entre ginseng vermelho e varfarina em pacientes com reposição da válvula cardíaca. Neste caso foi recomendado o uso somente sob monitoração. Além disso um caso de interação entre o ginseng e a varfarina, foi reportado, em que o paciente, que fazia uso contínuo do anticoagulante, apresentou discrepante alteração em seu tempo

de pró-trombina após iniciar terapia com cápsulas de ginseng (ALEXANDRE *et al.*, 2008). Desta forma é possível sugerir que o ginseng tenha efeito antitrombótico *in vivo*, podendo ser utilizado em pacientes com risco de trombose e doenças cardiovasculares (LEE, KIM, 2014).

O Ginseng pode reduzir as concentrações sanguíneas e efeito hipoprotrombinêmico da varfarina. O mecanismo exato da interação é desconhecido, mas pode envolver os efeitos esteroideais do componente ginsenosídeo, o que teoricamente pode induzir o metabolismo da varfarina. Em geral, o consumo de suplementos a base de ginseng ou grandes quantidades de ginseng devem ser evitados durante a utilização da varfarina. A mesma precaução pode ser aplicável durante a terapêutica com outros anticoagulantes orais (DRUG INTERACTION CHECKER, 2015).

3.3 Interação varfarina com *Allium sativum*

Suplementos contendo alho (*Allium sativum*) são utilizados na redução da pressão arterial, tratamento de hipercolesterolemia, inibição da aterosclerose e melhora da circulação (VALLI, GIARDINA, 2002; BROWN *et al.*, 2012).

Pesquisa sugere que o alho pode interagir com anticoagulantes, agindo na modulação da expressão das diferentes isoformas do citocromo P450 (ALEXANDRE *et al.*, 2008). De acordo com Brown *et al.* (2014), a administração de alho em doses acima da recomendada ou sua associação com anticoagulantes aumenta o risco de sangramento. Há relatos que alho pode aumentar o tempo de protrombina e o índice internacional normalizado, relacionados com a via extrínseca da coagulação, em pacientes tratados com varfarina (VALLI, GIARDINA, 2002; ZHOU *et al.*, 2007).

A administração concomitante de alho e anticoagulantes como a varfarina pode gerar uma série de problemas hemorrágicos como hematúria e hemorragia retrobulbar (ALEXANDRE *et al.*, 2008). Inibição da agregação plaquetária por substâncias presentes no alho foram demonstradas *in vitro* e *in vivo* (CHAVEZ *et al.*, 2006). Alguns componentes sulfurados presentes no alho possuem ação fibrinolítica e antitrombótica, e são usados terapêuticamente para esse fim, entretanto deve-se ressaltar a importância da suspensão desse tipo de tratamento em pacientes que serão submetidos a cirurgia. Em geral, o consumo de suplementos de alho e grandes quantidades de alho deve ser evitado durante a utilização de agentes de modificação de coagulação. O potencial para interação deve ser considerado em pacientes que usaram o alho, antes de receber terapia anticoagulante. Recomenda-se observação clínica e laboratorial e os pacientes devem ser aconselhados a relatar imediatamente qualquer sinal de sangramento ao seu médico (DRUG INTERACTION CHECKER, 2015).

3.4 Interação varfarina com *Hypericum perforatum*

O *Hypericum perforatum* é utilizado no tratamento da depressão leve e moderada. Diversos estudos relataram que o hipérico, também conhecido como erva de São João (*Hypericum perforatum*) possui interação com muitos fármacos, dentre eles os anticoagulantes (BIFFIGNANDI, BILIA, 2000). Esta espécie ativa enzimas do sistema citocromo P450, inclusive CYP1A2, que é responsável pelo metabolismo hepático da varfarina. Estudos clínicos mostram que a erva de São João diminui a concentração plasmática da Femprocumona, um anticoagulante químico (IZZO *et al.*, 2005). Cordeiro *et al.* (2005) afirmam que o hipérico age como indutor enzimático, diminuindo os níveis plasmáticos dos anticoagulantes (BIFFIGNANDI, BILIA, 2000).

3.5 Interação varfarina com outros vegetais

Pacientes com distúrbios de coagulação, aqueles que aguardam por uma cirurgia ou ainda os que fazem uso de anticoagulantes em sua terapia devem estar alertas com relação ao uso da sálvia, dong quai (ginseng feminino) e mamão, além dos já citados anteriormente (FUGH-BERMAN, 2000). Estudos em animais demonstraram que a administração oral de sálvia por 3 dias altera significativamente a farmacocinética da varfarina, aumentando sua concentração plasmática (CHAVEZ *et al.*, 2006).

Um estudo com coelhos relatou que o chá verde é um potente inibidor de trombina, o que sugere que seu extrato pode ser benéfico no tratamento de doenças vasculares, entretanto aumenta também o risco de sangramento quando associado com medicamentos antiplaquetários e/ou anticoagulantes (CHAVEZ *et al.*, 2006).

Outra planta utilizada com fins terapêuticos que pode interagir com a varfarina é o mamão (IZZO *et al.*, 2005). Um paciente apresentou aumento de tempo de protrombina após adicionar extrato de mamão em sua farmacoterapia (IZZO *et al.*, 2005). O mecanismo pelo qual isso acontece ainda é desconhecido, porém essa interação pode ser potencialmente fatal. O mamão é contraindicado para pacientes que usam anticoagulantes orais pois pode provocar lesões na membrana mucosa do trato gastrointestinal.

Alguns casos de interação com o gengibre (*Zingiber officinale*) também foram relatados, portanto deve-se alertar os pacientes com relação ao consumo excessivo de gengibre (CHAVEZ *et al.*, 2006).

A associação de algumas plantas medicinais e fitoterápicos, concomitantes com anticoagulantes deve ser desencorajada, porém, nos casos em que o paciente insiste na combinação, seus parâmetros de coagulação devem ser frequentemente monitorados (FUGH-BERMAN, 2000).

4. CONCLUSÃO

Diversas plantas medicinais podem apresentar interação com medicamentos anticoagulantes. Na revisão realizada foi possível observar que o Ginkgo, ginseng e alho foram as plantas que mais apresentaram registro de interações. Entende-se a seriedade do uso concomitante dessas plantas medicinais com anticoagulantes, pelo fato de que podem resultar em graves consequências clínicas. Sendo assim, é importante ressaltar a necessidade de estudos mais aprofundados, completos e atualizados para servirem de fonte de informação para profissionais da saúde e também pacientes, visando evitar os efeitos negativos da administração associada dessas drogas. Além disso, é de extrema importância que os profissionais da saúde estejam preparados para questionar pacientes do uso das plantas, e também encorajar os pacientes a sempre informarem todos os medicamentos utilizados em seus tratamentos. Além disso, estudos futuros poderiam focar em pesquisas sobre quais plantas medicinais são mais utilizadas em cada região do país, discutindo as melhores formas de identificar interações com medicamentos alopáticos além de informar os pacientes sobre as consequências dessas interações.

5. REFERÊNCIAS

- ABEBE, W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J. Clin. Pharm. Ther.* v. 27, n. 6, p. 391-401, 2002.
- ALEXANDRE, R.F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C.M.O. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. **Rev. bras. farmacogn.** v.18, n. 1, p. 117-126, 2008.
- BIFFIGNANDI, P. M.; BILIA, A. R. The growing knowledge of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) Drug interactions and their clinical significance. **Current therapeutic research.** v. 61, n. 7, p. 389-394, 2000.
- BROWN, D. G.; WILKERSON, E. C.; LOVE, W. E. A review of traditional and novel oral anticoagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons. **J. Am. Acad. Dermatol.** v. 72, n.3, p. 524-534, 2014.
- CHAVEZ, M. L.; JORDAN, M. A.; CHAVEZ, P. I. Evidence-based drug-herbal interactions. **Life Sciences**, v. 78, p. 2146–2157, 2006.
- CORDEIRO, C. H. G.; CHUNG, M. C.; SACRAMENTO, L. V. S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper*

methysticum. **Rev. bras. farmacogn.** v.15, n. 3, p. 272-278, 2005.

CUZZOLINI, L.; FRANCINI-PESENTI, F.; ZAFFANI, S.; BROCADELLO, F.; PENGO, V.; BENONI, G. Knowledges about herbal products among subjects on warfarin therapy and patient–physician relationship: a pilot study. *Pharmacoepidemiology And Drug Safet.* [Pharmacoepidemiol Drug Saf.](#) v. 16, n. 9, p. 1014-1017, 2007.

DIAMOND, B. J.; BAILEY, M. R. Ginkgo biloba: Indications, Mechanisms, and Safety. *Psychiatric Clinics of North America.* [Psychiatr Clin North Am.](#) v. 36, n. 1, p. 73-83, 2013.

DRUG INTERACTION CHECKER, 2015. Disponível em: <http://www.drugs.com/>. Acesso em: jan/2015.

FUGH-BERMAN, A. Herb-drug interactions. **The Lancet.** v. 8, n 355(9198), p. 134-138, 2000.

GASPAR, L. Plantas medicinais. Pesquisa Escolar Online, Fundação Joaquim Nabuco, Recife. Disponível em: <[http://basilio.fundaj.gov.br/pesquisa escolar/](http://basilio.fundaj.gov.br/pesquisa_escolar/)>. Acesso em: 08/05/2015.

IZZO, A. A.; DI CARLO, G.; BORELLI, F.; ERNST, E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. [Int J Cardiol.](#) v. 98, n 1, p. 1-14, 2005.

KUSTER, R. M.; ROCHA, L. M. Cumarinas, Cromonas e Xantonas. In: SIMÕES, C. M. O. SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; MELLO, J. C. P., MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia da Planta ao Medicamento.** Porto Alegre/Florianópolis: Ed. da UFRGS/Ed. da UFSC, 2003.

LEE, C. H.; KIM, J. H. A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases. **Journal of Ginseng Research.** v. 38, n. 3, p. 161-166, 2014.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 778p.

SAW, J. T.; BAHARI, B. J.; ANG, H. H.; LIM, Y. H. Potential drug–herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. [Complement Ther Clin Pract.](#), v. 12, n. 4, p. :236-41, 2006.

TELES, J. S.; FUKUDA, E. Y.; FEDER, D. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. **Einstein**, v. 10, n. 1, p. 110-5, 2012.

VALLI, G.; GIARDINA, E. G. V. Benefits, Adverse Effects and Drug Interactions of Herbal Therapies With Cardiovascular Effects. **J Am Coll Cardiol**. v. 39, n. 7, p. 1083-1095, 2002.

ZHOU, S. F.; ZHOU, Z. W.; LI, C. G.; CHEN, X.; YU, X.; XUE, C. C.; HERINGTON, A. Identification of drugs that Interact with herbs in drug development. Identification of drugs that Interact with herbs in drug development. **Drug Discov Today**. v. 12, n. 15-16, p. 664-73, 2007.