

Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho

Rodrigo F. Alexandre, Fabíola Bagatini, Cláudia M. O. Simões*

Laboratório de Farmacognosia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, 88.040-900 Florianópolis-SC, Brasil

RESUMO: Atualmente, as potenciais interações entre fármacos e plantas medicinais e/ou medicamentos fitoterápicos são objetos de inúmeros estudos. Tais estudos são motivados pelo fato de que a fitoterapia é amplamente utilizada em associação com diversos fármacos. Nesta revisão, as informações sobre as principais interações entre produtos elaborados com valeriana ou alho foram localizadas, avaliadas e sistematizadas. Verificou-se que tais plantas podem alterar os perfis farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos de diversos fármacos, podendo provocar conseqüências graves aos pacientes. A valeriana pode aumentar os efeitos adversos dos benzodiazepínicos, reduzir a biodisponibilidade dos fármacos metabolizados pelo sistema P450-CYP3A4 e provocar hemorragias graves quando utilizada juntamente com anticoagulantes orais e antiplaquetários. O alho pode aumentar a biodisponibilidade dos relaxantes musculares, potencializar os efeitos terapêuticos e adversos dos hipoglicemiantes, provocar hemorragias quando administrado juntamente com anticoagulantes orais e antiplaquetários e reduzir a biodisponibilidade dos anti-retrovirais inibidores de protease. Porém, tais potenciais interações não são consensos na literatura, visto que há limitações metodológicas e diferenças significativas entre os estudos localizados. Mesmo assim, o uso de produtos à base de valeriana ou alho, associado com determinados fármacos, deve ser adequadamente monitorado por um profissional da área da saúde.

Unitermos: *Valeriana officinalis*, Valerianaceae, *Allium sativum*, Liliaceae, interações medicamentosas, valeriana, alho.

ABSTRACT: "Potential interactions between drugs and valerian or garlic herbal medicines". At present, potential herbal-drug interactions are subject of great interest, because herbal medicines are often administered in combination with synthetic drugs. The aim of this paper was to review the literature in order to identify reported interactions between valerian or garlic herbal medicines and drugs, as well as to evaluate and summarize this information. Valerian or garlic herbal medicines could modify pharmacokinetics and/or pharmacodynamic profiles of several drugs and might lead to serious clinical consequences. Valerian could increase the adverse effects of benzodiazepines and could decrease the bioavailability of drugs metabolized by CYP3A4. Furthermore, valerian could cause severe bleeding when taken with oral anticoagulants and/or antiplatelet agents. Garlic could increase the bioavailability of muscle relaxants, could increase the therapeutic and adverse effects of hypoglycemic agents, could cause bleeding when taken with oral anticoagulants and/or antiplatelet agents, and could decrease the area under the plasma concentration curve of protease inhibitors. However, such potential herbal drug interactions are not consensual, because the reported studies present several limitations and significant differences among them. Therefore, concomitant use of herbal medicines and drugs has to be properly monitored by health care professionals.

Keywords: *Valeriana officinalis*, Valerianaceae, *Allium sativum*, Liliaceae, herb-drug interactions, valerian, garlic.

INTRODUÇÃO

Em continuação ao primeiro artigo sobre este assunto (Alexandre; Bagatini; Simões, 2008), o presente trabalho apresenta os resultados do levantamento bibliográfico realizado sobre as principais interações

entre fármacos e medicamentos fitoterápicos elaborados à base de valeriana (*Valeriana officinalis* L.) ou alho (*Allium sativum* L.), contribuindo, juntamente com outras publicações nacionais (Cordeiro; Chung; Sacramento, 2005), para a divulgação e prevenção de tais interações.

MATERIAL E MÉTODOS

De acordo com a literatura, valeriana e alho são plantas amplamente utilizados na Europa, EUA (Blumenthal; Ferrier; Cavaliere, 2006; van den Bout-van den Beukel et al., 2006) e em todo o território nacional (Cordeiro; Chung; Sacramento, 2005; Ribeiro; Leite; Dantas-Barros, 2005; Brandão et al., 2006; Oliveira et al., 2007; Brandão et al., 2008; Carvalho et al., 2008).

Foi realizado um levantamento bibliográfico para a busca de informações sobre as possíveis interações da valeriana ou alho com determinados fármacos. Para isso, foram utilizadas as bases de dados MEDLINE e COCHRANE COLLABORATION, utilizando-se como palavras-chaves os binômios científicos "*Valeriana officinalis*", "*Allium sativum*", sem restrição de data, idioma e tipo de publicação. Essas bases de dados foram utilizadas para a localização dos estudos pré-clínicos, que foram realizados para elucidar os mecanismos envolvidos nas possíveis interações medicamentosas; além de relatos de casos, ensaios clínicos e revisões sistemáticas e/ou meta-análises, realizados para avaliar a segurança dos produtos elaborados com as plantas medicinais em questão. Além disso, foram realizadas buscas manuais nas listas de referências de livros especializados e/ou de artigos anteriormente localizados para a identificação de ensaios clínicos.

RESULTADOS

Os resultados da pesquisa bibliográfica realizada sobre as possíveis interações entre fármacos e valeriana (*Valeriana officinalis* L.) ou alho (*Allium sativum* L.) estão apresentados nos Quadros 1 e 2, respectivamente.

DISCUSSÃO

Valeriana

Os medicamentos fitoterápicos à base de valeriana são elaborados com os extratos aquoso ou etanólico ou com o extrato seco padronizado (LI 156) de suas raízes e rizomas. Os ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo mostraram que a valeriana pode melhorar a qualidade do sono, diminuindo o seu tempo de latência sem produzir ressacas matinais (Leathwood et al., 1982; Lindahl; Lindwall, 1989; Gyllehaal et al., 2000; Wheatley, 2005; Bent et al., 2006). A valeriana é constituída por uma mistura complexa de componentes, sendo que os valepotriatos, o ácido valerênico, a valeranona, o GABA, a glutamina e outros compostos ainda desconhecidos, poderiam ser os responsáveis pelas atividades terapêuticas desta planta (Houghton, 1988). Os estudos *in vitro* mostram que a ação sedativa da valeriana é provocada por mecanismos que envolvem a transmissão GABAérgica (Leuschner; Muller; Rudmann, 1993; Santos et al., 1994a,b; Cavadas

et al., 1995). O mecanismo de ação predominante deve, ainda, ser elucidado, mas é possível que haja uma interação sinérgica ou aditiva entre os vários mecanismos envolvidos nesse tipo de neurotransmissão (Spinella, 2002).

Até o momento, os ensaios clínicos desenvolvidos com a valeriana forneceram poucas informações sobre suas possíveis interações medicamentosas. Algumas literaturas (Blumenthal; Goldberg; Brinckmann, 2000; Schulz; Hänsel; Tyler, 2001) afirmam que não há interações entre medicamentos fitoterápicos elaborados com valeriana e fármacos, apesar de que alguns estudos indicam que doses excessivas dos extratos de valeriana podem reduzir a expressão das isoformas CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19 (Budzinski et al., 2000; Donovan et al., 2004; Lefebvre et al., 2004; Hellum; Hu; Nilsen, 2007) e, também, da glicoproteína P (Lefebvre et al., 2004). Em concentrações reduzidas, o ácido valerênico isolado inibe a expressão das isoformas CYP2C9 e CYP2C19; porém, provavelmente, não altera a expressão das isoformas CYP3A4, CYP2E1 e CYP1A2 (Donovan et al., 2004). Devido a estes efeitos e, também, ao seu mecanismo de ação, a valeriana pode apresentar interações com fármacos de diversas classes terapêuticas (Quadro 1). Após o Quadro, tais interações estão descritas em maiores detalhes, finalizando com algumas considerações relativas aos dados encontrados na literatura.

Benzodiazepínicos, barbitúricos e outros fármacos depressores do SNC

Os medicamentos fitoterápicos à base de valeriana podem interagir com barbitúricos e benzodiazepínicos, provocando um aumento dos efeitos terapêuticos desses fármacos e potencializando a depressão do SNC. Sabe-se que o ácido valerênico, a valeranona, o óleo volátil e o extrato aquoso da valeriana prolongam o tempo de sono induzido pelo pentobarbital, em camundongos (Hendriks et al., 1985; Leuschner; Muller; Rudmann, 1993) e pelo tiopental e pentobarbital, em humanos (Capasso et al., 1996; Hiller; Zetler, 1996). Portanto, deve-se evitar sua co-administração com barbitúricos, anestésicos (Baillard et al., 2007), benzodiazepínicos e outros fármacos depressores do SNC (Hadley; Petry, 2003; Tesch, 2003; Ugalde et al., 2005).

Antidiarréicos

O uso concomitante de valeriana e loperamida pode provocar delírios com sintomas de confusão, agitação e desorientação (Micromedex, 2006). Um relato de caso mostrou manifestação de delírio em uma paciente tratada com medicamentos fitoterápicos à base de hipérico e valeriana, juntamente com loperamida. Estes sintomas poderiam ser os resultados da interação

Quadro 1. Possíveis interações entre fármacos e produtos à base de valeriana (*Valeriana officinalis* L.).

Classes farmacológicas	Fármacos	Mecanismo de interação	Possíveis efeitos	Referências
Benzodiazepínicos, ansiolíticos e hipnóticos	Alprazolam Midazolam	Sinergismo ou adição	↑ dos efeitos terapêuticos destes fármacos e da depressão do SNC	Hadley; Petry, 2003; Tesch, 2003; Ugalde et al., 2005
Ansiolíticos barbitúricos	Tiopental Pentobarbital			
Fármacos depressores do SNC	Analgésicos Opióides	Potencialização da depressão do SNC	↑ dos efeitos sedativos	
Antidiarréicos	Loperamida	Desconhecido	Delírios, confusão, agitação e desorientação	Khawaja; Marotta; Lippmann, 1999
Álcool	Etanol	Potencialização da atividade gabaérgica	↑ da depressão do SNC	Micromedex, 2006; Ugalde et al., 2005; Williamson, 2005.

entre hipérico e loperamida, valeriana e loperamida, hipérico e valeriana ou a combinação dos três agentes. Portanto, enquanto esta possível interação não for adequadamente conhecida, recomenda-se a monitoração do paciente durante o uso concomitante de loperamida e valeriana (Khawaja; Marotta; Lippmann, 1999; Micromedex, 2006).

Fármacos metabolizados pelo sistema enzimático citocromo P450

De acordo com a literatura, teoricamente, doses adequadas de valeriana não produzem efeitos clinicamente importantes no metabolismo de fármacos dependentes das isoformas CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2C19 do sistema P450 de metabolização hepática (Donovan et al., 2004; Gurley et al., 2005a). Contudo, como estes estudos são insuficientes, recomenda-se o acompanhamento dos pacientes que utilizam medicamentos fitoterápicos à base de valeriana, concomitantemente, com fármacos metabolizados pelo fígado (Williamson, 2005; Micromedex, 2006), como por exemplo, antineoplásicos e benzodiazepínicos.

Etanol

Medicamentos fitoterápicos à base de valeriana podem potencializar os efeitos depressores do SNC do etanol, principalmente, devido à participação dos receptores gabaérgicos no seu mecanismo de ação (Micromedex, 2006; Ugalde et al., 2005; Williamson, 2005).

Em suma, a valeriana pode potencializar a depressão do SNC quando administrada com benzodiazepínicos e barbitúricos. Além disso, deve-se evitar o seu uso concomitante com medicamentos metabolizados pelas isoformas CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19, como alguns fármacos antineoplásicos (Sparreboom et al., 2004).

Alho

O alho é utilizado desde a antiguidade com finalidades medicinais (Ali; Thomson; Afzal, 2000; Tattelman, 2005), principalmente devido às suas propriedades antimicrobiana (Harris et al., 2001; Sallam; Ishioroshi; Samejima, 2004; Groppo et al., 2007) e imunestimulante (Kyo et al., 2001). Alguns ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo mostraram que o alho pode reduzir as concentrações do colesterol total e do LDL colesterol, embora os efeitos clínicos sejam considerados insuficientes para que este vegetal seja utilizado como única forma de tratamento da hipercolesterolemia (Warshafsky, Kamer, Sivak, 1993; Silagy; Neil, 1994; Neil et al., 1996; Stevinson; Pittler; Ernst, 2000; Kannar et al., 2001; Alder et al., 2003; Kojuri; Vosough; Akrami, 2007). O alho contém diversos compostos sulfurados, principalmente alicina e aliína, que são os responsáveis pelas suas atividades farmacológicas (Block, 1985; Dausch; Nixon, 1990; Augusti, 1996; Lanzotti, 2006).

Até o momento, os ensaios clínicos desenvolvidos com alho forneceram poucas informações sobre suas possíveis interações medicamentosas. Algumas literaturas da área (Blumenthal; Goldberg; Brinckmann, 2000; Blumenthal, 2003) afirmam que o mesmo pode interagir com anticoagulantes orais e antiplaquetários. Como não há extratos padronizados, os estudos *in vitro*, *in vivo* e em humanos indicam que a modulação (aumento ou redução) da expressão das isoformas do sistema de enzimas microsossomais está diretamente relacionada com as características químicas do produto usado, da concentração empregada e do tempo de tratamento. Assim, as preparações contendo alho podem reduzir a expressão das isoformas CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1 e da glicoproteína-P (Dalvi, 1992; Foster et al., 2001; Chen et al., 2003; Patel et al., 2004) ou aumentar a

expressão da CYP2C9*2 (Foster et al., 2001), CYP2B1 (Chen et al., 2001; Lii; Tsai; Wu, 2006), CYP1A1 e CYP3A1 (Chen et al., 2003). Nesse sentido, o alho pode interagir com fármacos de diversas classes terapêuticas, que são metabolizados, via sistema hepático, conforme mostrado no Quadro 2. Após o Quadro, tais interações estão descritas em maiores detalhes, finalizando com algumas considerações relativas aos dados encontrados na literatura.

Anti-retrovirais inibidores de protease

A administração concomitante de preparações contendo alho e saquinavir pode reduzir significativamente os níveis plasmáticos do anti-retroviral (Mills et al., 2005a,b; Williamson, 2005; Hu et al., 2005; van den Bout-van den Beukel et al., 2006). Um estudo clínico avaliou a potencial interferência no perfil farmacocinético do saquinavir quando administrado conjuntamente com alho. A partir do primeiro dia do estudo, 10 voluntários saudáveis foram tratados com 1,2 g do saquinavir, durante as três refeições diárias. Entre os dias 5 a 25, os indivíduos ingeriram, também, cápsulas de alho (uma cápsula 2x/dia, contendo 4,64 mg de alicina e 11,2 mg de aliina). Foram coletadas amostras de sangue nos dias 4, 25, e 39 para a avaliação dos parâmetros farmacocinéticos do fármaco. Verificou-se que a administração do produto contendo alho reduziu em 51% a área sob a curva do

saquinavir. Além disso, houve uma redução em 49% dos níveis sanguíneos do anti-retroviral, após oito horas da administração do alho, e uma redução de 54% na média da concentração máxima do saquinavir. Após um período de 10 dias sem o tratamento com o alho, os parâmetros farmacocinéticos avaliados retornaram para 60-70% dos valores iniciais. Esta interação pode ser causada pela indução da expressão da glicoproteína-P na mucosa intestinal, resultando na redução da biodisponibilidade do saquinavir que, além disso, é um substrato para a isoforma CYP3A4 (Piscitelli et al., 2002). Estes resultados foram similares àqueles obtidos em estudos *in vitro* que mostraram que o alho inibe a expressão da isoforma CYP3A4 (Gurley et al., 2002; Markowitz et al., 2003) e da glicoproteína-P (Foster et al., 2001).

Paradoxalmente, verificou-se que a administração concomitante de um produto à base de alho (cápsula gelatinosa contendo o equivalente a 1 g da planta fresca) não alterou o perfil farmacocinético do indinavir em voluntários saudáveis. Neste estudo, um grupo foi tratado com duas cápsulas de alho, durante quatro dias, e uma dose única de ritonavir (400 mg), enquanto que o outro grupo recebeu apenas o anti-retroviral. Estes resultados discrepantes em relação à interação entre alho e saquinavir (parágrafo anterior) ainda não foram elucidados, principalmente, pelo fato de que o ritonavir é, também, um inibidor de protease e um substrato para a CYP3A4 hepática e para a glicoproteína-P intestinal (Gallicano; Foster; Choudhri,

Quadro 2. Possíveis interações entre fármacos e produtos à base de alho (*Allium sativum* L.).

Classe farmacológica	Fármaco	Mecanismo de interação	Possíveis efeitos	Referência
Anti-retrovirais inibidores da protease	Saquinavir Ritonavir	Inibição e/ou indução de enzimas do complexo CYP P450 hepático e da glicoproteína-P intestinal	↓ e/ou ↑ biodisponibilidade do fármaco	Laroche et al., 1998; Piscitelli et al., 2002; Gallicano; Foster; Choudhri, 2003;
Anticoagulantes orais	Varfarina	Sinergismo ou adição	↑ risco de hemorragia, sangramentos espontâneos e desordens plaquetárias.	Rose et al., 1990; Sunter, 1991; Petry, 1995; German; Kumar; Blackford, 1995; Carden et al., 2002
Anti-hipertensivos inibidores da ECA	Lisinopril	Adição	↑ efeito hipotensor do fármaco	Das; Khan; Sooranna, 1995; McCoubrie, 1996; Williamson, 2005.
Analgésicos e antitérmicos	Paracetamol	Não estabelecido	Alterações nos perfis farmacocinéticos do fármaco	Gwilt et al., 1994
Ansiolíticos e hipnóticos	Alprazolam midazolam Dextrometorfano	Não há alteração nas isoformas CYP2D6 e CYP3A4	Não há alterações	Gurley et al., 2002, 2005b; Markowitz et al, 2003
Hipoglicemiantes	Clorpropamida	Sinergismo ou adição	Hipoglicemia	Aslam; Stockley, 1979
Relaxantes musculares	Clorzoxazona	Inibição da isoforma CYP3E1	↑ biodisponibilidade do fármaco	Gurley et al., 2002; 2005b

2003). Além disso, a formulação à base de alho utilizada neste estudo inibiu *in vitro* o metabolismo de xenobióticos mediado pela isoforma CYP3A4 e o transporte mediado pela glicoproteína-P (Foster et al., 2001). A ausência de interações farmacocinéticas verificada neste estudo pode ser explicada, provavelmente, pelo fato de que, dependendo da dose e do tempo de tratamento, o indinavir pode induzir e/ou inibir as várias vias de metabolização de fármacos. De acordo com os autores, para se observar uma interação significativa, provavelmente, seja necessário um tratamento concomitante de alho e indinavir por um período de tempo maior.

Há na literatura um caso de aumento dos efeitos adversos gastrintestinais do indinavir, após o tratamento concomitante com um produto contendo alho (Laroche et al., 1998). Neste caso, dois indivíduos soropositivos, tratados por mais de duas semanas com um suplemento à base de alho, desenvolveram reações gastrintestinais graves quando receberam, concomitantemente, 800 ou 1.200 mg de ritonavir. Os sintomas desapareceram após a suspensão do anti-retroviral ou do alho. Os autores argumentaram que tal interação ocorreu devido à indução, pelo indinavir, da produção de compostos tóxicos gerados pela metabolização do alho ou pela inibição do metabolismo mediado pela CYP3A4 ou pela glicoproteína-P, resultando no aumento da biodisponibilidade do indinavir. Esta segunda hipótese não está muito clara, pois foi verificado, neste mesmo estudo, que a administração de baixas doses do anti-retroviral (100 mg, 2x/dia), juntamente com o alho, também provocaram os mesmos efeitos adversos gastrintestinais.

Anticoagulantes orais

A administração concomitante de produtos contendo alho e anticoagulantes orais, como a varfarina, pode provocar complicações hemorrágicas (Izzo; Ernst, 2001; Valli; Giardina, 2002; Williamson, 2003; Pal; Mitra, 2006). Há relatos de casos de pacientes tratados regularmente com varfarina, que apresentaram hematuria, aumento do tempo necessário para a coagulação e da relação normatizada internacional, após a administração concomitante de alho (Rose et al., 1990; Sunter, 1991; Petry, 1995; German; Kumar; Blackford, 1995).

Foi relatado, também, um caso de hemorragia retrobulbar lateral em uma mulher de 54 anos que realizou uma cirurgia para correção do estrabismo. Anterior ao processo cirúrgico, a paciente relatou que não utilizava medicamento algum e que, apesar de ser portadora de diabetes melitus não-insulina dependente, seus níveis glicêmicos eram controlados apenas com uma dieta adequada. Além disso, a paciente já havia realizado duas cirurgias prévias, sem apresentar complicação alguma. Após duas semanas do controle das complicações cirúrgicas, tais como dor no globo ocular, hipertensão e hemorragia na conjuntiva e

hematomas periorbitais, a paciente relatou ser usuária de produtos contendo alho e que, na véspera da cirurgia, havia ingerido cinco cápsulas de alho, correspondendo a, aproximadamente, 5 g da planta fresca (Carden et al., 2002). As interações entre alho e anticoagulantes orais, resultando em complicações hemorrágicas, podem ser explicadas pelo fato de que alguns compostos sulfurados do alho apresentam atividades antitrombótica e fibrinolítica *in vitro* e *in vivo* (MacDonald; Langler, 2000; Ariga, Seki, 2006; Fukao et al., 2007) e em humanos (Bordia; Verma; Srivastava, 1998), além de atividade antiplaquetária *in vitro* e *in vivo* (Ariga et al., 2000; MacDonald; Marchand; Langler, 2004) e em humanos (Wojcikowski; Myers; Brooks, 2007). Certamente, tais atividades farmacológicas contribuem para a prevenção de doenças cardiovasculares, mas recomenda-se a interrupção do tratamento com o alho por aqueles pacientes que serão submetidos a processos cirúrgicos ou que são usuários crônicos de varfarina (Ernst 2000a,b; Fugh-Berman, 2000; Fugh-Berman; Ernst, 2001; Hu et al., 2005; Chavez; Joran; Chavez, 2006; Saw et al., 2006).

Anti-hipertensivos

A potencial interação entre plantas medicinais, incluindo alho, e medicamentos anti-hipertensivos é pouco documentada na literatura (Izzo, 2004). Há o relato de um homem de 53 anos, portador de hipertensão arterial (160/105 mmHg) e tratado com 15 mg/dia de lisinopril (inibidor da enzima conversora de angiotensina). Apesar de apresentar níveis de colesterol séricos normais, ele iniciou um tratamento com cápsulas de alho (4 mg/dia), sem interromper o tratamento com lisinopril. Após três dias, apresentou hipotensão postural (pressão de 90/60 mmHg), mas uma semana após a suspensão do alho, sua pressão arterial retornou aos valores iniciais de 135/90 mmHg (McCoubrie, 1996). Esta possível interação é pouco citada na literatura (Williamson, 2005) e os mecanismos envolvidos ainda não são claros, mas poderia ser explicada pelo fato de que os compostos sulfurados do alho apresentam atividade *in vitro* vasodilatadora mediada pela via endotelial L-arginina/óxido nítrico (Sooranna; Hirani; Das, 1995; Das; Khan; Sooranna, 1995; Maslin et al., 1997; Ashraf; Hussain; Fahim, 2004).

Analgésicos e antitérmicos

Os constituintes do alho podem alterar a metabolização hepática do paracetamol (Izzo; Ernst, 2001; Izzo, 2004; Hu et al., 2005; Mills et al., 2005a). Foi conduzido um ensaio clínico em voluntários saudáveis para avaliar a potencial atividade hepatoprotetora do alho, após o tratamento com paracetamol, e a probabilidade do alho de alterar a metabolização do analgésico. Dezesesseis voluntários foram tratados, durante

três meses, com cápsulas de alho (contendo o equivalente a 6-7 dentes de alho), sendo que todos receberam 1 g de paracetamol, antes do tratamento com alho, no final de cada mês, e um mês após o tratamento com alho. Os resultados mostraram que os constituintes do alho não alteram a formação do glicuronídeo, mas aumentam a formação do sulfato a partir da metabolização oxidativa do paracetamol (Gwilt et al., 1994); no entanto, o mecanismo envolvido nesta possível interação ainda é desconhecido (Izzo; Ernst, 2001). Contudo, um estudo *in vivo* indicou que o dialil sulfito, extraído do alho, reduziu a concentração plasmática dos metabólitos resultantes da metabolização oxidativa do paracetamol, mas não aqueles resultantes da metabolização não-oxidativa, o que poderia ser devido à inibição da isoforma CYP2E1 hepática, que é considerada a principal via de metabolização do paracetamol (Lin et al., 1996).

Ansiolíticos e hipnóticos

De acordo com estudos pré-clínicos (Dalvi, 1992; Foster et al., 2001; Chen et al., 2003; Patel et al., 2004), o alho pode alterar a expressão da isoforma CYP3A4. Um estudo incluindo 14 voluntários saudáveis avaliou a possível interferência do alho no metabolismo e na excreção do dextrometorfano e do alprazolam, que são fármacos metabolizados pelas isoformas CYP2D6 e CYP3A4, respectivamente (Markowitz et al., 2003). Os voluntários foram tratados durante 14 dias com seis cápsulas de alho de 600 mg/dia (contendo 600 mcg de alicina, 1,5 mg de aliina e 0,03 mg de S-alil-L-cisteína), tendo sido verificado que o alho provocou um aumento na metabolização hepática do dextrometorfano, mas não alterou os parâmetros farmacocinéticos do alprazolam (concentração máxima, área sob a curva e tempo de meia-vida de eliminação). Estes resultados foram similares aos encontrados por Gurley et al., (2002), que demonstraram que a suplementação com óleo de alho não altera a atividade da CYP3A4, utilizando o midazolam em voluntários saudáveis. De acordo com estes resultados, tanto os extratos à base de alho quanto o óleo (desprovido de aliina e alicina) parecem não alterar o metabolismo dos fármacos metabolizados pelas isoformas CYP2D6 e CYP3A4, quando administrados conjuntamente, em voluntários saudáveis. Por outro lado, a suplementação com alho em voluntários saudáveis (Gurley et al., 2002) e em idosos (Gurley et al., 2005b) reduziu significativamente a atividade da isoforma CYP2E1, quando a clorzoxazona foi usada como marcador.

Hipoglicemiantes

Foi relatado um único caso de hipoglicemia resultante da provável interação da clorpropamida com um produto à base de alho e melão-de-são-caetano (*Momordica charantia*) (Aslam; Stockley, 1979), em uma mulher portadora de *diabetes mellitus*. Sugere-se

que esta possível interação seja o resultado de um efeito hipoglicemiante sinérgico entre os constituintes do alho e da clorpropamida (Izzo; Ernst, 2001; Izzo, 2004; Hu et al., 2005; Pal; Mitra, 2006). Os efeitos hipoglicemiantes do alho foram demonstrados em animais (Sheela; Augusti, 1992; Sheela; Kumud; Augusti, 1995) e em humanos (Zhang et al., 2001). A aliina provocou uma melhora significativa no aproveitamento da glicose pelas células de ratos diabéticos, tendo demonstrado atividade tão intensa quanto a insulina e a glibenclamida. Essa atividade antidiabética poderia ser explicada pelo fato da aliina exercer um maior controle sobre a peroxidação lipídica do que os hipoglicemiantes estudados, além de apresentar um efeito estimulante sobre a secreção da insulina (Augusti; Sheela, 1996; Kiss et al., 2006).

Relaxantes musculares

De acordo com estudos em humanos (Gurley et al., 2002; 2005b), o alho pode alterar a expressão da isoforma CYP3E1. Nestes dois estudos clínicos, os indivíduos foram tratados durante 28 dias com óleo de alho e, antes e após o tratamento, os indivíduos receberam clorzoxazona. Em ambos os estudos, os resultados mostraram que o óleo de alho reduziu a atividade da CYP3E1 em 39 e 29%, respectivamente. Portanto, como a clorzoxazona é metabolizada, majoritariamente, pela CYP3E1, a administração concomitante de alho pode aumentar a biodisponibilidade deste fármaco, resultando na exacerbação dos seus efeitos adversos (Williamson, 2005).

Em suma, deve-se evitar o uso concomitante de alho com anti-retrovirais inibidores de protease e com fármacos metabolizados pelo sistema citocromo P450, principalmente pela isoforma CYP3A4. Além disso, deve-se monitorar o tempo de coagulação e a relação normatizada internacional em usuários de varfarina e produtos contendo alho.

CONCLUSÃO

Conforme discutido anteriormente (Alexandre; Bagatini; Simões, 2008), a utilização da fitoterapia tem aumentado nos últimos anos. Como as plantas medicinais e os medicamentos fitoterápicos são caracterizados como misturas complexas de componentes químicos, que podem apresentar diversos mecanismos de ação, não há dúvidas de que, quando administrados concomitantemente com fármacos podem provocar interações medicamentosas. As principais conseqüências dessas interações são modificações nos parâmetros farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos dos fármacos, com a potencial alteração nos perfis de eficácia e segurança dos mesmos. Tais alterações podem contribuir para o desenvolvimento de reações adversas e outras conseqüências graves aos pacientes.

Apesar da publicação de inúmeros estudos sobre

este tema, muitas interações ainda não estão totalmente elucidadas, principalmente, porque os resultados de tais estudos foram contraditórios. Neste contexto, foi verificado através de estudos pré-clínicos e clínicos, que produtos contendo valeriana ou alho podem interagir com diversos fármacos amplamente utilizados, tais como benzodiazepínicos (no caso da valeriana) e relaxantes musculares, hipoglicemiantes, anticoagulante orais e, principalmente, anti-retrovirais inibidores de protease (no caso do alho). É importante salientar que tais interações não são consensos na literatura, visto que há diferenças significativas na metodologia dos estudos, tais como diferenças nas características dos voluntários, no tipo de produto utilizado, no tempo de tratamento e na forma de aferição dos resultados. Apesar das limitações dos estudos disponíveis e das dificuldades em estabelecer uma relação causal, recomenda-se o acompanhamento clínico dos pacientes que utilizam a valeriana ou o alho como complemento do seu tratamento convencional.

REFERÊNCIAS

- Alder R, Lookinland S, Berry JA, Williams M 2003. A systematic review of the effectiveness of garlic as an anti-hyperlipidemic agent. *Am Acad Nurse Pract* 15: 120-129.
- Alexandre RF, Bagatini F, Simões CMO 2008. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo e ginseng. *Rev Bras Farmacogn* 18: 117-126.
- Ali M, Thomson M, Afzal M 2000. Garlic and onions: their effect on eicosanoid metabolism and its clinical relevance. *Prostag Leukotr Essent Fatty Acids* 62: 55-73.
- Ariga T, Tsuj K, Seki T, Moritomo T, Yamamoto JI 2000. Antithrombotic and antineoplastic effects of phyto-organosulfur compounds. *Biofactors* 13: 251-255.
- Ariga T, Seki T 2006. Anthrombotic and anticancer effects of garlic-derived sulfur compounds: a review *Biofactors* 26: 93-103.
- Ashraf MZ, Hussain ME, Fahim M 2004. Endothelium mediated vasorelaxant response of garlic in isolated rat aorta: role of nitric oxide. *J Ethnopharmacol* 90: 5-9.
- Aslam M, Stockley IH 1979. Interaction between curry ingredient (karela) and drug (chlorpropamide). *Lancet* 1: 607.
- Augusti KT 1996. Therapeutic values of onion (*Allium cepa* L.) and garlic (*Allium sativum* L.). *Indian J Exp Biol* 34: 634-640.
- Augusti KT, Sheela CG 1996. Antiperoxide effect of S-allyl cysteine sulfoxide, an insulin secretagogue, in diabetic rats. *Experientia* 52: 115-120.
- Baillard C, Bianchi A, Gehan G, Sitbon P, Denantes C, Benhamou D, Cupa M, Samama CM 2007. Anaesthetic preoperative assessment of chronic medications and herbal medicine use: a multicenter survey. *Ann Fr Anesth Reanim* 26: 132-135.
- Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W 2006. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 119: 1005-1012.
- Block E 1985. The chemistry of garlic and onions. *Sci Am* 252: 114-119.
- Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J 2000. *Herbal Medicine: Expanded commission e monographs*. Austin: American Botanical Council 139-148.
- Blumenthal M 2003. *The ABC clinical guide to herbs*. Austin: American Botanical Council 153-170.
- Blumenthal M, Ferrier GKL, Cavaliere C 2006. Total sales of herbal supplements in United States show steady growth. *HerbalGram* 71: 64-66.
- Bordia A, Verma SK, Srivastava KC 1998. Effect of garlic (*Allium sativum*) on blood lipids, blood sugar, fibrinogen and fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *Prostag Leukotr Essent Fatty Acids* 58: 257-63.
- Brandão MGL, Cosenza GP, Moreira RA, Monte-Mor RLM 2006. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Rev Bras Farmacogn* 16: 408-420.
- Brandão MGL, Zanetti NNS, Oliveira GRR, Goulart LO, Monte-Mor RLM 2008. Other medicinal plants and botanical products from the first edition of the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Rev Bras Farmacogn* 18: 127-134.
- Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT 2000. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 7: 273-282.
- Capasso A, Defeo V, Desimon F, Sorrentino L 1996. Pharmacological effects of aqueous extracts from *Valeriana adscents*. *Physiother Res Int* 10: 309-312.
- Carden SM, Good WV, Carden PA, Good RM 2002. Garlic and the strabismus surgeon. *Clin Exp Ophthalmol* 30: 303-304.
- Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS 2008. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 18: 314-319.
- Cavadas C, Araujo I, Ctrim MD, Amaral T, Cunha AP, Macedo T, Ribeiro CF 1995. In vitro study on the interaction of *Valeriana officinalis* L. extracts and their aminoacids on GABA_A receptor in rat brain. *Arzneimittel-Forsch* 45: 753-755.
- Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI 2006. Evidence-based drug-herbal interactions. *Life Sci* 78: 2146-2157.
- Chen HW, Yang JJ, Tsai CW, Wu JJ, Sheen LY, Ou CC, Lii CK 2001. Dietary fat and garlic oil independently regulate hepatic cytochrome p(450) 2B1 and the placental form of glutathione S-transferase expression in rats. *J Nutr* 131: 1438-1443.
- Chen HW, Tsai CW, Yang JJ, Liu CT, Kuo WW, Lii CK 2003. The combined effects of garlic oil and fish oil on the hepatic antioxidant and drug-metabolizing enzymes of rats. *Brit J Nutr* 89: 189-200.
- Cordeiro CHC, Chung MC, Sacramento LVS 2005. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*. *Rev Bras Farmacogn* 15: 272-278.
- Dalvi RR 1992. Alterations in hepatic phase I and phase II biotransformation enzymes by garlic oil in rats. *Toxicol Lett* 60: 299-305.
- Das I, Khan NS, Sooranna SR 1995. Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basis for its therapeutic applications. *Curr Med Res Opin* 13: 257-263.
- Dausch JG, Nixon DW 1990. Garlic: a review of its relationship to malignant disease. *Prev Med* 19: 346-361.

- Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Wang JS, Gibson BB, Gefroh HA, Markowitz JS 2004. Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 32:1333-1336.
- Ernst E 2000a. Possible interactions between synthetic and herbal medicinal products Part 1: a systematic review of the indirect evidence. *Perfusion* 13: 4-15.
- Ernst E 2000b. Interactions between synthetic and herbal medicinal products Part 2: a systematic review of the direct evidence. *Perfusion* 13: 60-70.
- Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S, Krantis A, Budzinski JW, Arnason JT, Gallicano KD, Choudri S 2001. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharm Sci* 4: 176-184.
- Fugh-Berman A 2000. Herb-drug interactions. *Lancet* 355: 134-138.
- Fugh-Berman A, Ernst E 2001. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Brit J Clin Pharmacol* 52: 587-595.
- Fukao H, Yoshida H, Tazawa Y, Hada T 2007. Antithrombotic effects of odorless garlic powder both in vitro and in vivo. *Biosci Biotechnol Biochem* 71: 84-90.
- Gallicano K, Foster B, Choudhri S 2003 Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 55: 199-202.
- German K, Kumar U, Blackford HN 1995. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Brit J Urol* 76: 518.
- Grosso F, Ramacciato J, Motta R, Ferraresi P, Sartoratto A 2007. Antimicrobial activity of garlic against oral streptococci. *Int J Dent Hyg* 5: 109-115.
- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CYW 2002. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 72: 276-287.
- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, Shah A 2005a. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther* 77: 415-426.
- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY 2005b. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba*. *Drug Aging* 22: 525-539.
- Gyllenhaal C, Merritt SL, Peterson SD, Block KL, Gochenour T 2000. Efficacy and safety of herbal stimulants and sedatives in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 4: 229-251.
- Gwilt PR, Lear CL, Tempero MA, Birt DD, Grandjean AC, Ruddon RW, Nagel DL 1994. The effect of garlic extract on human metabolism of acetaminophen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3: 155-160.
- Hadley S, Petry JJ 2003. Valerian. *Am Fam Physician* 67: 1755-1758.
- Harris JC, Cottrell SL, Plummer S, Lloyd D 2001. Antimicrobial properties of *Allium sativum* (garlic). *Appl Microbiol Biotechnol* 57: 282-286.
- Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG 2007. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 100: 23-30.
- Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, Koster AS 1985. Central nervous depressant activity of valerianic acid in the mouse. *Planta Med* 1: 28-31.
- Hiller KO, Zetler G 1996. Neuropharmacological studies on ethanol extracts of *Valeriana officinalis* L.: behavioural and anticonvulsant activity. *Phytother Res* 10: 145-151.
- Houghton P 1988. The biological activity of valerian and related plants. *J Ethnopharmacol* 22: 121-142.
- Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, Duan W, Koh HL, Zhou S 2005. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 65: 1239-1282.
- Izzo AA, Ernst E 2001. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 61: 2163-2175.
- Izzo AA 2004. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fund Clin Pharmacol* 19: 1-16.
- Kannar D, Wattanapenpaiboon N, Savige GS, Wahlqvist ML 2001. Hypocholesterolemic effect of an enteric-coated garlic supplement. *J Am Coll Nutr* 20: 225-231.
- Khawaja IS, Marotta RF, Lippmann S 1999. Herbal medicines as a factor in delirium. *Psychiatr Serv* 50: 969-970.
- Kiss ACI, Takaku M, Damasceno DC, Campos KE, Sinzato YK, Lima PO, Volpato GT 2006. Efeito do extrato aquoso de *Allium sativum* L. sobre parâmetros bioquímicos de ratas com diabete induzido por Streptozotocin. *Rev Bras Pl Med* 8: 24-30.
- Kojuri J, Vosoughi AR, Akrami M 2007. Effects of *Anethum graveolens* and garlic on lipid profile in hyperlipidemic patients. *Lipids Health Dis* 6: 1-5.
- Kyo E, Uda N, Kasuga S, Itakura Y 2001. Immunomodulatory effects of aged garlic extract. *J Nutr* 131: 1075S-1079S.
- Lanzotti V 2006. The analysis of onion and garlic. *J Chromatogr A* 1112: 3-22.
- Laroche M, Choudhri S, Gallicano K 1998. Severe gastrointestinal toxicity with concomitant ingestion of ritonavir and garlic. *Can J Infect Dis* 35: 275-291.
- Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R 1982. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 17: 65-71.
- Lefebvre T, Foster BC, Drouin CE, Krantis A, Livesey JF, Jordan SA 2004. In vitro activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P450 3A4. *J Pharm Pharm Sci* 7: 265-273.
- Leuschner J, Müller J, Rudmann M 1993. Characterisation of the central nervous depressant activity of a commercially available valerian root extract. *Arzneimittel-Forsch* 43: 638-641.
- Lii CK, Tsai CW, Wu CC 2006. Garlic allyl sulfides display differential modulation of rat cytochrome P450 2B1 and the placental form glutathione S-transferase in various organs. *J Agric Food Chem* 54: 5191-5196.
- Lin MC, Wang EJ, Patten C, Lee MJ, Xiao F, Reuhl KR, Yang CS 1996. Protective effect of diallyl sulfone against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J Biochem Toxicol* 11: 11-20.
- Lindhal O, Lindwall L 1989. Double blind study of a valerian preparation. *Pharmacol Biochem Behav* 32: 1065-1066.
- MacDonald JA, Langler RF 2000. Structure-activity

- relationships for selected sulfur-rich antithrombotic compounds. *Biochem Biophys Res Commun* 273: 421-424.
- MacDonald JA, Marchand ME, Langler RF 2004. Improving upon the in vitro biological activity of antithrombotic disulfides. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15: 447-450.
- Markowitz JS, Devane CL, Chavin KD, Taylor RM, Ruan Y, Donovan JL 2003. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 74: 170-177.
- Maslin, DJ, Brown CA, Das I, Xia-Hua Z 1997. Nitric oxide a mediator of garlic action? *Biochem Soc Trans* 25: 408s.
- Mccoubrie M 1996. Doctors as patients: lisinopril and garlic. *Brit J Gen Pract* 46: 107.
- Micromedex 2006. Drug-Reax Interactive Drug Interactions: *Valerian* 2006. <http://cdrompro.com.br/micromedex/trial.html>, acessada em: 27 de abril de 2007.
- Mills E, Wu P, Johnston BC, Gallicano K, Clarke M, Guyatt G 2005a. Natural health product-drug interactions: a systematic review of clinical trials. *Ther Drug Monit* 27: 549-557.
- Mills E, Montori V, Perri D, Phillips E, Koren G 2005b. Natural health product-HIV drug interactions: a systematic review *Int J STD AIDS* 16: 181-186.
- Neil HA, Silagy CA, Lancaster T, Hodgeman J, Vos K, Moore JW, Jones L, Cahill J, Fowler GH 1996. Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidaemia: a controlled trial and meta-analysis. *JR Coll Physicians Lond* 30: 329-34.
- Oliveira FQ, Gobira B, Guimarães C, Batista J, Barreto M, Souza M 2007. Espécies vegetais indicadas na odontologia. *Rev Bras Farmacogn* 17: 466-476.
- Pal D, Mitra AK 2006. MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. *Life Sci* 78: 2131-2145.
- Patel J, Buddha B, Dey S, Pal D, Mitra AK 2004. In vitro interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in P-gp and CYP3A4 activity. *Am J Ther* 11: 262-277.
- Petry JJ 1995. Garlic and postoperative bleeding. *Plast Reconstr Surg* 96: 483-484.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J 2002. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 34: 234-238.
- Ribeiro AQ, Leite JPV, Dantas-Barros AM 2005. Perfil de utilização de fitoterápicos em farmácias comunitárias de Belo Horizonte sob a influência da legislação nacional. *Rev Bras Farmacogn* 15: 65-70.
- Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MB 1990. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report *Neurosurgery* 26: 880-882.
- Sallam KL, Ishioroshi M, Samejima K 2004. Antioxidant and antimicrobial effects of garlic in chicken sausage. *Lebenswiss Technol* 37: 849-855.
- Santos MS, Ferreira F, Faro C, Cunha AP, Pires E, Carvalho AP, Macedo T 1994a. The amount of GABA present in aqueous extracts of valerian is sufficient to account for [³H] GABA release in synaptosomes. *Planta Med* 60: 475-476.
- Santos MS, Ferreira F, Faro C, Cunha AP, Pires E, Carvalho AP, Macedo T 1994b. An aqueous extract of valerian influences the transports of GABA in synaptosomes. *Planta Med* 60: 278-279.
- Saw JT, Bahari MB, Ang HH, Lim YH 2006. Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complement Ther Clin Pract* 12: 236-241.
- Schulz V, Hänsel R, Tyler VE 2001. *Rational phytotherapy: a physicians' guide to the herbal medicine*. 4. ed. Berlin: Springer, p. 57-77.
- Sheela CG, Augusti KT 1992. Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulphoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. *Indian J Exp Biol* 30: 523-526.
- Sheela CG, Kumud K, Augusti KT 1995. Anti-diabetic effects of onion and garlic sulfoxide amino acids in rats. *Planta Med* 61: 356-357.
- Silagy C, Neil A 1994. Garlic as a lipid lowering agent-a meta-analysis. *JR Coll Physicians Lond* 28: 39-45.
- Sooranna SR, Hirani J, Das I 1995. Garlic induce both GTP cyclohydrolase and nitric oxide synthase activity in choriocarcinoma cells. *Biochem Soc Trans* 23: 543s.
- Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD 2004. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 22: 2489-2503.
- Spinella M 2002. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines. (Herbal synergy review). *Altern Med Rev* 7: 130-138.
- Stevinson C, Pittler MH, Ernst E 2000. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 133: 420-429.
- Sunter WH 1991. Warfarin and garlic. *Pharm J* 246: 772.
- Tattelman E 2005. Health effects of garlic. *Am Fam Physician* 72: 103-106.
- Tesch BJ 2003. Herbs commonly used by women: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 188(5 Suppl): S44-S55.
- Ugalde M, Reza V, Gonzalez-Trujano ME, Avula B, Khan IA, Navarrete A 2005. Isobolographic analysis of the sedative interaction between six central nervous system depressant drugs and *Valeriana edulis* hydroalcoholic extract in mice. *J Pharm Pharmacol* 57: 631-639.
- Valli G, Giardina EG 2002. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol* 39: 1083-1095.
- van den Bout-van den Beukel CJ, Koopmans PP, van der Ven AJ, De Smet PA, Burger DM 2006. Possible drug-metabolism interactions of medicinal herbs with antiretroviral agents. *Drug Metab Rev* 38: 477-514.
- Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL 1993. Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 119: 599-605.
- Wheatley D 2005. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol* 19: 414-421.
- Williamson EM 2003. Drug interactions between herbal and prescription medicines. *Drug Saf* 26: 1075-1092.
- Williamson EM 2005. Interactions between herbal and conventional medicines 2005. *Expert Opin Drug Saf* 4: 355-378.
- Wojcikowski K, Myers S, Brooks L 2007. Effects of garlic oil on platelet aggregation: a double blind placebo controlled crossover study. *Platelets* 18: 29-34.
- Zhang XH, Lowe D, Giles P, Fell S, Connock MJ, Maslin DJ 2001. Gender may affect the action of garlic oil on plasma cholesterol and glucose levels of normal subjects. *J Nutr* 131: 1471-1478.