



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

HELLENCLÉIA PEREIRA CUNHA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA FARMACOLÓGICA DA FLUOXETINA E DA
NIMESULIDA COADMINISTRADAS COM *Panax ginseng* EM RATOS *W1STAR***

Recife
2017

HELLENCLÉIA PEREIRA CUNHA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA FARMACOLÓGICA DA FLUOXETINA E DA
NIMESULIDA COADMINISTRADAS COM *Panax ginseng* EM RATOS WISTAR**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Obtenção e Avaliação de Produtos Naturais e Compostos Bioativos.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Bernadete de Sousa Maia

Co-Orientador: Prof. Dr. Filipe Silveira Duarte

Recife
2017

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

- C972a Cunha, Hellencléia Pereira.
Avaliação da eficácia farmacológica da fluoxetina e da nimesulida coadministradas com *Panax ginseng* em ratos wistar / Hellencléia Pereira Cunha. – 2017.
61 f.: il.; 30 cm.
- Orientadora: Maria Bernadete de Sousa Maia.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2017.
Inclui referências e anexos.
1. Combinação de medicamentos. 2. Medicamentos fitoterápicos. 3. *Panax ginseng*. 4. Antidepressivos. 5. Anti-inflamatórios. I. Maia, Maria Bernadete de Sousa (Orientadora). II. Título.
- 616.07 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2017-056)

HELLENCLÉIA PEREIRA CUNHA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA FARMACOLÓGICA DA FLUOXETINA E DA
NIMESULIDA COADMINISTRADAS COM *Panax ginseng* EM RATOS WISTAR**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 16/02/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Bernadete de Sousa Maia (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof^a. Dr^a. Rosali Maria Ferreira da Silva (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Eryvelton de Sousa Franco (Examinador Externo)
Instituto Brasileiro de Gestão e Marketing - IBGM

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISAS E PÓS-GRADUAÇÃO

Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vânia Pinheiro Ramos

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Antônio Rodolfo de Faria

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Almir Gonçalves Wanderley

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Rafael Matos Ximenes

Aos meus pais, Antonia Maria dos
Anjos Cunha e Gilberto Pereira da
Cunha, pelo amor e apoio
incondicional,

Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo.

Aos meus pais, *Antonia* e *Gilberto*, por confiarem em mim e estarem sempre ao meu lado; à minhas irmãs, *Gilcicléia* e *Gilce Hellen*, pelo companheirismo e por tornarem minha vida mais feliz com a presença de *Sarah* e *Maria Alice*; e à minha avó, *Maria José*, pelos incontáveis dias de oração pela nossa família.

Ao meu namorado, *Adolfo Sávio*, pelo apoio e por me incentivar sempre a lutar para alcançar meu objetivo.

A minhas amigas *Renata*, *Patrícia*, *Risoleta*, *Aline*, *Alamisne*, *Camila*, *Hyalyne*, e *Rebeka*, por todo o carinho, companheirismo e amizade.

À minha orientadora *Profª Drª Maria Bernadete*, por todo o apoio e aprendizado compartilhado desde a iniciação científica até a elaboração deste trabalho.

Ao meu Co-Orientador *Prof. Dr. Filipe Duarte*, pela oportunidade da parceria neste trabalho, dedicação e por todo apoio e ensinamentos.

Ao *Dr. Eryvelton Franco*, pelo apoio e pela disponibilidade para ensinar as técnicas e manuseio de animais e equipamentos.

Aos meus amigos do Laboratório de Farmacologia de Produtos Bioativos, *Larissa*, *Camila*, *Ana Katarina*, *Thamires*, *Carol*, *Carla* e *Luana*, por toda a ajuda e amizade.

À Universidade Federal de Pernambuco, em especial ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas e todos os seus membros.

Ao Laboratório de Farmacologia de Produtos Bioativos e Laboratório de Neurofarmacologia Experimental da Universidade Federal de Pernambuco pelo apoio.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) pelo apoio financeiro concedido.

E a todos que contribuíram de forma direta ou indireta nessa conquista.

“Se vi mais longe foi por estar de pé sobre ombros de gigantes.”

Isaac Newton

RESUMO

A polifarmácia tem sido cada vez mais utilizada por pacientes idosos no tratamento de doenças crônicas. Além dos medicamentos prescritos por profissionais de saúde, muitos pacientes buscam a fitoterapia como medicina complementar. Entretanto, o uso concomitante de fitoterápicos com outros medicamentos pode trazer consequências ao paciente do ponto de vista clínico. O presente estudo teve por objetivo analisar a possível interferência do fitoterápico *Panax ginseng* sobre os efeitos farmacológicos da fluoxetina e da nimesulida, em modelos animais de depressão, memória e inflamação. Para isso, ratos *Wistar* adultos machos divididos em três grupos experimentais (n=8) foram submetidos ao regime de tratamento oral agudo (três doses em 24 horas) ou por 14 dias (estudo subcrônico) com veículo (água destilada 1,5 mL/kg, controle), fluoxetina (20 mg/kg) ou fluoxetina (20 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg). Posteriormente, os animais foram avaliados nos testes da natação forçada ou campo aberto. Para os testes de inflamação aguda e crônica, os animais foram agrupados em quatro grupos experimentais (n=6): controle (água destilada, 1,5 mL/kg), nimesulida (10 mg/kg), *P. ginseng* (100 mg/kg) ou nimesulida (10 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg), e submetidos ao modelo de edema de pata induzido por carragenina (estudo agudo, por 240 minutos) ou por Adjuvante de Freund (estudo crônico, por 40 dias). No teste da inflamação subcrônica, os animais foram divididos em três grupos (n=6): controle (água destilada, 1,5 mL/kg), nimesulida (10 mg/kg) ou nimesulida (10 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg), sendo induzida a formação de granuloma por “pellets” de algodão. Os resultados mostraram que houve uma potencialização do efeito antidepressivo no grupo de animais tratados com *P. ginseng* + fluoxetina, com três doses em 24 horas, efeito este que não foi observado no tratamento subcrônico (14 dias). Verificou-se também que *P. ginseng* não modificou o efeito anti-inflamatório da nimesulida, nos estudos de inflamação aguda, subcrônica e crônica, e o mesmo apresentou um efeito anti-inflamatório semelhante ao da nimesulida. Conclui-se que o tratamento com *P. ginseng* modifica o efeito da fluoxetina em testes comportamentais de depressão e memória agudos, mas não modifica em testes subcrônicos e não interfere no efeito da nimesulida em testes de inflamação aguda, subcrônica e crônica em ratos.

Palavras-chave: Combinação de Medicamentos. Medicamentos Fitoterápicos. *Panax ginseng*. Antidepressivos. Anti-inflamatórios.

ABSTRACT

Polypharmacy has been increasingly used by elderly patients in the treatment of chronic diseases. In addition to medicines prescribed by health professionals, many patients seek herbal medicine as complementary medicine. However, the concomitant use of herbal medicines with other medicinal products may have consequences for the patient from a clinical point of view. The present study aimed to analyze the possible interference of the phytotherapeutic *Panax ginseng* on the pharmacological effects of fluoxetine and nimesulide in animal models of depression, memory and inflammation. For this, adult male *Wistar* rats divided into three experimental groups (n = 8) underwent acute oral treatment (three doses in 24 hours) or 14 days (subchronic study) with vehicle (distilled water 1.5 mL/Kg, control), fluoxetine (20 mg/kg) or fluoxetine (20 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg). Subsequently, the animals were evaluated in the forced swimming or open field tests. For the acute and chronic inflammation tests, the animals were grouped into four experimental groups (n = 6): control (distilled water, 1.5 mL/kg), nimesulide (10 mg/kg), *P. ginseng* (100 mg/Kg) or nimesulide (10 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg) and submitted to the carrageenan-induced paw edema model (acute study, for 240 minutes) or by Freund's Adjuvant (chronic study, 40 days). In the subchronic inflammation test, the animals were divided into three groups (n = 6): control (distilled water, 1.5 mL/kg), nimesulide (10 mg/kg) or nimesulide (10 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg), granuloma formation being induced by cotton pellets. The results showed that there was a potentiation of the antidepressant effect in the group of animals treated with *P. ginseng* + fluoxetine, with three doses in 24 hours, an effect that was not observed in the subchronic treatment (14 days). It was also found that *P. ginseng* did not modify the anti-inflammatory effect of nimesulide in acute, subchronic and chronic inflammation studies, and it had an anti-inflammatory effect similar to nimesulide. It is concluded that the treatment with *P. ginseng* modifies the effect of fluoxetine in behavioral tests of depression and acute memory, but does not modify in the subchronic tests and does not interfere in the effect of nimesulide in tests of acute, subchronic and chronic inflammation in rats.

Key words: Drug Combinations. Phytotherapeutic Drugs. *Panax ginseng*. Antidepressive Agents. Anti-Inflammatory Agents.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estrutura química básica dos ginsenosídeos.....	23
Figura 2. Fórmula química da fluoxetina (FLX) e da norfluoxetina (NFLX).....	27
Figura 3. Teste da Natação Forçada, mostrando os diferentes tipos de movimentos exibidos pelo animal durante o teste: imobilidade, natação e escalada.....	28
Figura 4. Estrutura química da nimesulida.....	31
Figura 5. Efeito do tratamento agudo (3 doses em 24 h) com veículo/controle (1,5mL/kg; v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) sobre o Tempo de Imobilidade de ratos <i>Wistar</i> no Teste da Natação Forçada.....	40
Figura 6. Efeito do tratamento agudo (3 doses em 24 h) com veículo/controle (1,5mL/kg; v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) na Movimentação Total de ratos <i>Wistar</i> no Teste do Campo Aberto.....	42
Figura 7. Efeito do tratamento agudo (3 doses em 24 h) com veículo/controle (1,5 mL/kg; v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) no comportamento de levantar (<i>rearing</i>) de ratos <i>Wistar</i> no Teste do Campo Aberto.....	42
Figura 8. Efeito do tratamento subcrônico (14 dias) com veículo/controle (1,5mL/kg; v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) sobre o Tempo de imobilidade de ratos <i>Wistar</i> no Teste da Natação Forçada.....	43
Figura 9. Efeito do tratamento subcrônico (14 dias) com veículo/controle (1,5mL/kg; v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) sobre a movimentação total de ratos <i>Wistar</i> no Teste do Campo Aberto.....	44
Figura 10. Efeito do tratamento subcrônico (14 dias) com veículo/controle (1,5mL/kg; v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) no comportamento de levantar de ratos <i>Wistar</i> no Teste do Campo Aberto.....	45
Figura 11. Volume do edema de pata (em mL) de ratos <i>Wistar</i> tratados com veículo/controle (1,5mL/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.), nimesulida (10	

mg/kg; v.o.) + <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) ou <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) no modelo de edema induzido por carragenina.....	47
Figura 12. Volume do edema de pata (em mL) de ratos <i>Wistar</i> tratados com nimesulida (10 mg/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.) + <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) ou <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) no modelo de edema induzido por carragenina.....	48
Figura 13. Peso do granuloma de ratos <i>Wistar</i> tratados com veículo/controle (1,5mL/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.) ou nimesulida (10 mg/kg; v.o.) + <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.).....	49
Figura 14. Volume do edema de pata (em mL) no modelo de artrite induzida por Adjuvante de Freund, em ratos <i>Wistar</i> tratados com veículo/controle (1,5mL/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.) + <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) ou <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.).....	50
Figura 15. Volume do edema de pata (em mL) de ratos <i>Wistar</i> tratados com nimesulida (10 mg/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.) + <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) ou <i>P. ginseng</i> (100 mg/kg; v.o.) no modelo de edema induzido por Adjuvante de Freund.....	50

LISTA DE SIGLAS

5-HT: 5-hidroxitriptamina

ADTs: Antidepressivos Tricíclicos

AINEs: Anti-inflamatórios Não-Esteroides

ANOVA: Análise de Variância

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CNPQ: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

COXs: Ciclo-oxigenases

CYP450: Citocromo P450

FLX: Fluoxetina

IFF: Interação Fármaco - Fármaco

IFN: Interação fármaco - Nutriente

IM: Interação Medicamentosa

IMAO: Inibidor da Monoaminoxidasa

ISRSs: Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

NLFX: Norfluoxetina

OMS: Organização Mundial de Saúde

PGs: Prostaglandinas

PVC: Policloreto de vinila

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SNC: Sistema Nervoso Central

SUS: Sistema Único de Saúde

TNF: Teste da Natação Forçada

UFPE: Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	17
2.1.1. Interações Farmacêuticas.....	17
2.1.2. Interações Farmacocinéticas.....	18
2.1.3. Interações Farmacodinâmicas.....	19
2.1.4. Interação Fármaco-Nutriente.....	19
2.1.5. Interação Fármaco-Fármaco.....	19
2.1.6. Interação Fármaco-Fitoterápico.....	20
2.2. FATORES RELACIONADOS ÀS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	20
2.3. USO DE MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS E FITOTERÁPICOS.....	21
2.4. <i>Panax ginseng</i>	23
2.5. DEPRESSÃO E ANTIDEPRESSIVOS.....	25
2.5.1. Fluoxetina.....	26
2.5.2. Modelos Animais para Avaliação da Atividade Antidepressiva de Compostos Bioativos.....	27
2.5.2.1. Teste da Natação Forçada.....	27
2.5.2.2. Teste do Campo Aberto.....	29
2.6. INFLAMAÇÃO E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES.....	29
2.6.1. Nimesulida.....	30
2.6.2. Testes para Avaliação da Atividade Anti-Inflamatória de Compostos Bioativos.....	31
2.6.2.1. Inflamação Aguda: <i>Edema de Pata Induzido por Carragenina</i>	31
2.6.2.2. Inflamação Subcrônica: <i>Lesão Granulomatosa Induzida por “Pellets” de Algodão</i>	32
2.6.2.3. Inflamação Crônica: <i>Indução de Artrite por Adjuvante de Freund</i>	32
3. OBJETIVOS	34
3.1. OBJETIVO GERAL.....	34
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
4. MATERIAL E MÉTODOS	35
4.1. ANIMAIS.....	35
4.2. DROGAS E SOLUÇÕES.....	35

4.3. AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIDEPRESSIVO DA FLUOXETINA EM RATOS <i>WISTAR</i> TRATADOS CONCOMITANTEMENTE COM <i>Panax ginseng</i>	35
4.3.1. Teste da Natação Forçada.....	35
4.3.2. Avaliação da Atividade Locomotora no Teste do Campo Aberto (<i>Open-Field</i>).....	36
4.4. AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DA NIMESULIDA EM RATOS <i>WISTAR</i> TRATADOS CONCOMITANTEMENTE COM <i>Panax ginseng</i>	37
4.4.1. Inflamação Aguda: <i>Edema de Pata Induzido por Carragenina</i>	37
4.4.2. Inflamação Subcrônica: <i>Lesão Granulomatosa Induzida por “Pellets” de Algodão</i>	38
4.4.3. Inflamação Crônica: <i>Artrite Induzida por Adjuvante de Freund</i>	39
4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1. EFEITO ANTIDEPRESSIVO DA FLUOXETINA APÓS ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE COM O FITOTERÁPICO <i>Panax ginseng</i>	40
5.2. EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DA NIMESULIDA APÓS ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE COM O FITOTERÁPICO <i>Panax ginseng</i>	47
6. CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53
ANEXO A – Aprovação do Estudo pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPE	61

1. INTRODUÇÃO

O uso de fitoterápicos pela população mundial é considerado uma modalidade de terapia complementar ou alternativa em saúde e seu uso tem sido crescente na população de diversos países (MARLIÉRE et al., 2008). Entretanto, uma das preocupações em relação ao uso desses, advém do fato de que muitos usuários têm a falsa ideia de que tais produtos são inócuos e que não apresentam potencial de toxicidade por serem "naturais" (MACHADO et al., 2014).

Os usuários de medicamentos à base de plantas medicinais são predominantemente idosos, portadores de doenças crônicas e por isso, na maioria das vezes, já utilizam outros tipos de medicamentos (alopáticos, por exemplo). Sabe-se que os idosos constituem um grupo que é frequentemente exposto à polifarmácia, termo que define o uso de múltiplos medicamentos pelo mesmo paciente (HERMANN; VON RICHTER, 2012; ALEXANDRE et al., 2008). Somado a isso, existe o fato que parte considerável dos usuários, ou pacientes, não revelam aos prescritores sobre a utilização de fitoterápicos (MACHADO et al., 2014), por assim acreditarem que a fitoterapia é isenta de efeitos adversos, sendo incapaz de provocar alterações na ação de outros medicamentos (ALEXANDRE et al., 2008).

No entanto, a ocorrência de interações com fitoterápicos pode ser maior que as interações entre medicamentos alopáticos, pois estes normalmente contêm substâncias químicas simples, enquanto quase todos os medicamentos à base de plantas medicinais contêm uma mistura de substâncias farmacologicamente ativas (IZZU, 2012). Assim, o risco potencial para a ocorrência de interações medicamentosas entre fármacos e fitoterápicos torna-se maior (QI et al., 2011) e essas interações podem levar a mudanças tanto no perfil farmacocinético quanto no perfil farmacodinâmico de um ou de ambos (ALEXANDRE et al., 2008; SALVI; HEUSER, 2008).

Panax ginseng é um dos fitoterápicos mais populares do mundo, representando o segundo mais vendido nos Estados Unidos, em 2000, sendo descrito na literatura diferentes atividades farmacológicas, podendo ser citada as ações anti-inflamatória, antioxidante e anticancerígena, além de melhoria da função psicológica (AURICCHIO et al., 2007). Fitoterápicos como *P. ginseng* fazem parte da lista de medicamentos utilizados pela população idosa, que já faz uso crônico de outros medicamentos (ALEXANDRE et al., 2008). Entre os medicamentos mais

frequentemente utilizados por idosos, podem-se citar fármacos antidepressivos, e também anti-inflamatórios não esteroides, que são amplamente utilizados na clínica (MARIN et al., 2008) como, por exemplo, a fluoxetina (MUKAI; TAMP, 2009) e a nimesulida (MARIN et al., 2008), respectivamente. Dentro desse contexto, torna-se importante o conhecimento de potenciais interações medicamentosas decorrentes do uso concomitante de medicamentos alopáticos, como fluoxetina e nimesulida, e fitoterápicos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentosas (IM) são definidas por Hoefler (2008) como “eventos clínicos em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente ambiental”. Um fármaco pode interferir no perfil farmacocinético ou farmacodinâmico do outro, assim como, também pode interagir com outras substâncias, como alimentos e plantas medicinais (KAWANO et al., 2006). As IMs têm então diversas classificações e podem ser benéficas ou prejudiciais à saúde (SCHELLAK, 2006).

As IMs são benéficas quando resultam em diminuição dos efeitos indesejados à terapia ou quando promovem ampliação intencional da eficácia, prolongamento da duração do efeito ou redução da dosagem dos medicamentos (SILVA et al., 2010). Um exemplo clássico de IM benéfica ocorre no tratamento da hipertensão arterial severa, em que a combinação de medicamentos com mecanismos de ação diferentes promove a redução mais eficiente da pressão arterial (SECOLI, 2001).

Por outro lado, as IMs são consideradas prejudiciais quando levam à ocorrência de efeitos indesejáveis ou reações adversas (SILVA et al., 2010), como a associação de aminoglicosídeos e bloqueadores neuromusculares, que ocasiona paralisia respiratória no indivíduo, e a coadministração de álcool e barbitúricos, conduzindo o paciente ao estado de coma (SECOLI, 2001).

2.1.1. Interações Farmacêuticas

Considera-se interação farmacêutica ou interação físico-química, quando dois ou mais medicamentos interagem entre si, por mecanismos puramente físico-químicos (LIMA; CASSIANI, 2009). Trata-se de uma incompatibilidade medicamentosa que ocorre antes da administração dos fármacos no organismo, como por exemplo, a formação de complexo entre tiopental e suxametônio, quando os dois são misturados na mesma seringa (KAWANO et al., 2006).

Essas interações físico-químicas podem resultar em: alterações organolépticas, diminuição, inativação ou aumento da toxicidade de um ou mais fármacos originais ou formação de novo composto (que pode ser ativo, inócuo,

tóxico) e normalmente resultam em alterações macroscópicas, porém a ausência destas não garante a inexistência de interação medicamentosa (HOEFLER, 2008).

2.1.2. Interações Farmacocinéticas

As interações farmacocinéticas acontecem em uma das seguintes etapas pelas quais passam os fármacos: absorção, distribuição, biotransformação ou excreção (CARIBÉ, 2013). Nesse tipo de interação é importante destacar as alterações no perfil de medicamentos que possuem baixo índice terapêutico (ex.: glicosídeos digitálicos, imunossupressores, anticoagulantes, citotóxicos, antidiabéticos, entre outros), pois pequenas alterações em seus níveis séricos podem ocasionar perda do efeito terapêutico ou aparecimento de efeitos adversos, devido ao aumento da toxicidade (HOEFLER, 2008).

Grande parte das interações farmacocinéticas pode ocorrer devido a efeitos da droga no sistema enzimático do citocromo P450 (CYP450), onde as drogas assumem o papel de inibidores ou indutores enzimáticos, podendo assim interferir no metabolismo de uma segunda droga (CABRERA et al., 2009).

A inibição enzimática leva ao aumento no tempo da biotransformação do próprio fármaco e de outros que tenham sido administrados concomitantemente (exemplo de fármacos inibidores enzimáticos: alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, dissulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, hidrocloramida, isoniazida, cetoconazol, metronidazol, fenilbutazona e verapamil) (HOEFLER, 2008). A consequência desse atraso é um maior tempo de ação farmacológica do (s) agente (s), situação às vezes indesejada, especialmente em doentes com distúrbio hepático ou renal (SECOLI, 2001).

Já os indutores enzimáticos (ex.: barbituratos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, tabaco etc.) aumentam a metabolização de outros agentes e assim, reduzem os níveis plasmáticos dos mesmos (HOEFLER, 2008). A indução é um processo lento (7-10 dias) e algumas associações com indutores podem gerar sérios problemas, por exemplo, o maior risco de gravidez em mulheres recebendo simultaneamente fenitoína e contraceptivos orais (SECOLI, 2001).

2.1.3. Interações Farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas causam modificações no efeito bioquímico produzido pelo medicamento (LIMA; CASSIANI, 2009). Geralmente ocorrem no local de ação dos medicamentos (ex.: receptores farmacológicos) ou através de mecanismos bioquímicos específicos, sendo capazes de causar efeitos semelhantes (sinergismo) ou opostos (antagonismo) (SECOLI, 2001). Um exemplo de sinergismo de ação é a potencialização do efeito depressor no Sistema Nervoso Central (SNC) pela associação de benzodiazepínicos com analgésicos opióides; e de antagonismo, o emprego de flumazenil na reversão da depressão e parada respiratória causada pela intoxicação por benzodiazepínicos (KAWANO et al., 2006).

2.1.4. Interação Fármaco-Nutriente

Considera-se interação fármaco-nutriente (IFN) o evento que ocorre quando o efeito farmacológico de uma droga é alterado pela ingestão de determinado nutriente ou pelo estado nutricional do paciente (REIS, 2004). Essas interações normalmente resultam em alteração do estado nutricional do paciente, como, por exemplo, o metotrexato e a ciclosporina, que danificam a mucosa intestinal, diminuindo a absorção de cálcio pelo organismo (MOURA; REYES, 2002). Também é bem documentado na literatura que os aminoácidos presentes na dieta enteral competem com a levodopa tanto na absorção intestinal, quanto na penetração no cérebro, o que pode diminuir o efeito antiparkinsoniano do medicamento (COOPER; BROCK; MCDANIEL, 2008).

2.1.5. Interação Fármaco-Fármaco

Uma interação fármaco-fármaco (IFF) ocorre quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro (HAMMES et al., 2008). Como exemplo, temos a nimesulida que é capaz de interagir com o metotrexato, aumentando os níveis séricos deste. Por isso, é recomendável a precaução em situações em que a nimesulida é utilizada com o metotrexato no período situado entre 24 h (antes ou após o tratamento), evitando um aumento dos níveis séricos do metotrexato, o que poderia levar a um incremento da sua

toxicidade (TEXEIRA, 2009).

2.1.6. Interação Fármaco-Fitoterápico

Uma interação do tipo Fármaco – Fitoterápico consiste na alteração do efeito do fármaco devido a um ou mais componentes ativos presentes no fitoterápico, ou vice versa (PAIXÃO et al., 2016). Uma vez que todos os medicamentos à base de plantas medicinais são misturas de mais de um composto bioativo, tais combinações aumentam a probabilidade da ocorrência de IMs (IZZO, 2012).

Sintomas característicos da síndrome serotoninérgica, como agitação, confusão mental, tremores, sudorese, náuseas, convulsões, entre outros, são resultantes do uso concomitante de produtos a base de *Hypericum perforatum L.* (erva de São João) com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram) (CORDEIRO et al., 2005).

Porém muitas interações ainda não possuem mecanismo estabelecido e alguns estudos mostram dados divergentes. Uma revisão feita por Izzo (2012) reuniu alguns estudos acerca de interações envolvendo *P. ginseng*, e concluiu que este tem a capacidade de inibir a agregação plaquetária “in vitro”. Entretanto alguns ensaios clínicos demonstraram que os extratos de *P. ginseng* não tiveram efeito sobre a função plaquetária em humanos e não alterou a farmacocinética ou a farmacodinâmica da varfarina, confrontando ainda com outros estudos clínicos encontrados, que mostraram a diminuição do efeito anticoagulante da varfarina quando utilizada com *P. ginseng* em voluntários saudáveis.

Assim o uso combinado de fármacos e fitoterápicos apesar de ser uma prática prevalente, ainda é controversa (LEE et al., 2008), necessitando de mais estudos acerca do assunto.

2.2. FATORES RELACIONADOS ÀS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ocorrência de IMs está relacionada a vários fatores, como aqueles relacionados ao paciente, ao medicamento e à prescrição medicamentosa. Os fatores genéticos, idade, condições gerais de saúde, funções renal e hepática, consumo de álcool, tabagismo, dieta, entre outros, influenciam a suscetibilidade para IMs (CORDEIRO, 2005). Algumas populações são mais vulneráveis à ocorrência de

IMs tais como idosos, portadores de doenças crônicas, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, imunodeprimidos e portadores de insuficiência renal e/ou hepática (GONÇALVES et al., 2013). Devido às condições clínicas essas populações são expostas ao uso de um número elevado de medicamentos, prescritos e não prescritos, e estes, por sua vez, podem adicionar mais um fator de risco à farmacoterapia (BAGATINI et al., 2011). Como principais fatores de risco relacionados ao medicamento, podem-se destacar o potencial de indução ou inibição enzimática e a margem terapêutica do fármaco (LIMA; CASSIANI, 2009).

A prescrição medicamentosa envolve o entendimento das mudanças próprias da idade, tanto estrutural quanto funcional, de vários órgãos e sistemas que podem alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica de muitos medicamentos (ROMANO-LIEBER et al., 2002). Sabe-se que a incidência de IMs aumenta exponencialmente com o número de fármacos prescritos (LIMA; CASSIANI, 2009). Segundo Bagatini et al. (2011), estima-se que exista um risco de interação de 13% quando o paciente faz uso de dois medicamentos, de 58% quando há uso de cinco, e de 82% nos casos em que são consumidos sete ou mais medicamentos.

2.3. USO DE MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS E FITOTERÁPICOS

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) preveem que em 2025, haverá mais idosos que crianças no planeta. O Brasil acompanha essa tendência mundial, podendo atingir nesse mesmo período o sexto lugar na lista de países com maior número de idosos (SCHMITT-JÚNIOR, 2013). Em 2010, o Censo Populacional mostrou que os idosos correspondiam a 12% da população brasileira (SANTOS et al., 2013).

O aumento da idade vem acompanhado de alterações fisiológicas e bioquímicas que podem propiciar o desenvolvimento de doenças, muitas delas crônicas, fazendo dos idosos a faixa etária usuária dos serviços de saúde com o maior consumo de medicamentos (HORIUCHI et al., 2016). As doenças mais frequentes são patologias do aparelho circulatório, doenças endócrinas, metabólicas e nutricionais (SCHMITT-JÚNIOR, 2013). Essas alterações nas funções fisiológicas levam a uma farmacocinética diferenciada e maior sensibilidade aos efeitos terapêuticos e adversos dos fármacos (HORIUCHI et al., 2016).

Segundo Gonçalves (2013), figuraram entre as categorias terapêuticas mais

comuns: medicamentos com ação no sistema cardiovascular, sistema nervoso central, metabolismo e trato digestório. Entre as subcategorias de medicamentos, destaca-se o uso de anti-hipertensivos, ansiolíticos, anti-inflamatórios, analgésicos e medicamentos a base de plantas medicinais.

Para a OMS, 70-95% da população mundial dependem da medicina tradicional e a maioria destas práticas inclui a utilização de extratos vegetais ou dos seus componentes ativos (CARMONA; PEREIRA, 2013). No Brasil, a Resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2004, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), normatizou o registro de medicamentos fitoterápicos. Em 2006 foi criada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS), visando ampliar as opções terapêuticas oferecidas aos usuários do SUS, com a proposta de garantir à população o acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e outros serviços relacionados, com segurança, eficácia e qualidade (BALBINO; DIAS, 2010). Sabe-se ainda que 14-31% dos usuários de drogas de prescrição combinam esses fármacos com medicamentos tradicionais (COLATO, 2010).

Apesar dos fitoterápicos serem considerados pela maioria dos usuários, incapazes de causar danos, a automedicação coloca em risco à saúde da população. Essa prática pode acentuar os riscos relacionados aos medicamentos prescritos, retardar o diagnóstico adequado e mascarar doenças (SANTOS et al., 2013). Deve-se considerar que o uso de mais de um medicamento aumenta significativamente a complexidade do regime terapêutico, o que aumenta consequentemente a probabilidade de ocorrência de IMs e reações adversas (SCHMITT-JÚNIOR, 2013).

Tratando-se de medicamentos à base de plantas medicinais, o reconhecimento das interações pode ser complicado devido ao grande número de variáveis envolvidas, pois muitos extratos contêm diferentes tipos de compostos químicos com várias propriedades farmacológicas (IZZO, 2011). Além disso, a composição de um extrato pode variar em função da sua origem geográfica, da idade da planta, da colheita, de tratamentos pós-colheita, dos critérios de padronização, da estabilidade e às vezes também podem estar sujeitos à contaminação e erros de identificação (COLATO, 2010). Apesar de ser preconizada uma padronização de componentes presentes em medicamentos fitoterápicos, no Brasil, o controle da comercialização pelos órgãos competentes é bastante

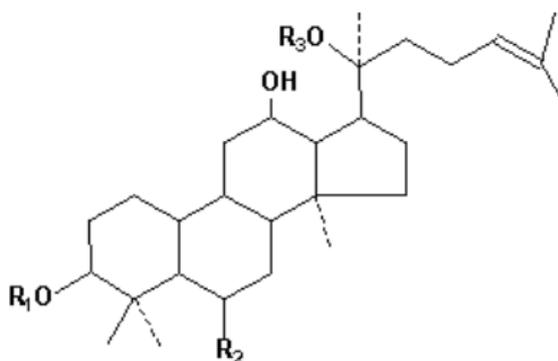
incipiente, assim como as pesquisas realizadas para avaliação do uso seguro de plantas medicinais e fitoterápicos (BALBINO; DIAS, 2010).

Dessa maneira, o uso concomitante de fitoterápicos pode minimizar, aumentar ou antagonizar o efeito de um fármaco, podendo levar a alterações indesejáveis à farmacoterapia (PAIXÃO et al., 2016). Assim, é importante e necessária a contribuição dos profissionais de saúde para otimizar o uso racional de medicamentos, principalmente pelas populações de risco e assim reduzir ao máximo as complicações decorrentes de seu consumo (SANTOS et al., 2013).

2.4. *Panax ginseng*

Panax ginseng CA. Mey., pertencente à família *Araliaceae*, é popularmente conhecido como ginseng e é amplamente utilizado na medicina tradicional, principalmente nos países do leste asiático, para melhoria de funções fisiológicas e tratamento de diversas condições fisiopatológicas (RAMESH et al., 2012). Esta espécie possui diversas moléculas bioativas, incluindo saponinas, ácidos polissacarídeos, peptídeos, poliacetilenos, alcaloides e compostos fenólicos (BAI et al., 2016). Cerca de 40 tipos de saponinas já foram isoladas, sendo denominadas de ginsenosídeos (Figura 1) e representam os componentes ativos responsáveis pelas atividades farmacológicas (CHO et al., 2016).

Figura 1. Estrutura química básica dos ginsenosídeos.



Fonte: Andrade (2009).

Dentre as atividades farmacológicas descritas na literatura para *P. ginseng* destacam-se: atividade anti-inflamatória (KIM et al., 2011), efeitos neuroprotetores (AURICCHIO et al., 2007), cardioprotetores (TIAN et al., 2017) e hepatoprotetores

(RAMESH et al., 2012), ação antioxidante no sistema reprodutor e sistema imunológico (KOPALLI et al., 2016), além de atividade antidiabética (XIONG et al., 2010; MURTHYA; DANDINB; PAEKA, 2014), antitumoral (DU et al., 2011) e anticâncer (OH et al., 2014).

No Brasil, *P. ginseng* está na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado da ANVISA com a indicação para casos de estado de fadiga física e mental. A via de administração preconizada é a via oral, sua venda não necessita de prescrição médica e tem a indicação para ser utilizado por um período de no máximo três meses (ANVISA, 2014). No mercado popular, *P. ginseng* está disponível na forma de: ginseng em pó, xarope, vinho, comprimidos, cápsulas, suplementos alimentares e até cosméticos à base de ginseng (MURTHYA; DANDINB; PAEKA, 2014).

Tem sido demonstrado que quando administrados por via oral, os ginsenosídeos são muito difíceis de sofrerem desagregação pelo suco gástrico ou pelas enzimas hepáticas (RAMESH et al., 2012; KOPALLI et al., 2016). Assim, eles são biotransformados por bactérias da flora no lúmen intestinal humano e os metabólitos resultantes (RH2, PPD e PPT) ou produtos transformados enzimaticamente demonstram as ações farmacológicas (KIM et al., 2011).

Uma vez que *P. ginseng* é considerado “natural”, os seus efeitos terapêuticos são subvalorizados pelo consumidor, dificultando a farmacovigilância, mais concretamente a detecção de eventuais interações com fármacos que possam ser administrados simultaneamente (FERNANDES, 2011).

Existem alguns estudos na literatura que sugerem uma potencial interação entre medicamentos fitoterápicos à base de *P. ginseng* e antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), anticoagulantes, contraceptivos orais, anti-hipertensivos e hipoglicemiantes, apesar de nem sempre estar especificada a quantidade de *P. ginseng* presente no extrato (FERNANDES, 2011). Um ensaio clínico randomizado e multicêntrico, que avaliou a possível interferência do extrato G115 de ginseng sobre a eficácia de uma vacina polivalente para o vírus influenza, verificou que ocorreu uma redução significativa nos sintomas característicos da gripe nos pacientes tratados com o medicamento fitoterápico (SCAGLIONE et al., 1996). Outros ensaio clínico mostrou que *P. ginseng* não altera a farmacocinética e a farmacodinâmica da varfarina (JIANG et al., 2004), confrontando com outro estudo publicado que mostrou redução no efeito anticoagulante da varfarina, quando a

mesma foi coadministrada com *P. ginseng* (YUAN et al., 2004).

De acordo com as exigências legais, seria de se esperar que um produto fitoterápico apresentasse uma constância na qualidade, com conhecimento de sua eficácia e dos riscos potenciais, porém vários produtos que estão no mercado não atendem às exigências legais, não havendo, muitas vezes, uma fiscalização mais rigorosa na comercialização destes pelo órgão competente (CAMPESATO, 2005).

2.5. DEPRESSÃO E ANTIDEPRESSIVOS

A depressão é definida pela Associação Psiquiátrica Americana, como um transtorno heterogêneo, que muitas vezes se manifesta com sintomas nos níveis psicológico, comportamental e fisiológico (CRYAN; MARKOU; LUCKI, 2002). Os sintomas depressivos podem estar presentes em 13% a 20% da população em um dado momento, e 2% a 3% desta podem se encontrar seriamente prejudicadas por um distúrbio afetivo, que são divididos em transtornos bipolares e transtornos depressivos, estes últimos por sua vez, se subdividem em depressão maior, distímia e tipos não especificados (SCHELLACK, 2006). A depressão maior ocorre em 40 a 60% de todas as hospitalizações (GRAEFF; GUIMARÃES, 2012) e estima-se que em 2030, seja o primeiro maior problema de saúde em termos de qualidade de vida e incapacitação da população mundial (COELHO et al., 2010).

A depressão, em contraste direto com a ansiedade, está associada com uma deficiência nas concentrações de serotonina e noradrenalina nas sinapses centrais do cérebro. A terapia antidepressiva é representada pelas seguintes classes de fármacos: antidepressivos tricíclicos (ADTs), IMAO e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), que tem como finalidade aumentar as concentrações desses neurotransmissores nos locais das sinapses (SCHELLACK, 2006). Os fármacos antidepressivos produzem, em média, uma melhora dos sintomas depressivos em 60 a 70% dos pacientes (COELHO, 2010), mas o humor do paciente deprimido só começa a melhorar depois de cerca de dez a quatorze dias de tratamento com a droga (SCHELLACK, 2006).

Tratando-se de depressão, o uso de ISRSs consolidou-se como a primeira escolha para o tratamento de pacientes idosos (MUKAI; TAMP, 2009), por não apresentarem nenhum dos efeitos colaterais dos ADTs (efeitos anticolinérgicos), porém, suor excessivo e disfunções sexuais são os efeitos colaterais desagradáveis

que podem ocorrer (SCHELLACK, 2006). Fluoxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, paroxetina e fluvoxamina são os representantes dessa classe, que também é útil no tratamento da síndrome do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno do estresse pós-traumático (MACEDO; FALCÃO, 2011). O cloridrato de fluoxetina é, certamente, o fármaco mais utilizado atualmente na clínica, fazendo parte, no Brasil, da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (WAGNE, 2015).

2.5.1. Fluoxetina

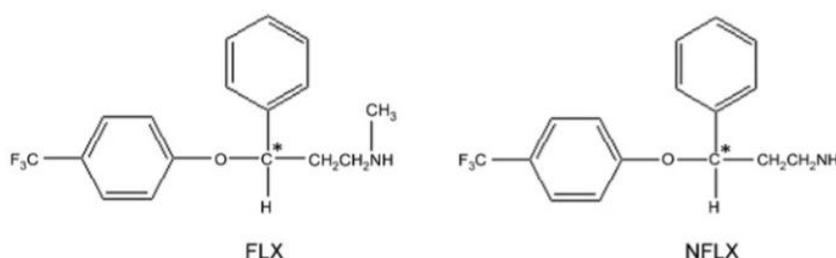
A fluoxetina, cloridrato de N-metil-8- [4- (trifluorometil) fenoxi] benzeno propanamina (C₁₇H₁₈F₃NO.HCl) (figura 2), possui um peso molecular de 345,8 e é um pó cristalino, branco ou quase branco, ligeiramente solúvel em água (ANVISA, 2010). A presença do substituinte p-trifluorometil na molécula parece contribuir para a elevada seletividade da droga e a sua potência para a inibição da recaptação da serotonina, que se dão possivelmente como resultado do seu efeito eletrorretirador e por sua lipofilicidade (EL-DAWY; MABROUK; EL-BARBARY, 2002). A fluoxetina inibe seletivamente a recaptação da serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) nos neurônios pré-sinápticos, sendo classificada de acordo com o seu mecanismo de ação (MAYA et al., 2000). Ao inibir o transportador da 5-HT, a fluoxetina aumenta o nível extracelular do neurotransmissor na fenda sináptica de muitas regiões do cérebro, resultando na potencialização da neurotransmissão serotoninérgica, que medeia uma variedade de comportamentos (QU et al., 2009).

A fluoxetina foi introduzida no mercado farmacêutico na década de 1980 e não inibe a recaptação da norepinefrina e tem pouca afinidade pelos receptores muscarínicos (SABBIONIA et al., 2004). Ao contrário dos ansiolíticos benzodiazepínicos, todos os antidepressivos elevada latência para benefício sobre os sintomas da ansiedade e depressão, com a desvantagem de requerer administração regular e demorar duas ou mais semanas para que haja efeito terapêutico (GRAY; HUGHES, 2015).

A fluoxetina é administrada uma vez por dia na forma de cápsulas ou gotas, a dose típica é de 20mg para o tratamento da depressão, distúrbios de ansiedade e distúrbios obsessivo-compulsivos. Quando necessário, e, no caso de a bulimia, a dose pode ser aumentada até 60 ou 80 mg/dia (SABBIONIA et al., 2004).

A droga é extensivamente metabolizada no fígado, por enzimas do citocromo P450 e seu principal produto é o metabólito ativo desmetilado norfluoxetina (figura 2) (MAYA et al., 2000). Tem sido relatado que a norfluoxetina é tão potente quanto o fármaco original (QU et al., 2009). Em estudos clínicos, a fluoxetina apresenta uma meia-vida média de 1-3 dias e o seu metabólito uma meia-vida mais longa de 4-16 dias. (SABBIONIA et al., 2004).

Figura 2. Fórmula química da fluoxetina (FLX) e da norfluoxetina (NFLX).



Fonte: Unceta et al., 2007.

2.5.2. Modelos Animais para Avaliação da Atividade Antidepressiva de Compostos Bioativos

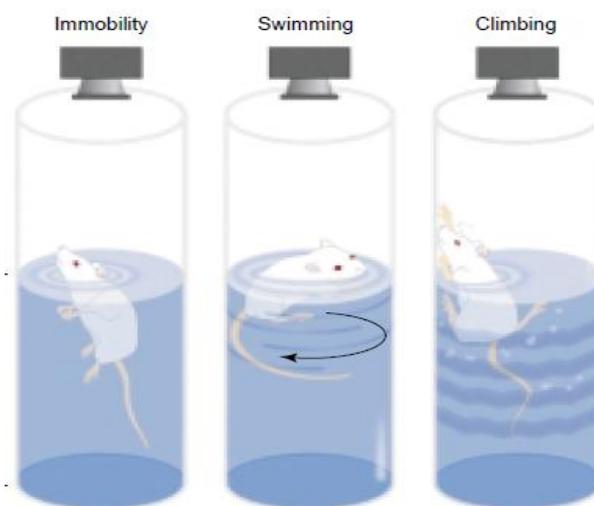
Na ciência experimental, modelo é uma simplificação da realidade, que permite estudar mecanismos ainda não conhecidos pela simulação do fenômeno em condições mais simples e são empregados nos diversos ramos da ciência (CRUZ; LANDEIRA-FERNANDEZ, 2012).

2.5.2.1. Teste da Natação Forçada

O Teste da natação forçada (TNF), também chamado de desespero comportamental (“*behavioral despair*”), foi proposto por Porsolt et al. (1977), e reflete a ação dos antidepressivos que, geralmente, reduzem o tempo de imobilidade apresentado pelos animais. Tem sido um dos mais empregados para avaliar a atividade antidepressiva pré-clínica devido a sua fácil utilização, grande reprodutibilidade entre os laboratórios e pela habilidade de detectar um grande espectro de agentes antidepressivos (BORSINI; MELI, 1988; CRYAN; MARKOU; LUCKI, 2002).

O teste consiste em colocar o animal em um cilindro de policloreto de vinila - PVC contendo água, de modo que o animal não consiga fugir (figura 3). Inicialmente, o animal apresenta movimentos para tentar escapar do cilindro (escalar o cilindro e nadar de um lado para o outro), mas após um determinado tempo o animal desenvolve uma postura de imobilidade. Este comportamento reflete o fracasso na tentativa de escapar do estímulo estressante (comportamento de desespero), o qual equivaleria ao retardo psicomotor observado em muitos pacientes deprimidos (WILLNER, 1984). A imobilidade também pode ser um comportamento adaptativo do animal para a manutenção de energia ou um estado de desesperança no qual o animal perde a expectativa de fuga (PRESTON, 1990). De maneira geral, os antidepressivos reduzem a duração da imobilidade do animal (BORSINI & MELI, 1988), no entanto, algumas vezes esses efeitos não aparecem no tratamento com dose única, mas somente após 14 ou 21 dias de tratamento (LAPA et al., 2003).

Figura 3. Teste da Natação Forçada, mostrando os diferentes tipos de movimentos exibidos pelo animal durante o teste: imobilidade, natação e escalada.



Fonte: Adaptada de Cryan; Markou; Lucki, 2002.

Faz-se necessário realizar testes complementares para descartar tais interferências, pois drogas estimulantes como a anfetamina diminuem o tempo de imobilidade no TNF e não apresentam efeito antidepressivo na clínica. Já as drogas amnésicas podem diminuir o tempo de imobilidade no TNF por alterações nos mecanismos de consolidação da memória (PRESTON, 1990; WILLNER, 1984). Com isso, faz-se necessário a realização de experimentos adicionais com modelos que avaliam a atividade locomotora e a memória, sendo o teste no campo aberto um dos

modelos mais utilizados para esta finalidade (KELLY, 1993).

2.5.2.2. Teste do Campo Aberto

O teste do campo aberto é utilizado para verificar as alterações comportamentais e motoras, baseado no comportamento espontâneo dos animais, sendo muito útil para excluir a possibilidade de alguma interferência no comportamento de imobilidade exibida nos testes de efeito tipo antidepressivo, como no teste de natação forçada. Substâncias estimulantes do SNC tendem a aumentar os parâmetros comportamentais registrados neste teste, enquanto que substâncias depressoras tendem a diminuí-los (COELHO, 2010). Verifica-se que a tendência do animal em um ambiente novo é a de explorá-lo, apesar do conflito com o medo provocado pelo ambiente novo. Assim, este teste permite uma avaliação da atividade estimulante ou depressora de um dado composto (LAPA et al., 2003).

O teste é realizado em uma arena circular ou quadrada cercada por paredes e o assoalho é marcado com pequenos quadrantes, o que permite a quantificação da atividade locomotora do animal. Esse teste sugere que a atividade motora do animal indica o seu estado emocional e o efeito de drogas ansiolíticas tem sido amplamente demonstrado nesse modelo (CRUZ; LANDEIRA-FERNANDEZ, 2012). Durante o teste, o número de quadrantes cruzados com todas as patas e elevações em um período de 5 minutos são utilizados como parâmetro para a avaliação da atividade locomotora e exploratória dos animais (COELHO, 2010).

2.6. INFLAMAÇÃO E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

O processo inflamatório consiste na resposta orgânica diante de uma lesão ou infecção e seus mecanismos são bastante complexos, envolvendo vários mediadores (LENZ, 2009). A primeira resposta é caracterizada por vasodilatação, seguida da ativação de células endoteliais e dos leucócitos circulantes, com posterior aumento na permeabilidade vascular e exsudação de líquidos para os tecidos (SCHELLACK, 2006). O extravasamento plasmático contribui para ativação de vários sistemas como o complemento, o da coagulação, sistema fibrinolítico e o sistema das cininas, que desencadeiam a formação de substâncias quimiotáticas, atraindo células e estimulando a liberação de diversos mediadores inflamatórios

(histamina, bradicinina, serotonina e produtos da cascata do ácido araquidônico) (SILVA, 2010).

O ácido araquidônico encontra-se esterificado nos fosfolípidios das membranas das células e uma vez liberado, pela ação das fosfolipases, é metabolizado através de duas vias enzimáticas distintas: a via das ciclooxygenases, que desencadeia a biossíntese das PGs, prostaciclina e tromboxanos, e a via da lipoxigenases, responsável pela síntese dos leucotrienos, lipoxinas e outros compostos (SOUSA et al., 2016).

Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) representam uma das classes de fármacos mais comumente utilizados em processos inflamatórios, agudos e crônicos, exibindo boa atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética (LENZ, 2009). Os AINEs atuam inibindo as isoformas das ciclooxygenases (COXs) e consequentemente a síntese de PGs, mediadores inflamatórios que contribuem para dor, febre e inflamação (SALVATO et al., 2015). Durante o processo inflamatório, as COXs são enzimas chave no primeiro passo para a biossíntese das prostaglandinas a partir do substrato ácido araquidônico (LI et al., 2011). A COX-1 é constitutivamente expressa, enquanto COX-2 é altamente indutível por vários fatores e está associada à inflamação (SULEIMANI et al., 2010).

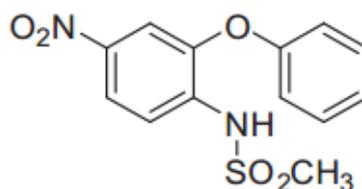
Fazem parte desta classe, medicamentos muito conhecidos, em parte por alguns já estarem disponíveis no mercado há muito tempo e pelo vasto número de situações em que são utilizados, como o ácido acetilsalicílico, diclofenaco, meloxicam, ibuprofeno e nimesulida (SOUSA; ARAÚJO-NETO; PARTATA, 2016). No entanto, uma desvantagem no uso de AINEs é o fato de estarem associados a efeitos adversos gastrointestinais, além de toxicidade hepática e renal (LI et al., 2011). Em geral, os AINEs podem agravar problemas renais, principalmente em idosos hipertensos e diabéticos, além de aumentar o risco de IMs (LIMA et al., 2016).

2.6.1. Nimesulida

A nimesulida, 4-nitro-2-fenoxi-trifluorometano-sulfonamida (figura 4), apresenta-se na forma de um pó amarelo pálido, cristalino, inodoro e não higroscópico (SOUSA; ARAÚJO-NETO; PARTATA, 2016). É um AINE pertencente à classe das sulfonamidas, apresenta maior seletividade para a COX-2 do que para a COX-1 e é comumente utilizada para inflamação do trato respiratório superior,

sistema osteoarticular, cefaleia, mialgias e dor pós-operatória, com menor incidência de efeitos gástricos (LENZ, 2009; LI et al., 2011).

Figura 4. Estrutura química da nimesulida.



Fonte: Li et al., 2011.

A nimesulida é bem absorvida quando administrada por via oral e a presença de alimentos no estômago não reduz a taxa de absorção do fármaco. Tem um tempo de meia-vida de 3,2 a 6 horas, sendo biotransformada no fígado, através das isoenzimas do citocromo P450 (CYP), em que a CYP2C9 e CYP2C19 estão envolvidas nas reações de hidroxilação. O seu metabólito principal é a 4-hidroxi-nimesulida, que é ainda ativo farmacologicamente e é o único metabólito detectável no plasma. A nimesulida é principalmente excretada por via urinária e cerca de 98% é excretada na urina, num período de 24h (SOUSA; ARAÚJO-NETO; PARTATA, 2016).

2.6.2. Testes para Avaliação da Atividade Anti-Inflamatória de Compostos Bioativos

Os modelos animais são ferramentas indispensáveis para identificar a atividade biológica de drogas e fornecer informações sobre a uma situação fisiopatológica que se estuda (CRYAN; MARKOU; LUCKI, 2002).

2.6.2.1. Inflamação Aguda: *Edema de Pata Induzido por Carragenina*

Trata-se de um teste comumente utilizado para avaliar a atividade anti-inflamatória de compostos ativos, baseada na inibição do edema produzido na pata traseira do animal pela injeção intra-plantar da carragenina (agente flogístico). A carragenina é um polissacarídeo de algas da família *Rhodophyceae*, caracterizado como agente edematogênico inespecífico, sendo um modelo padrão eficaz em

níveis não tóxicos (LENZ, 2009).

O edema inflamatório induzido é resultante da ação de vários mediadores inflamatórios. Nos primeiros 60 minutos são liberados predominantemente histamina e serotonina, nos 120 minutos, cininas e a partir dos 180 minutos há liberação maciça de prostaglandinas. A partir desse tempo o edema é mantido principalmente pela produção de prostaglandinas, atingindo pico em quatro horas (LAPA et al., 2003; SILVA, 2001).

O edema é expresso pela diferença do volume da pata antes da aplicação da carragenina e após um determinado período de tempo e esse volume é medido por pletismometria, sistema que converte o deslocamento de líquido em volume (LENZ, 2009).

2.6.2.2. Inflamação Subcrônica: *Lesão Granulomatosa Induzida por “Pellets” de Algodão*

Trata-se de um teste utilizado para avaliar a atividade anti-inflamatória, frente a um processo inflamatório subcrônico, que apresenta uma reprodutibilidade confiável. São implantados na região subcutânea axilar do animal, “pellets” de algodão para induzir a resposta inflamatória, por meio da formação de uma cápsula granulomatosa. Inicialmente ocorre acúmulo de fluido e material proteico, com infiltração de neutrófilos. Ao final do sexto dia o granuloma é uma cápsula fibrosa vascularizada, contendo fibroblastos e células mononucleares infiltrantes. Na avaliação do modelos, quanto menor a cápsula fibrosa, mais intenso o efeito anti-inflamatório (LENZ, 2009).

2.6.2.3. Inflamação Crônica: *Indução de Artrite por Adjuvante de Freund*

O adjuvante de Freund é composto pela mistura de óleo mineral não metabolizável, um surfactante e uma micobactéria (*Mycobacterium tuberculosis* ou *Mycobacterium butyricum*) e esta combinação é bastante efetiva para produzir uma resposta inflamatória e intensificar a resposta imunológica no animal (LENZ, 2009). Pela injeção subplantar do Adjuvante de Freund na pata traseira do animal, é induzido um modelo de artrite reumatoide, que é adequado para a avaliação da atividade anti-inflamatória crônica, pois mimetiza os sinais e sintomas da artrite

reumatoide humana. É um teste que propicia condições clínicas e histológicas semelhantes às verificadas nas doenças osteoarticulares, incluindo as mudanças histopatológicas, a infiltração celular, a hipersensibilidade e o edema da articulação afetada (GOMES et al., 2014).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Determinar a influência do fitoterápico *Panax ginseng* sobre a atividade farmacológica da fluoxetina e da nimesulida em ratos *Wistar*.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito do tratamento agudo e subcrônico (14 dias) com o fitoterápico *P. ginseng* sobre o efeito antidepressivo da fluoxetina através do Teste de Natação Forçada e do Teste do Campo Aberto;
- Avaliar o efeito do tratamento agudo com o fitoterápico *P. ginseng* sobre a atividade anti-inflamatória da nimesulida em modelo experimental de inflamação aguda (Edema de Pata Induzido por Carragenina);
- Avaliar o efeito do tratamento de doses repetidas (7 dias) com o fitoterápico *P. ginseng* sobre o efeito anti-inflamatório da nimesulida modelo experimental de inflamação subcrônica (Lesão Granulomatosa Induzida por “Pellets” de Algodão);
- Avaliar o efeito do tratamento de doses repetidas (40 dias) com o fitoterápico *P. ginseng* sobre o efeito anti-inflamatório da nimesulida em modelo experimental de inflamação crônica (Artrite Induzida por Adjuvante de Freund).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. ANIMAIS

Ratos *Wistar* (275 – 400g), mantidos em condições ambientais semelhantes recebendo água “*ad libitum*” e ração. O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, com o protocolo nº CEUA 0010-2015 (Anexo A).

4.2. DROGAS E SOLUÇÕES

A fluoxetina (Daforin®, lote: 805213), a nimesulida (lote: 887711) e o fitoterápico à base de *Panax ginseng* (Gerovital®, lote: 740599), fabricados pelo mesmo laboratório farmacêutico (Grupo EMS®), foram adquiridos em uma farmácia comunitária do Recife. A fluoxetina e a nimesulida foram utilizadas na forma farmacêutica gotas e as doses utilizadas foram as que já são bem definidas na literatura. O fitoterápico à base de *P. ginseng* foi adquirido na forma de cápsula gelatinosa, sendo preparado na forma líquida, diluindo-se o conteúdo da cápsula em água destilada (veículo). A dose utilizada de *P. ginseng* foi calculada a partir da dose indicada para humanos descrita na bula do fitoterápico.

A carragenina Tipo IV e o Adjuvante de Freund foram adquiridos na Sigma-Aldrich Nordeste. A carragenina foi preparada em solução salina, na concentração de 1% v/v e o Adjuvante de Freund foi adquirido na forma pronta para uso.

4.3. AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIDEPRESSIVO DA FLUOXETINA EM RATOS *WISTAR* TRATADOS CONCOMITANTEMENTE COM *Panax ginseng*

Foram realizados testes de depressão e memória para estudo da possível interferência de *P. ginseng* sobre o efeito farmacológico da fluoxetina.

4.3.1. Teste da Natação Forçada

Foi seguido o protocolo experimental descrito em Slattery & Cryan (2012). Para isso, ratos *Wistar* foram divididos em três grupos (n=8 animais/grupo) e os

animais foram submetidos a duas sessões: sessão treino e sessão teste. Na sessão treino, o animal foi colocado individualmente em um cilindro de PVC contendo água ($23 \pm 2^{\circ}\text{C}$) a uma altura de 25 cm da base, de modo que o animal não conseguisse fugir do cilindro. Passado 15 minutos de natação forçada, os ratos foram removidos da água, secos com toalhas de papel e, em seguida, mantidos em uma caixa aquecida com uma lâmpada de 40 W, por 30 minutos, e devolvidos às suas gaiolas de origem.

Para o tratamento agudo, após o treino, os ratos receberam por via oral, três doses de água destilada (veículo/controle; 1,5mL/kg), fluoxetina (20 mg/kg) ou fluoxetina (20 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg), 23, 5 e 1h antes da realização do teste de natação forçada. Já para o tratamento de doses repetidas (subcrônico, 14 dias), os animais receberam diariamente, em dose única: água destilada (1,5mL/kg), fluoxetina (20 mg/kg) ou fluoxetina (20 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg), durante 14 dias consecutivos. A primeira dose foi realizada 1 hora após o treino e a última dose, 1 hora antes do teste.

No dia da sessão teste, cada rato foi novamente colocado individualmente em um cilindro de PVC contendo água, nas mesmas condições descritas acima, sendo registrados durante 5 minutos os seguintes parâmetros comportamentais: latência para o primeiro episódio de imobilidade, período inicial de movimentação após colocar o animal para nadar (fuga da situação desagradável) e tempo total de imobilidade (período em que o animal permanece imóvel realizando apenas movimentos leves necessários para manter-se boiando na água). As sessões foram gravadas com uma câmera digital, o vídeo foi posteriormente analisado e os parâmetros comportamentais exibidos pelos grupos foram analisados.

4.3.2. Avaliação da Atividade Locomotora no Teste do Campo Aberto (Open-Field)

Foi seguido o protocolo experimental descrito em Kelly (1993). O campo aberto ou arena foi constituído de madeira coberta com fórmica impermeável branca, com o chão branco de 100 x 100 cm (dividida por linhas pretas em quadrantes) e paredes brancas (40 cm de altura). Os animais (ratos *Wistar*) foram divididos em três grupos (n=8 animais/grupo): controle (água destilada; 1,5mL/kg), fluoxetina (20 mg/kg) ou fluoxetina (20 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg) e os animais passaram por

uma sessão treino e uma ou duas sessões teste. Na sessão treino, cada rato foi colocado individualmente no centro da arena e a frequência de locomoção foi contabilizada de acordo com o número de quadrantes percorridos, bem como o número de comportamentos de levantar (*rearing*), durante 5 minutos.

Para o tratamento agudo, os animais foram tratados, por via oral, com água destilada (veículo/controle; 1,5mL/kg), fluoxetina (20 mg/kg) ou fluoxetina (20 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg), 23, 5 e 1 h antes da sessão teste (3 doses repetidas em 24 horas). Assim, 24 horas após a primeira exposição ao campo (treino), os animais foram novamente avaliados no campo aberto (teste), sendo contabilizados mais uma vez, o número de quadrantes percorridos e o levantamento, durante 5 minutos.

Para o tratamento crônico, os animais receberam, por via oral, uma dose diária única por 14 dias, de acordo com seu grupo: água destilada (veículo/controle; 1,5mL/kg), fluoxetina (20 mg/kg) ou fluoxetina (20 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg). Os animais foram avaliados no campo aberto por três vezes, com a primeira exposição (sessão treino) sendo realizada no 1º dia (antes da administração da dose) e a segunda e terceira exposições (sessões teste) durante o 7º e 14º dia de tratamento, respectivamente. Em cada exposição ao campo, o número de quadrantes percorridos e o número de comportamentos de levantar (*rearing*) foram contabilizados.

4.4. AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DA NIMESULIDA EM RATOS *WISTAR* TRATADOS CONCOMITANTEMENTE COM *Panax ginseng*

Foram realizados estudos (agudo, subcrônico e crônico) de avaliação da atividade anti-inflamatória para análise da possível interferência de *P. ginseng* sobre o efeito farmacológico da nimesulida.

4.4.1. Inflamação Aguda: Edema de Pata Induzido por Carragenina

Foi seguido o protocolo experimental descrito em Winter; Risley; Nuss (1962). Nesse estudo, ratos *Wistar* foram subdivididos em quatro grupos (n=6 animais/grupo): 1) tratado com veículo/controle (água destilada; 1,5mL/kg, v.o.), 2) com nimesulida (10mg/kg, v.o.), 3) tratado concomitantemente com nimesulida (10mg/kg, v.o) + *P. ginseng* (100mg/kg; v.o.), ou 4) tratado com *P. ginseng*

isoladamente (100mg/kg; v.o.). De acordo com seu grupo, os animais foram tratados, por via oral, quarenta e cinco (45) minutos antes da injeção subplantar do agente edematogênico (carragenina tipo IV; 0,1 mL - 1% v/v em solução salina) na pata traseira esquerda. O volume da pata foi medido em pletismômetro digital (Panlab – Harvard Apparatus, Modelo LE 7500) antes (0 min) e 30, 60, 120, 180 e 240 minutos após a injeção da carragenina. A variação do volume das patas foi expressa em mililitros pela diferença registrada no volume das patas antes (0 min) e após a injeção do agente edematogênico, ao final de cada intervalo de tempo. A atividade antiedematogênica da nimesulida, nimesulida + *P. ginseng* ou *P. ginseng* nos grupos tratados foi expressa em termos de percentagem de inibição do edema (I%) e calculada de acordo com a fórmula abaixo:

$$\text{Percentagem de inibição (I\%)} = 1 - V_t/V_c \cdot 100$$

Onde, V_t e V_c correspondem à média das diferenças resultantes das medidas das patas nos grupos tratados e controle.

4.4.2. Inflamação Subcrônica: Lesão Granulomatosa Induzida por “Pellets” de Algodão

Foi seguido o protocolo experimental descrito em Winter & Porter (1957). Para isso, foram utilizados neste ensaio três grupos de ratos *Wistar* (n=6 animais/grupo). Os animais foram previamente anestesiados com quetamina (100 mg/kg, intraperitonal) e xilazina (20 mg/kg, intraperitonal), foi feita uma incisão e dois “pellets” de algodão (50 ± 1 mg) esterilizados foram assepticamente implantados na região subcutânea de cada lado da linha mediana dorsal dos animais, próximo às axilas. Em seguida os animais foram tratados por via oral, de acordo com os seus grupos: veículo (água destilada; 1,5mL/kg), nimesulida (10 mg/kg) ou nimesulida (10mg/kg) + *P. ginseng* (100mg/kg), durante sete dias consecutivos. No sétimo dia, os ratos foram eutanasiados (colocados em câmara de CO₂) e os “pellets” revestidos de tecido granulomatoso foram dissecados e secos em estufa a 70 °C, até a obtenção de peso constante. O peso dos “pellets” de algodão antes da implantação foi subtraído do seu peso após a dissecação e secura, e foi então calculado para cada 100g de peso do animal. A média do peso dos granulomas foi determinada para cada grupo.

4.4.3. Inflamação Crônica: *Artrite Induzida por Adjuvante de Freund*

Foi seguido o protocolo experimental descrito em Selye (1949) e Silva (2001). Para isso, ratos *Wistar* foram subdivididos em quatro grupos (n=6 animais/grupo): 1) tratado com veículo/controle (água destilada; 1,5mL/kg, v.o.), 2) com nimesulida (10mg/kg, v.o.), 3) tratado concomitantemente com nimesulida (10mg/kg, v.o) + *P. ginseng* (100mg/kg; v.o.) ou 4) tratado com *P. ginseng* isoladamente (100mg/kg; v.o.). A indução da artrite foi feita através da injeção de 0,1mL de Adjuvante de Freund na região subplantar da pata traseira esquerda do animal no 1º e 3º dia do experimento. Assim, os animais foram tratados por via oral, de acordo com seu grupo, durante 40 dias. O volume da pata foi medido em pletismômetro digital (Panlab – Harvard Apparatus, Modelo LE 7500) antes da injeção do irritante (1º dia) e no 7º; 14º, 21º, 28º, 35º e 40º dia de tratamento e o aumento médio do volume das patas (volume do edema) de cada grupo foi comparado.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os resultados foram expressos por média \pm erro padrão da média e submetidos à análise estatística utilizando o programa GraphPad Prism versão 5.0, com ($p < 0,05$). Para avaliação estatística dos resultados obtidos no teste da natação forçada foi utilizado análise de variância (ANOVA) de uma via, seguido pelo teste *pos-hoc* de *Newman-Keuls*, com o tratamento sendo a variável independente. Para o protocolo do campo aberto, os dados foram analisados através do teste “*t*” de *Student* não pareado bicaudal. Para os testes de atividade anti-inflamatória aguda e crônica foram realizadas ANOVA de duas vias, com *Bonferroni* pós-teste. Para o modelo subcrônico foi realizada ANOVA de uma via seguido pelo teste de *Tuckey*.

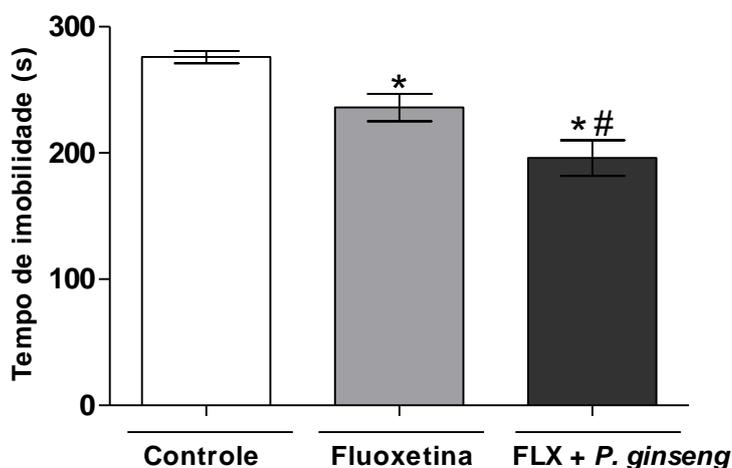
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos da atividade antidepressiva da fluoxetina, bem como da atividade anti-inflamatória da nimesulida após administração concomitante com o fitoterápico *Panax ginseng* foram assim divididos nos tópicos 5.1 e 5.2, respectivamente, e são apresentados a seguir:

5.1. EFEITO ANTIDEPRESSIVO DA FLUOXETINA APÓS ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE COM O FITOTERÁPICO *Panax ginseng*

Tratamento Agudo: Conforme registrado na figura 5, uma redução no tempo de imobilidade, determinado através do Teste de Natação Forçada, foi exibida quando a fluoxetina foi administrada isoladamente e também quando associada ao fitoterápico *P. ginseng*. Entretanto, o tempo de imobilidade exibido pelos animais submetidos ao tratamento com a fluoxetina coadministrada com o fitoterápico *P. ginseng* foi significativamente menor ($p < 0,05$) do que aquele apresentado pelo grupo que recebeu fluoxetina isoladamente.

Figura 5. Efeito do tratamento agudo (3 doses em 24 horas) com veículo/controle (1,5mL/kg, v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) sobre o Tempo de Imobilidade de ratos *Wistar* no Teste da Natação Forçada.

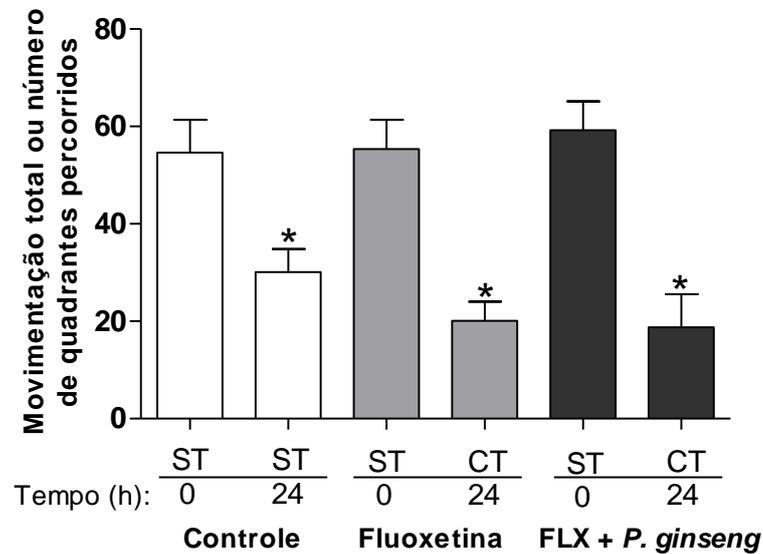


* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle. # $p < 0,05$ em relação ao grupo fluoxetina.
Fonte: Autoria própria.

O TNF é um teste comportamental onde a diminuição no tempo de imobilidade está fortemente correlacionada com a atividade de antidepressivos (CRYAN; MARKOU; LUCKI, 2002). No presente estudo, os animais foram desafiados através deste teste e foi observado que a fluoxetina induziu um aumento significativo no comportamento da natação, causando uma clara diminuição do tempo de imobilidade (redução de 14,5%). Este resultado já conhecido e bem descrito na literatura (GAMIL et al., 2016), porém, curiosamente, a redução do tempo de imobilidade observado pelo tratamento combinado (fluoxetina + *P. ginseng*) ocorreu em maior proporção (28,99%), o que sugere uma potencialização deste efeito antidepressivo no regime de tratamento agudo (três doses em 24 h). Diversos mecanismos, farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos, podem estar envolvidos nesta potencialização de efeito, necessitando ser mais bem investigado.

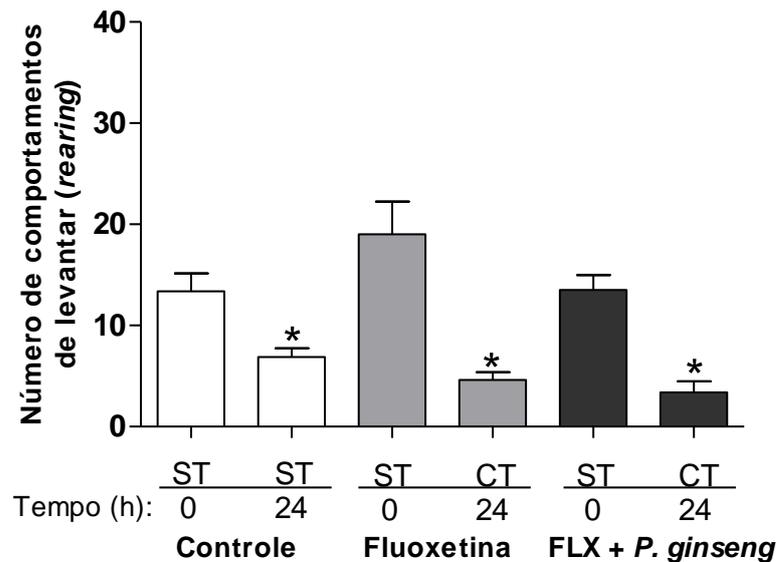
Diante da necessidade da realização de testes complementares para descartar possíveis interferências ou resultados falso-positivos no TNF, foi realizado o teste do campo aberto. Analisando-se os resultados do esquema de tratamento agudo (3 doses em 24 h), com veículo (1,5 mL/kg), fluoxetina (20 mg/kg) ou fluoxetina (20 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg), verificou-se que todos os grupos apresentaram uma diminuição significativa da movimentação total (figura 6) e do comportamento de levantar (*rearing*; figura 7) em relação à 1ª exposição ao campo aberto (sem tratamento). Estes resultados indicam que nenhum dos tratamentos utilizados foi capaz de interferir/prejudicar o aprendizado e memória de ratos expostos ao campo aberto, excluindo, portanto, algum tipo de resultado falso positivo para atividade antidepressiva, vista anteriormente no TNF.

Figura 6. Efeito do tratamento agudo (3 doses em 24 h) com veículo/controle (1,5mL/kg; v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) na Movimentação Total de ratos *Wistar* no Teste do Campo Aberto.



* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.
ST = sem tratamento; CT = com tratamento.
Fonte: Autoria própria.

Figura 7. Efeito do tratamento agudo (3 doses em 24 h) com veículo/controle (1,5 mL/kg, v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) no comportamento de levantar (*rearing*) de ratos *Wistar* no Teste do Campo Aberto.

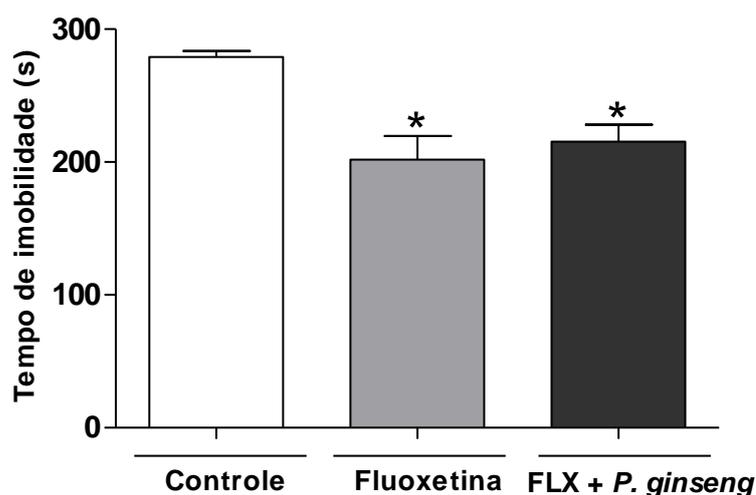


* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.
ST = sem tratamento; CT = com tratamento.
Fonte: Autoria própria.

Há um avanço considerável nas pesquisas acerca dos efeitos de *P. ginseng* no SNC, principalmente no que se refere à memória e neuroproteção, no entanto pesquisas avaliando atividade deste sobre ansiedade e depressão ainda são escassas (BRAGA, 2011), e este é o primeiro estudo que avalia a possível interferência de *P. ginseng* sobre a ação da fluoxetina.

Tratamento Subcrônico: Em relação ao tratamento subcrônico, não foi registrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com fluoxetina isoladamente ou fluoxetina + *P. ginseng*, no Teste de Natação Forçada. Conforme pode ser verificado na figura 8, a fluoxetina administrada isoladamente reduziu o tempo total de imobilidade, confirmando mais uma vez sua ação antidepressiva já conhecida em ratos *Wistar*, mas quando foi coadministrada com *P. ginseng*, por 14 dias consecutivos, o efeito antidepressivo da fluoxetina se manteve na mesma ordem de magnitude de quando sua administração isolada.

Figura 8. Efeito do tratamento subcrônico (14 dias) com veículo/controle (1,5mL/kg, v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) sobre o Tempo de imobilidade de ratos *Wistar* no Teste da Natação Forçada.

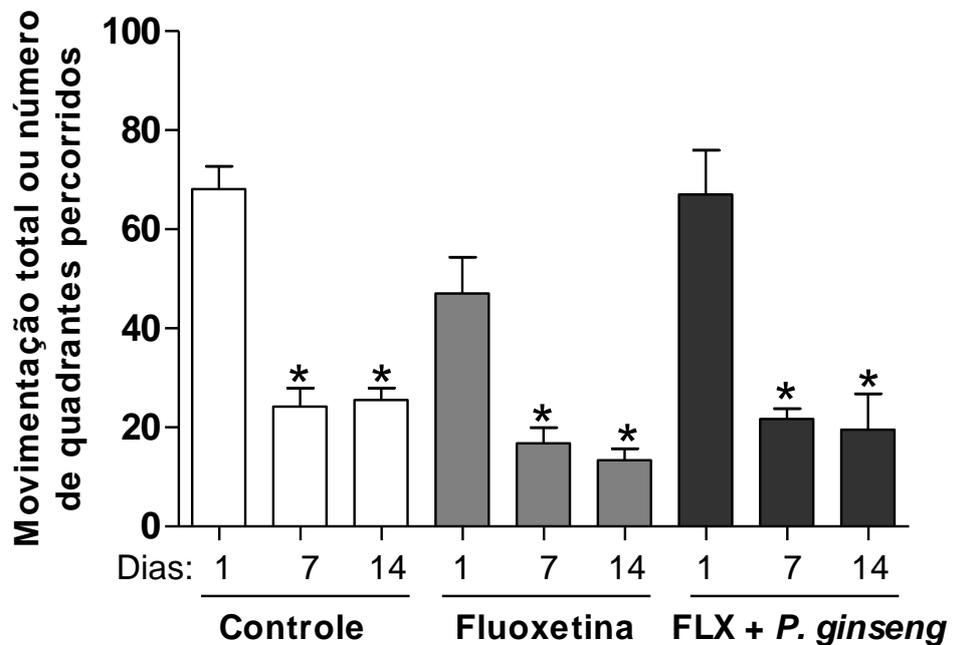


* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.

Fonte: Autoria própria.

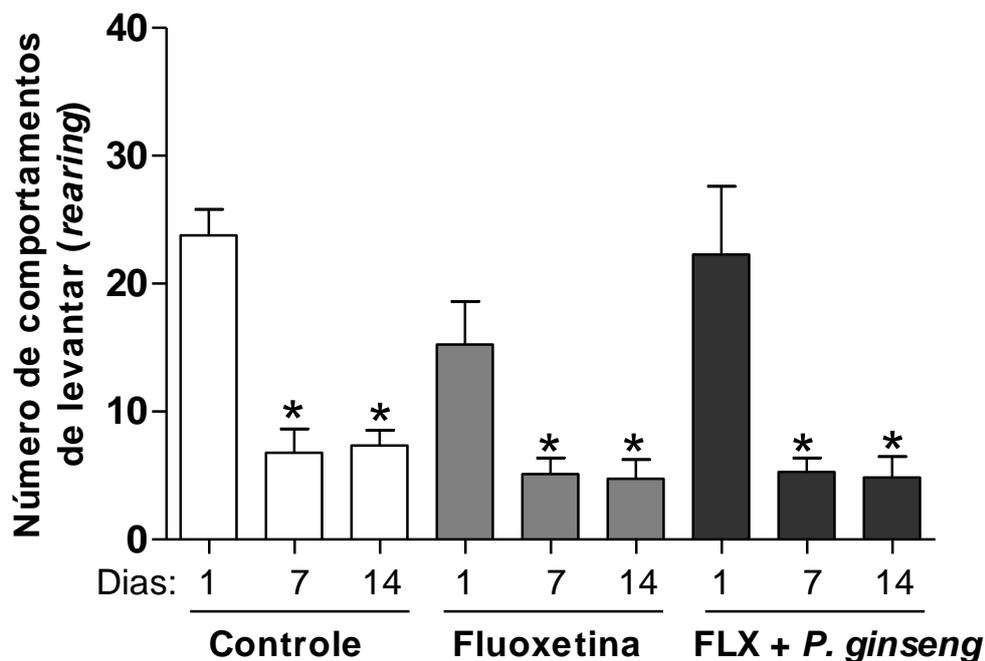
Os dados obtidos no Teste do Campo Aberto, para o tratamento subcrônico por 14 dias com fluoxetina ou a combinação fluoxetina + *P. ginseng*, mostraram que houve uma diminuição da movimentação total (figura 9) e do movimento de levantar (*rearing*; figura 10). Essas diminuições foram estatisticamente significativas no 7º e 14º dia em relação à primeira exposição ao campo aberto (dia 1), indicando que nenhum dos tratamentos foi capaz de interferir nos processos de aprendizado e memória.

Figura 9. Efeito do tratamento subcrônico (14 dias) com veículo /controle (1,5mL/kg, v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) sobre a movimentação total de ratos *Wistar* no teste do Campo Aberto.



* $p < 0,05$ em relação em relação à sua primeira exposição ao campo aberto (Dia 1).
Fonte: Autoria própria.

Figura 10. Efeito do tratamento subcrônico (14 dias) com veículo/controle (1,5mL/kg, v.o.), fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) ou fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) no comportamento de levantar de ratos *Wistar* no teste do Campo Aberto.



* $p < 0,05$ em relação em relação à sua primeira exposição ao campo aberto (Dia 1).
Fonte: Autoria própria.

Estes resultados indicam que o efeito antidepressivo da fluoxetina e da combinação fluoxetina + *P. ginseng*, visto anteriormente no teste da natação forçada, não são resultantes de uma ação amnésica nem psicoestimulante das drogas aqui utilizadas.

É descrito na literatura que *P. ginseng* possui efeitos sobre o sistema nervoso central, especificamente a ação neuroprotetora (AURICCHIO et al., 2007). No presente estudo, percebeu-se que a associação de *P. ginseng* com a fluoxetina ocasionou uma alteração no efeito desta (aumento na atividade antidepressiva), quando os animais foram submetidos a um tratamento agudo, entretanto esse efeito não se repetiu quando os animais foram submetidos ao tratamento subcrônico.

Na literatura, existem poucos casos descritos de interações medicamentosas envolvendo *P. ginseng* e na maioria das vezes, apresentam-se controversos, ou

inconclusivos. Além disso, existe falta de uniformidade e às vezes, falta de informações em relação às doses utilizadas e ao tipo de extrato utilizado. Muitos fitoterápicos à base de *P. ginseng* disponíveis comercialmente apresentam variações dos constituintes químicos na sua formulação (ALEXANDRE; BAGATINI; SIMÕES, 2008), impedindo uma avaliação precisa da eficácia e da segurança desses medicamentos.

Um caso clínico isolado na literatura descreve uma paciente com depressão, que iniciou um tratamento com fenelzina (45 mg/dia) e uma preparação à base de *P. ginseng*, mostrando que inicialmente observou-se uma redução dos sintomas da depressão, mas posteriormente, a paciente apresentou sintomas de mania, insônia, irritabilidade, cefaleia e alucinações. Os autores relacionaram o aparecimento desses sintomas devido a uma possível interação entre a fenelzina e *P. ginseng*, mas o mecanismo envolvido nesta interação ainda é desconhecido (JONES; RUNIKIS, 1987).

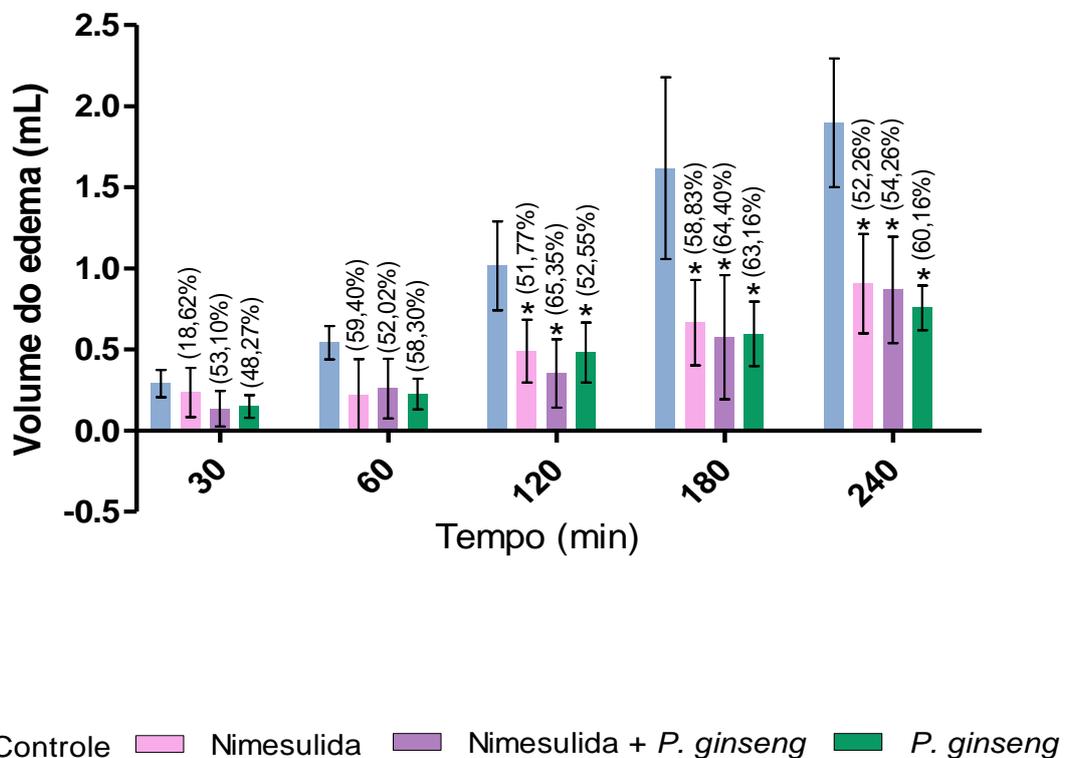
Um estudo *in vitro* mostrou que *P. ginseng* inibiu, de maneira concentração-dependente, a atividade do citocromo P450 dos microsossomos hepáticos isolados de ratos (KIM et al., 1997). Porém, outros pesquisadores mostraram que *P. ginseng* parece ter pouco efeito no metabolismo de drogas mediadas por CYP, sendo assim, é menos propenso a causar interações farmacocinéticas do que outras espécies vegetais (GURLEY, 2002). A fluoxetina é uma droga inibidora enzimática envolvida com o citocromo P450 2D6 (DEL PORTO, 2002), e o efeito de *P. ginseng* sobre o metabolismo de drogas parece ser inconclusivo, não estando bem definido. Sendo assim, é difícil de estimar as chances de ocorrência de interações farmacocinéticas, a nível de metabolismo, com fármacos como a fluoxetina.

No presente estudo, a diferença nos tratamentos realizados (agudo e subcrônico), além do tempo de administração, está relacionada à dose dos medicamentos, visto que no tratamento agudo os animais receberam 60mg/kg de fluoxetina ou 60mg/kg de fluoxetina + 300mg/kg de *P. ginseng* em 24 horas, e no subcrônico, 20mg/kg de fluoxetina ou 20mg/kg de fluoxetina + 100mg/kg/dia de *P. ginseng*, durante 14 dias. Os resultados distintos aqui apresentados podem estar relacionados a diversos fatores, que vão de farmacocinéticos a farmacodinâmicos, de modo que o possível efeito de soma de *P. ginseng* não pode ser facilmente estimado.

5.2. EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DA NIMESULIDA APÓS ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE COM O FITOTERÁPICO *Panax ginseng*

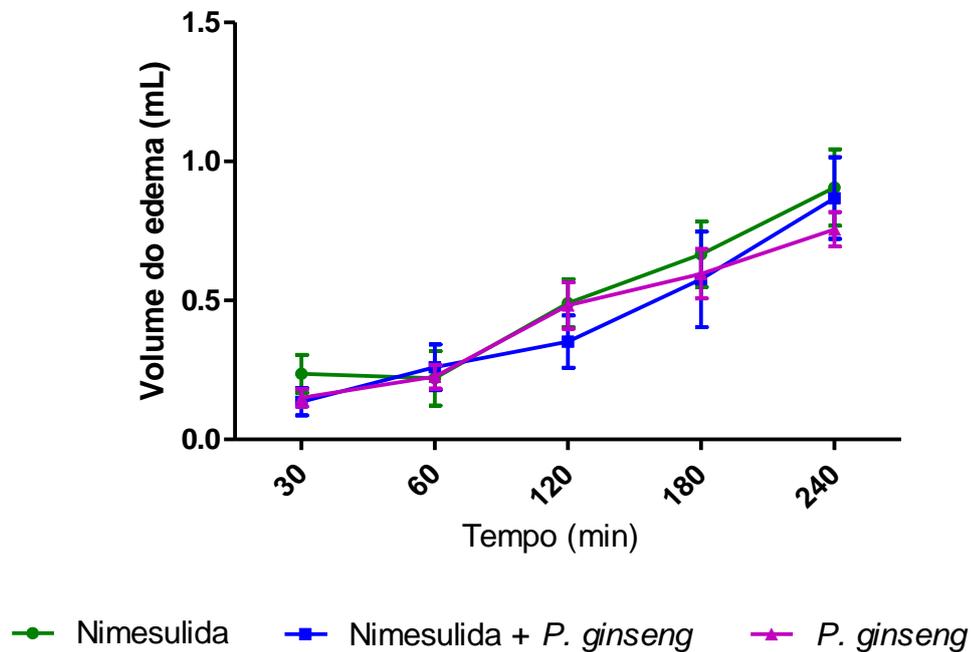
Tratamento Agudo: Verificou-se que os grupos tratados com nimesulida, nimesulida + *P. ginseng* ou *P. ginseng* apresentaram volumes de edema menores que aquele apresentado pelo grupo controle, e esta diferença foi estatisticamente significativa nos tempos referentes aos 120, 180 e 360 minutos após administração do agente edematogênico (Figura 11). No que concerne a *P. ginseng* administrado isoladamente, o mesmo apresentou atividade anti-inflamatória. Apesar do efeito anti-inflamatório do grupo *P. ginseng* (60,16%) ter se apresentando maior no intervalo de 240 min, após a injeção da carragenina, quando comparados com os grupos tratados com nimesulida (52,26%) ou nimesulida + *P. ginseng* (54,26%) não apresentaram diferença estatisticamente significativa, como pode ser observado na figura 12.

Figura 11. Volume do edema de pata (em mL) de ratos *Wistar* tratados com veículo/controle (1,5mL/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) ou *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) no modelo de edema induzido por carragenina.



*P < 0,05 em relação ao grupo controle.
Fonte: Autoria própria.

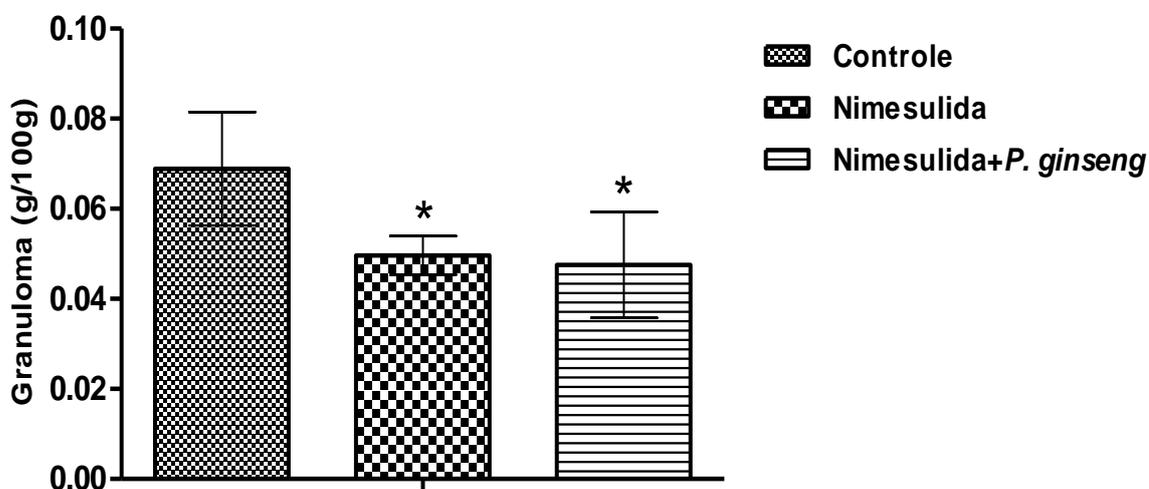
Figura 12. Volume do edema de pata (em mL) de ratos *Wistar* tratados com nimesulida (10 mg/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) ou *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) no modelo de edema induzido por carragenina.



Fonte: Autoria própria.

Tratamento Subcrônico: A figura 13 mostra o efeito da nimesulida administrada isoladamente ou concomitantemente com o fitoterápico *P. ginseng* sobre a lesão granulomatosa induzida por “pellets” de algodão. Os dados mostram que houve diminuição do peso da cápsula do granuloma quando os animais foram tratados tanto com nimesulida quanto com nimesulida associada *P. ginseng*., mas o efeito anti-inflamatório da combinação nimesulida + *P. ginseng* ou da nimesulida isoladamente não diferiu entre os grupos.

Figura 13. Peso do granuloma de ratos *Wistar* tratados com veículo/controle (1,5mL/kg, v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.) ou nimesulida (10 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.).

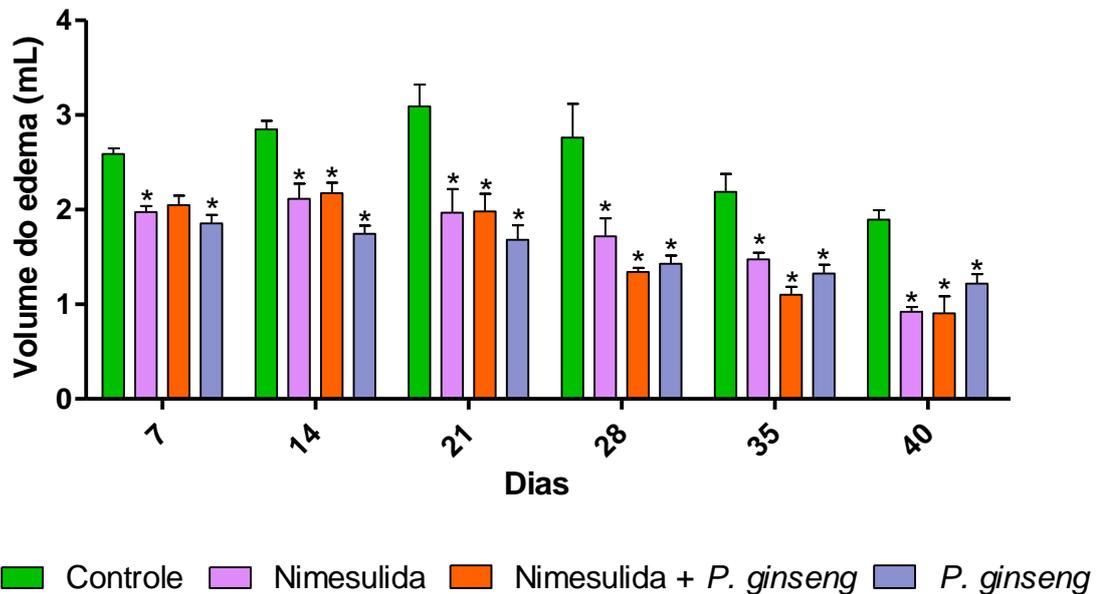


* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.
Fonte: Autoria própria.

Tratamento Crônico: A figura 14 mostra a evolução da resposta inflamatória em ratos *Wistar* com artrite induzida por Adjuvante de Freund. Conforme pode ser verificado, a intensidade da resposta inflamatória expressa nos grupos tratados com nimesulida (10 mg/kg), nimesulida (10 mg/kg) + *P. ginseng* (100 mg/kg) ou *P. ginseng* (100 mg/kg) foi significativamente menor ($p < 0,05$) quando comparada ao controle no decorrer dos dias. A única exceção foi no 7º dia, onde a combinação (nimesulida + *P. ginseng*), apresentou uma redução do volume do edema, mas não significativa, fato este que não se repetiu nas semanas seguintes.

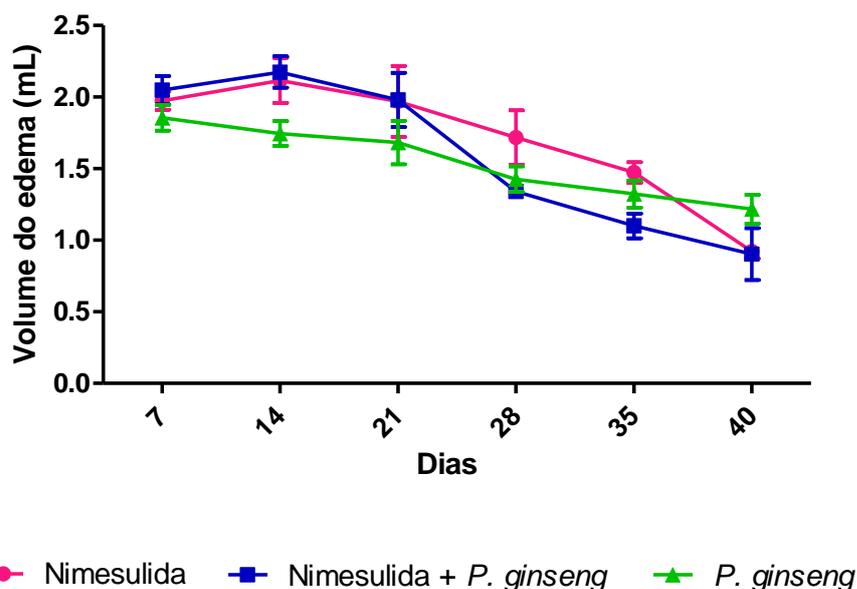
No geral, os grupos tratados exibiram uma diminuição significativa no volume do edema em relação ao controle. Entretanto, quando comparados entre si não apresentaram diferença estatisticamente significativa na redução do volume do edema (Figura 15).

Figura 14. Volume do edema de pata (em mL) no modelo de artrite induzida por Adjuvante de Freund, em ratos *Wistar* tratados com veículo/controle (1,5mL/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) ou *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.).



* $p < 0,05$ em relação ao grupo controle.
 Fonte: Autoria própria.

Figura 15. Volume do edema de pata (em mL) de ratos *Wistar* tratados com nimesulida (10 mg/kg; v.o.), nimesulida (10 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) ou *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) no modelo de artrite induzida por Adjuvante de Freund.



* $p < 0,05$ em relação ao grupo nimesulida.
 Fonte: Autoria própria.

Existem vários estudos comprovando a atividade anti-inflamatória da nimesulida em modelos animais (LENZ, 2009) e embora a literatura indique que fitoterápicos à base de *P. ginseng* também apresentem efeito anti-inflamatório (KIM et al., 2011), nosso estudo é o primeiro a investigar os efeitos deste sobre a atividade da nimesulida.

O mecanismo de ação responsável pela atividade anti-inflamatória de *P. ginseng* ainda não é bem definido, ao contrário da nimesulida. No presente estudo, nossos resultados mostram que nimesulida e *P. ginseng* apresentam efeito anti-inflamatório e este efeito é semelhante mesmo com a administração dos dois concomitantemente, sendo suposto que não ocorre interação medicamentosa entre os dois medicamentos que provoque sinergismo (potencialização do efeito anti-inflamatório) ou antagonismo (diminuição do efeito).

Sabendo-se ainda que a nimesulida é metabolizada pelas isoformas CYP2C9 e CYP2C19 (SOUSA; ARAÚJO-NETO; PARTATA, 2016) e que *P. ginseng*, apesar de ainda controverso, parece ter pouco efeito no metabolismo de drogas mediadas por CYP (GURLEY, 2002), parece ser baixa a probabilidade de ocorrência de IMs farmacocinéticas com a nimesulida.

Devido a variações na composição de produtos à base de plantas medicinais, como resultado do processo de fabricação, é difícil esperar encontrar os mesmos resultados com todos os produtos à base de *P. ginseng* e de comparar com outros estudos. Além disso, o número de estudos e relatos de casos publicados sobre IMs envolvendo *P. ginseng* ainda é reduzido, já que não há tradição dos prescritores e/ou consumidores/pacientes em relacionar os efeitos adversos a medicamentos com prováveis interações com fitoterápicos, dando a ideia de que estes produtos são totalmente seguros. Adicionalmente, quando os mesmos chegam a ser identificados, geralmente, são descritos com informações insuficientes (ALEXANDRE; BAGATINI; SIMÕES, 2007).

Os resultados apresentados neste estudo são inovadores, pois até o presente momento, não existem estudos que envolvam IMs entre *P. ginseng* com fluoxetina e nimesulida, mas também sabemos que o trabalho aqui abordado é apenas uma parte de um tema que é inesgotável.

6. CONCLUSÃO

Os dados extraídos do presente estudo demonstraram que:

- A resposta antidepressiva resultante do tratamento agudo (três doses em 24h) da associação fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) é aumentada em ratos *Wistar*,

- O tratamento com doses repetidas (14 dias) da associação fluoxetina (20 mg/kg; v.o.) e *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) não modifica a magnitude do efeito antidepressivo da fluoxetina em ratos *Wistar*,

- O tratamento agudo (240 minutos) ou de doses repetidas (7 dias ou 40 dias) da combinação nimesulida (10 mg/kg; v.o.) + *P. ginseng* (100 mg/kg; v.o.) não modifica a resposta anti-inflamatória da nimesulida;

- A ausência de interação provocada por *P. ginseng* na farmacodinâmica da fluoxetina e da nimesulida, nos estudos de doses repetidas, sugere uma relativa segurança na coadministração desse fitoterápico com esse antidepressivo e anti-inflamatório, bastante úteis no tratamento de transtornos depressivos ou processos inflamatórios;

- Baseados nesses resultados, estudos futuros podem ser planejados com doses menores de *P. ginseng*, para verificar se persiste o efeito sinérgico do mesmo em relação à atividade antidepressiva da fluoxetina verificada no tratamento agudo.

REFERÊNCIAS

- 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.
- ANDRADE, A. S. B. C. **Pharmacological clinical study with roots *Panax ginseng* extract in the treatment of fibromyalgia**. 2009. 142 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa - PB, 2009.
- ANVISA, INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 02 DE 13 DE MAIO DE 2014 Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. **Diário oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília. DOU de 14/05/2014.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**, volume 2. 5ª Ed. Brasília, 2010. 904 p.
- AURICCHIO, M. T.; BATISTIC-LONGATTO, M. A.; NICOLETTI, M. A. Avaliação da rotulagem de medicamentos à base de Ginseng. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 10, p. 2295-2304, 2007.
- BAGATINI, F.; BLATT, C. R., MALISKA, G.; TRESPASH, G. V.; PEREIRA, I. A.; ZIMMERMANN, A. F.; STORB, B. H.; FARIAS, M. R. Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 51, n. 1, p. 20-39, 2011.
- BAI, H.; WANG, S.; LIU, J.; GAO, D.; JIANG, Y.; LIU, H.; CAI, Z. Localization of ginsenosides in *Panax ginseng* with different age by matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry imaging. **Journal of Chromatography**, v. 1026, p. 263–27115, 2016.
- BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 20, n. 6, p. 992-1000, 2010.
- BORSINI, F.; MELI, A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? **Psychopharmacology (Berl)**, v. 94, n. 2, p.147-160, 1988.
- BRAGA, J. E. F. **Clinical pharmacological tests with the root extracts of *Panax ginseng* C. A. Meyer in controlling anxiety**. 2011. 139 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa - PB, 2011.
- CABRERA, M. A. S.; DIP, R. M.; FURLAN, M. O.; RODRIGUES, S. L. Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly. **Clinics**, São Paulo, v. 64, n.4, p. 273-278, 2009.
- CAMPESATO, V. R. **Uso de Plantas Medicinais Durante a Gravidez e Risco para Malformações Congênitas**. 2005. 138 f. Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS, 2005.

CARIBÉ, R. A. **Sepse e choque séptico em adultos de unidade de terapia intensiva: aspectos epidemiológicos, farmacológicos e prognósticos**. 2013. 168 p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife - PE, 2013.

CARMONA, F.; PEREIRA, A. M. S.. Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings. **Braz. J. Pharmacogn.**, v. 23, n. 2, p. 379-385, 2013.

CHO H. T.; KIM, J. H.; LEE, J. H.; KIM, Y. J. Effects of *Panax ginseng* extracts prepared at different steaming times on thermogenesis in rats. **Journal of Ginseng Research**, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgr.2016.07.001>>. Acesso em: 18 Ago. 2016.

COELHO, L. J. **Avaliação da atividade antidepressiva do óleo essencial de *Cananga odorata* (ylang-ylang) em camundongos, por via oral**. 2010. 29 f. Monografia (Bacharelado em Ciências Biológicas) - Instituto de Biociências de Botucatu, Botucatu – SP, 2010.

COLALTO, C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. **Pharmacological Research**, v. 62, p. 207–227, 2010.

COOPER, M. K; BROCK, D. G.; MCDANIEL, C. M. Interaction between levodopa and enteral nutrition. **Ann Pharmacother.**, Cincinnati (EUA), v. 42, p. 439-442, 2008.

CORDEIRO, C. H. G.; CHUNG M. C.; DO SACRAMENTO, L. V. S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. **Rev. Bras. de Farmacogn.**, v. 15, n 3, p. 272-278, 2005.

CRUZ, A. P. M.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J. Modelos animais de ansiedade e o estudo experimental de drogas serotoninérgicas. In: Ladeira Fernandez, Sergio Fukushima. (Org.) **Métodos em Neurociências**. 1 ed. São Paulo: Manole, v. 1, p. 192-217, 2012.

CRYAN, J.F.; MARKOU, A.; LUCKI, I. Assessing antidepressant activity in rodents: Recent developments and future needs. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 23, n. 5, p. 238-245, 2002.

DEL PORTO, J. A. Como Diagnosticar e Tratar Depressão. **Rev. Bras. Med. Pediat. Mod.**, v. 59, n. 12, p. 97-107, 2002.

DU, G. J.; DAI, Q.; WILLIAMS, S.; WANG, C. Z.; YUAN, C. S. Synthesis of protopanaxadiol derivatives and evaluation of their anticancer activities. **Anticancer Drugs**, v. 22, p. 35–45, 2011.

EL-DAWY, M. A.; MABROUK, M. M.; EL-BARBARY F. A. Liquid chromatographic determination of fluoxetine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 30, p. 561-571, 2002.

FERNANDES, A. V. F. **Ginseng (*Panax ginseng*): mito ou verdade científica?** 2011.

69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

GAMIL, N. M.; MAKLAD Y.A.; AHMED, M. A. E.; NOFAL, S.; AHMED, A. A. E. Modulatory effect of cilostazol on tramadol-induced behavioral and neurochemical alterations in rats challenged across the forced swim despair test. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 5, p. 193–201, 2016.

GOMES, R. P.; BRESSANB, E.; SILVA, T. M.; GEVAERDA, M. S.; TONUSSIB, C. R.; DOMENECHA, S. C. Efeitos de um minuto e dez minutos de deambulação em ratos com artrite induzida por adjuvante completo de Freund sobre os sintomas de dor e edema. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 54, n. 2, p. 83–89, 2014.

GONÇALVES, K. A. M.; KAMIMURA, K. P.; SILVA, J. L. G.; SILVA, M. G. A população idosa no Brasil: caracterização do uso de medicamentos. **Revista Fasem Ciências**, v. 4, n. 2, p. 67-76, 2013.

GRAEFF, F. G.; GUIMARAES, F. S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**. 2ª Ed. São Paulo: editora Atheneu, 2012. 275 p.

GRAY, V.C.; HUGHES, R. N. Drug-, dose- and sex-dependent effects of chronic fluoxetine, reboxetine and venlafaxine on open-field behavior and spatial memory in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 281, p. 43–54, 2015.

GURLEY, B. J; GARDNER, S. F.; HUBBARD, M. A.; WILLIAMS, D. K; GENTRY, W. B.; CUI, Y.; ANG, C. Y. W. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. **Clin. Pharmac. & Therap.**, v. 72, n. 3, p. 276-287, 2002.

HAMMES, J. A.; PFUETZENREITER, F.; SILVEIRA, F.; KOENIG, A.; WESTPHAL, G. A. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Rev. Bras. de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 20, n. 4, p. 349-354, 2008.

HERMANN, R.; VON RICHTER, O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. **Planta Med.**, v. 78, n. 13, p. 1458-77, 2012.

HOEFLER, R. Interações medicamentosas. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2008: RENAME 2006**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. p. 30-33.

HORIUCHI, A. C.; PEREIRA, L. H. C.; KAHLOW, B. S.; SILVA, M. B.; SKARE, T. L. Artrite reumatoide do idoso e do jovem. **Rev Bras Reumatol.**, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.06.005>>. Acesso em: 29 Dez. 2016.

IZZO, A. A. Interactions between Herbs and Conventional Drugs: Overview of the Clinical Data. **Med. Prin. Pract.**, v. 21, p. 404–428, 2012.

JIANG, X.; WILLIAMS, K. M.; LIAUW, W. S.; AMMIT, A. J.; ROUFOGALIS, B. D.;

DUKE, C. C.; DAY, R. O.; MCLACHLAN, A. J. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. **Br J Clin Pharmacol**, v. 57, p. 592-599, 2004.

JONES, B. D.; RUNIKIS, A. M. Interactions of ginseng with phenelzine. **J Clin Psychopharmacol**, v. 7, p. 201-202, 1987.

KAWANO, D. F. et al. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **Rev. Bras. de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 487- 495, 2006.

KELLY, A. E. Locomotor activity and exploration. In: **Behavioural Neuroscience: a Practical Approach**. V. 2. Oxford: Ed. A. Sahgal, 1993. p. 121.

KIM, H. J.; CHUM, Y. J.; PARK, J. D.; KIM, S. I.; ROH, J. K.; JEONG, T. C. Protection of rat liver microsomes against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation by red ginseng saponin through cytochrome P450 inhibition. **Planta Med.**, v. 63, p. 415-418, 1997.

KIM, H.; YOO, S. R.; PARK, H. J.; LEE, N. H.; SHIN, J. W.; SATHYANATH, R.; CHO, J. H.; SON, C. G. Antioxidant effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer in healthy subjects: A randomized, placebo-controlled clinical trial. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, p. 2229–2235, 2011.

KOPALLI, S. R., CHA, K. M.; JEONG, K. M.; LEE, S. H.; SUNG, J. H.; SEO, S. K. ; KIM, S. K. Pectinase-treated *Panax ginseng* ameliorates hydrogenperoxide-induced oxidative stress in GC-2 sperm cells and modulates testicular gene expression in aged rats. **Journal of Ginseng Research**, v. 40, n. 2, p. 185–195, 2016.

LAPA, A. J.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M. T. R.; CASTRO, M. S. A.; DE LIMA, T. C. M. **Métodos de avaliação de atividade farmacológica de plantas medicinais**. Porto Alegre, RS: Sociedade Brasileira de Plantas Medicinais, 2003. p. 112-113.

LEE, J. H.; LEE, Y. M; KIM, P. N.; JEONG, C. S. Potential analgesic and anti-inflammatory activities of *Panax ginseng* head butanolic fraction in animals. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 3749–3752, 2008.

LENZ, Q. F. **Determinação da atividade anti-inflamatória e antioxidante de formulações semissólidas contendo nanocapsulas de nimesulida**. 2009. 92 f. Dissertação (Mestrado em Nanociências) – Centro Universitário Franciscano, Santa Maria, RS, 2009.

LI, Y.; CHEN, S. H.; OU, T. M.; TAN, J. H.; LI, D.; GU, L. Q., HUANG, Z. S. Syntheses and characterization of nimesulide derivatives for dual enzyme inhibitors of both cyclooxygenase-1/2 and 5-lipoxygenase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 2074–2083, 2011.

LIMA, R. E. F.; CASSIANI, S. H. B. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto – SP, v.17, n.2, p. 222-227, 2009.

LIMA, T. A. M.; FURINI, A. A. C.; ATIQUÉ, T. S. C.; DI DONE, P.; MACHADO, R. L. D.; GODOY, M. F. Análise de potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides em idosos. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro, v.19, n. 3, p. 533- 544, 2016.

MACEDO, G. L.; FALCAO, F. R. **Farmacologia aplicada em medicina intensiva** – São Paulo: Roca, 2011. 560 p.

MACHADO, H. L.; MOURA, V. L.; GOUVEIA, N. M.; COSTA, G. A.; ESPINDOLA, F. S.; BOTELHO, F. V. Pesquisa e atividades de extensão em fitoterapia desenvolvidas pela Rede FitoCerrado: uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos por idosos em Uberlândia-MG. **Rev. Bras. Plantas Med.**, v. 16, n.3, p. 527-533, 2014.

MARIN, M. J. S.; CECÍLIO, L. C. O.; PEREZ, A. E. W. U. F.; SANTELLA, F.; SILVA, C. B. A.; GONÇALVES FILHO, J. R.; ROCETI, L. C. caracterização do uso de medicamentos entre idosos de uma unidade do Programa Saúde da Família. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 7, p. 1545-1555, 2008.

MARLIÉRE, L. D. P.; RIBEIRO, A. Q.; BRANDÃO, M. G. L.; KLEIN, C. H.; ACURCIO, F. A. Utilização de fitoterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte (MG), Brasil. **Rev. Bras. de Farmacogn.**, v. 18 (Supl.), p. 754-760, 2008.

MAYA, M. T.; DOMINGOS, C. R.; GUERREIRO, M. T.; MORAIS, J. A. Determination of the antidepressant fluoxetine in human plasma by LC with UV detection. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 23, p. 989–996, 2000.

MOURA, M. R. L.; REYES, F. G. Drug-nutrient interaction: a review. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 15, n. 2, p. 223-238, 2002.

MUKAI, Y.; TAMP, R. R. Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single-versus dual-action antidepressants. **Clin Ther**, v. 31, n.5, p. 945-58, 2009.

MURTHYA, H. N.; DANDINB, V. S.; PAEKA, K. Y. Hepatoprotective activity of ginsenosides from *Panax ginseng* adventitious roots against carbon tetrachloride treated hepatic injury in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 158, p. 442–446, 2014.

OH, J. Y.; KIM, Y. J.; JANG, M. G.; JOO, S. C.; KWON, W. S.; KIM, S. Y.; JUNG, S. K.; YANG, D. C. Investigation of ginsenosides in different tissues after elicitor treatment in *Panax ginseng*. **Journal of Ginseng Research**, v. 38, n. 4, p. 270–277, 2014.

PAIXÃO, J. A.; SANTOS, U. S.; CONCEIÇÃO, R. S.; ARAÚJO-NETO, J. F.; SANTANA NETO, A. F. Levantamento bibliográfico de plantas medicinais comercializadas em feiras da Bahia e suas interações medicamentosas. **Electronic Journal of Pharmacy**, vol. 13, n. 2, p. 71-81, 2016. Disponível em: <<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/index>>. Acesso em: 05 Jun. 2016.

PORSOLT, R. D., LE PICHON, M., JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 266, p. 730–732, 1977.

PRESTON, A. W. Neurobehavioral studies of forced swimming: the role of learning and memory in the forced swim test. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**. v.14, p. 863-877, 1990.

QI, L. W.; WANG, C. Z.; DU, G. J.; ZHANG, Z. Y.; CALWAY, T.; YUAN, C. S. Metabolism of ginseng and its interactions with drugs. **Curr Drug Metab.**, v. 12, n. 9, p. 818-22, 2011.

QU, Y.; ALUISIO, L.; LORD, B.; BOGGS, J.; HOEY, K.; MAZUR, C.; LOVENBERG, T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of norfluoxetine in rats: Increasing extracellular serotonin level in the frontal cortex. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 92, n. 3, p. 469–473, 2009.

RAMESH, T., KIM, S. W.; SUNG, J. H.; HWANG, S. Y.; SOHN, S. Y.; YOO, S. K.; KIM, S. K. Effect of fermented *Panax ginseng* extract (GINST) on oxidative stress and antioxidant activities in major organs of aged rats. **Experimental Gerontology**, v. 47, n. 1, p. 77–84, 2012.

REIS, N. T. **Nutrição clínica – interações**. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2004. 580 p.

ROMANO-LIEBER, N. S.; TEIXEIRA, J. J. V.; FARHAT, F. C. L. G.; RIBEIRO, E.; CROZATTI, M. T. L.; OLIVEIRA, G. S. A. Revisão dos estudos de intervenção do farmacêutico no uso de medicamentos por pacientes idosos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 6, p. 1499-1507, 2002.

SABBIONIA, C.; BUGAMELLIA, F.; VARANIB, G.; MERCOLINIA, L.; MUSENGAA, A.; SARACINO, M. A.; FANALIC, S.; RAGGIA, M. A. A rapid HPLC-DAD method for the analysis of fluoxetine and norfluoxetine in plasma from overdose patients. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 36, p. 351–356, 2004.

SALVATO, K. F.; SANTOS, J. P. M.; OLIVEIRA, D. A. A. P.; COSTA, V. S. P.; MOLARI, M.; FERNANDES, M. T. P.; FREDERICO, R. C. P.; FERNANDES, K. P. B. Análise da influência da farmacoterapia sobre a qualidade de vida em idosos com osteoartrite. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 55, n. 1, p. 83–88, 2015.

SALVI, R. M.; HEUSER, E. D. **Interações medicamentos x fitoterápicos**: em busca de uma prescrição racional. Porto Alegre: Editora PUCRS, 2008.116 p.

SANTOS, T. R. A.; LIMA, D. M.; NAKATANI, A. Y. K.; PEREIRA, L. V.; LEAL, G. S.; AMARALI, R. G. Medicine use by the elderly in Goiania, Midwestern Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 47, n. 1, p. 94-103, 2013.

SCAGLIONE, F.; CATTANEO, G.; ALESSANDRIA, M.; COGO, R. Efficacy and safety of the standardised Ginseng extract G115 for potentiating vaccination against the

influenza syndrome and protection against the common cold. **Drugs Exp Clin Res**, v. 22, p. 65-72, 1996.

SCHELLACK, GUSTAVO. **Farmacologia na pratica clinica da área da saúde**. Versão brasileira: editora fundamento – São Paulo – SP: Editora Fundamento Educacional, 2006. 190 p.

SCHMITT-JÚNIOR, A. A.; LINDNER, S.; SANTA HELENA, E. T. Avaliação da adesão terapêutica em idosos atendidos na atenção primária. **Rev. Soc. Med. Bras.**, v. 59, n. 6, p. 614–621, 2013.

SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a pratica clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.

SELYE, H. Further studies concerning the participation of adrenal córtex in the pathogenesis of arthritis. **B. MED. J.**, n. 2, p. 1129-1135, 1949.

SILVA, A. A. R. **Avaliação farmacológica do efeito antiinflamatório de dois derivados tiazolidínicos: GS26 e GS28**. 2001. 65 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE, 2001.

SILVA, N. M. O.; CARVALHO, R. P.; BERNARDES, A. C. A.; MORIEL, P.; MAZZOLA, P. G.; FRANCHINI, C. C. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. **Rev. de Ciênc. Farm. Básica e Aplicada**, Araraquara –SP, v. 31, n. 2, p. 171-176, 2010.

SILVA, P. Anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos, antipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota. In: CARVALHO, Wilson Andrade. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 45, p.439-466.

SLATTERY, D. A.; CRYAN, J. F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. **Nature Protocols**, v.7, n.6, p. 1009-1014, 2012.

SOUSA, M.; ARAÚJO-NETO, M. F.; PARTATA, A. K. Ação anti-inflamatória da nimesulida e seu grau de hepatotoxicidade. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 9, n. 1, 2016. Disponível em: <http://www.itpac.br/arquivos/Revista/77/Artigo_6.pdf>. Acesso em: 12 Nov. 2016.

SULEIMANI, Y. M.; ABDELRAHMAN, A. M.; ALMAHRUQI, A. S.; ALHSEINI, I. S.; TAGELDIN, M. H.; MANSOUR, M. E.; ALI, B. H. Interaction of nimesulide, a cyclooxygenase-2 inhibitor, with cisplatin in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, p. 139–144, 2010.

TEXEIRA, R. S. **Nimesulida: uso do medicamento pelos utentes da Farmácia Comunitária**. 2009. 66 f. Monografia (Bacharelado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Fernando Pessoa, Porto (Portugal), 2009.

TIAN, Z.; PANG, H.; DU, S.; LU, Y.; ZHANG, L.; WU, H.; GUO, S.; WANG, M.; ZHANG, Q. Effect of *Panax notoginseng* saponins on the pharmacokinetics of aspirin in rats. **Journal of Chromatography B**, v. 1040, p. 136-143, 2017.

UNCETA, N.; BARRONDO S.; RUIZ DE AZÚA, I.; GÓMEZ-CABALLERO, A.; GOICOLEA, M. A.; SALLÉS, J.; BARRIO, R. J. Determination of fluoxetine, norfluoxetine and their enantiomers in rat plasma and brain samples by liquid chromatography with fluorescence detection. **J. Chromatogr.**, v. 852, p. 519–528, 2007.

WAGNE, G. A. Tratamento de depressão no idoso além do cloridrato de fluoxetina. **Rev. Saúde Pública**, v. 49, n. 20, p. 1-5, 2015.

WILLNER, P. The validity of animal models of depression. **Psychopharmacology**, v. 83, p. 1-16, 1984.

WINTER, C. A.; PORTER, C. C. Effect of alterations in side chain upon antiinflammatory and liver glycogen activities of hydrocorticosterone esters. **J. Amer. Pharm. Ass.**, v. 46, p. 515-519, 1957.

WINTER, C. A.; RISLEY, E. A.; NUSS, G.W. Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 111, p. 544-547, 1962.

XIONG, Y., SHEN, L., LIU, K. J., TSO, P., WANG, G., WOODS, S. C., LIU, M. Antiobesity and antihyperglycemic effects of ginsenoside Rb1 in rats. **Diabetes**, v. 59, p. 2505–2512, 2010.

YUAN, C. S.; WEI, G.; DEY, L.; KARRISON, T.; NAHLIK, L.; MALECKAR, S.; KASZA, K.; ANG-LEE, M.; MOSS, J. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. **Ann Intern Med**, v. 14, p. 23-27, 2004.

ANEXO A – Aprovação do Estudo pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPE



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br

Recife, 11 de abril de 2016.

Ofício nº 21/16

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: **Prof.ª Maria Bernadete de Sousa Maia**

Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Centro de Biociências

Universidade Federal de Pernambuco

Processo nº CEUA 0010/2015

Os membros da Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado, “**Estudo da influência do fitoterápico *Panax ginseng* sobre as características farmacocinéticas e efeito antidepressivo da Fluoxetina.**”

Concluimos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEUA-UFPE.

Encontra-se de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, que trata da questão do uso de animais para fins científicos e didáticos.

Diante do exposto, emitimos **parecer favorável** aos protocolos experimentais a serem realizados.

<p>Origem dos animais: Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia - CB/UFPE; Animais: ratos heterogênicos; Linhagem: Wistar; Idade: 60 dias; Peso: 200-250g; Sexo: machos; Número total de animais: 108.</p>

Atenciosamente,


Prof. Dr. Pedro V. Carelli
Presidente da CEUA / CCB - UFPE
UFPE SIAPE 1801584