***Garcinia cambogia* e Medicamentos para Obesidade: Uma previsão das Interações Medicamentosas**

***Garcinia cambogia* and Obesity Medications: Predicting Drug Interactions**

Altamiro Gabriel de Oliveira Carvalho1

Camila Nunes Martins1

Vinicius Barreto da Silva2

1Estudante de medicina. Escola de Ciências Médicas e da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, Goiás, Brasil.

2Docente de medicina. Escola de Ciências Médicas e da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, Goiás, Brasil.

**RESUMO:**

**Objetivo:** Caracterizar as possibilidades de interações medicamentosas dos ingredientes terapêuticos da *Garcinia cambogia*. **Método:** Este estudo apresenta uma metodologia de pesquisa que emprega modelagem molecular para analisar como ingredientes ativos da *Garcinia cambogia* interagem com medicamentos. Utiliza-se plataformas (SwissADME e Pass Prediction) para prever metabolismo, toxicidade e possíveis interações medicamentosas, visando o uso seguro da planta em associação com fármacos. **Resultados:** Destaca-se a potencial capacidade inibitória de componentes da *Garcinia cambogia* no citocromo P450, podendo afetar o tratamento de comorbidades da obesidade. A interação entre componentes da *Garcinia cambogia* e a enzima CYP3A4 pode alterar efeitos de medicamentos usados por pacientes obesos, potencializando tanto efeitos desejados quanto adversos. Ainda, destaca-se o potencial das Oxigutiferonas I e K em influenciar neurotransmissão e expressão genética, segundo análises de software de predição. Nesse sentido, é crucial monitorar essas interações para evitar complicações, incluindo síndrome serotoninérgica ou efeitos anti-androgênicos exacerbados. **Conclusão:** Alerta-se para os riscos das interações medicamentosas em pacientes obesos que usam *Garcinia cambogia*, ressaltando a importância de escolhas farmacológicas cuidadosas e acompanhamento farmacoterapêutico adequado.

**ABSTRACT:**

**Objective:** To characterize the possibilities of drug interactions of therapeutic ingredients of *Garcinia cambogia*. Method: This study presents a research methodology that employs molecular modeling to analyze how active ingredients of *Garcinia cambogia* interact with medications. Platforms (Swiss ADME and Protox-II) are used to predict metabolism, toxicity, and potential drug interactions, aiming for the safe use of the plant in medical treatments. **Results:** The inhibitory capacity of components of *Garcinia cambogia* on cytochrome P450 is highlighted, which may affect the treatment of obesity comorbidities. Furthermore, the potential of Oxigutiferones I and K to influence neurotransmission and gene expression is highlighted according to prediction software analyses. This interaction between components of *Garcinia cambogia* and the enzyme CYP3A4 can alter the effects of medications used by obese patients, potentially enhancing both desired and adverse effects. It is crucial to monitor these interactions to avoid complications, such as serotonin syndrome or exacerbated anti-androgenic effects. Conclusion: Attention is drawn to the risks of drug interactions in obese patients using *Garcinia cambogia*, emphasizing the importance of careful pharmacological choices and medical monitoring.

**DESCRITORES:**

Fitoterapia. Farmacocinética. Garcinia.

**DESCRIPTORS:**

Phytotherapy. Pharmacokinetics. Garcinia.

**INTRODUÇÃO:**

A obesidade é uma enfermidade endócrino-metabólica multifatorial, que tem se tornado uma epidemia global, com uma prevalência crescente em todos os grupos populacionais e idades, sendo associada a uma série de comorbidades crônicas, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, entre outras (1).

Diante dessa realidade, torna-se cada vez mais necessário buscar tratamentos que possam auxiliar no combate e reversão dessa condição. Nesse sentido, a fitoterapia tem se destacado como uma alternativa terapêutica promissora que tem ganhado cada vez mais o gosto da população (2). No entanto, apesar do imaginário popular, a eficácia desses produtos ainda é incerta e alvo de discussões.

Dentre as diversas plantas medicinais empregadas no tratamento da obesidade, a *Garcinia cambogia* tem sido amplamente estudada e consumida em todo o mundo, devido ao seu potencial efeito redutor de peso. Ela é uma espécie vegetal nativa da região do Sudeste Asiático, que é cultivada em grandes quantidades por ser um produto econômico importante na Índia. Suas diferentes partes são utilizadas como conservantes de alimentos, especiarias, anti-helmínticos e como adjuvantes no tratamento da síndrome metabólica. O Ácido Hidroxicítrico (HCA) é o princípio bioativo que está presente na casca do fruto e tem composição similar ao ácido cítrico, ao qual se tem atribuído atuação sobre o metabolismo dos ácidos graxos, carboidratos e inibição do apetite (3).

Embora a literatura científica apresenta resultados controversos quanto à eficácia da *Garcinia cambogia* na redução do peso corporal, evidências sugerem que ela pode ter efeitos significativos na diminuição do acúmulo de gordura, bem como no controle da ingestão alimentar (1).

Não obstante, é importante salientar que o uso indiscriminado de fitoterápicos, incluindo a *Garcinia cambogia*, pode desencadear efeitos adversos e interações medicamentosas indesejáveis, particularmente em indivíduos com comorbidades associadas à obesidade, que frequentemente fazem uso de medicamentos para o controle dessas condições (4).

Desse modo, torna-se imperativo estudar as características fitoquímicas da *Garcinia cambogia* a fim de determinar possíveis interações com outros fármacos, principalmente aqueles que são mais frequentemente utilizados pelos obesos. Isso permitirá evitar efeitos indesejados e potencialmente danosos aos pacientes que fazem uso dessa planta.

Em suma, apesar das evidências científicas disponíveis serem limitadas, a *Garcinia cambogia* surge como uma alternativa terapêutica potencialmente útil para o tratamento da obesidade, desde que seu uso seja orientado por profissionais de saúde capacitados, com base em evidências clínicas robustas e de acordo com as necessidades individuais de cada paciente (5).

**OBJETIVOS**

OBJETIVO GERAL:

Caracterizar as possibilidades de interações medicamentosas dos ingredientes terapêuticos da *Garcinia cambogia* a partir do emprego de técnicas de modelagem molecular.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Pesquisar os ingredientes ativos da *Garcinia cambogia* descritos na literatura;
2. Buscar e classificar os parâmetros estruturais de toxicidade na estrutura química dos componentes ativos da *Garcinia cambogia;*
3. Modelar as estruturas químicas dos ingredientes ativos de *Garcinia cambogia;*
4. Predizer o tipo de interferência de cada componente ativo da *Garcinia cambogia* sobre o sistema de metabolismo microssomal hepático do ser humano;
5. Relacionar os dados gerados nas etapas de predição de metabolismo e toxicidade dos ingredientes ativos de *Garcinia cambogia* com fármacos alopáticos empregados no tratamento de pacientes com obesidade e síndrome metabólica.

**MÉTODOS OU PERCURSO METODOLÓGICO:**

O desenho da pesquisa se caracteriza pelo emprego de técnicas de modelagem molecular para determinação do potencial de interações medicamentosas atribuídas aos ingredientes ativos da planta medicinal *Garcinia cambogia*. Foram utilizadas duas abordagens metodológicas baseadas na análise e estrutura dos ingredientes ativos da espécie vegetal, incluindo as predições de metabolismo e toxicidade. Para a aplicação das abordagens metodológicas em questão, foi necessário inicialmente modelar as estruturas químicas dos ingredientes ativos da planta medicinal para, posteriormente, empregar programas computacionais de modelagem molecular para predizer dados de metabolismo e toxicidade das moléculas. Dessa forma, cada etapa metodológica foi realizada de acordo com a descrição providenciada nos itens abaixo.

Pesquisa dos ingredientes ativos: a pesquisa dos ingredientes ativos presentes na *Garcinia cambogia* foi feita na base de dados Pubmed com os termos [(Garcinia cambogia) AND (ingredientes ativos) AND (fitoquímica)]. Foram aplicados os seguintes filtros: texto completo nos últimos 5 anos (2018-2023).

Modelagem das estruturas químicas: as estruturas químicas dos ingredientes ativos da *Garcinia cambogia* foram modeladas em representações 2D e 3D através do programa computacional ACD/ChemSketch Freeware Version (Advanced Chemistry Development, Inc.). Para cada molécula, foram gerados arquivos moleculares nos formatos sk2 e mol. Posteriormente, para cada molécula foi gerado um arquivo no formato mol2 através do programa Discovery Studio 2021 Client.

Predição de metabolismo: as predições de metabolismo foram realizadas com o programa SwissADME (6). Os arquivos moleculares de entrada são as estruturas modeladas na etapa anterior e as predições realizadas por busca de moléculas similares em formatos 2D e 3D capazes de interagir com enzimas do citocromo P450. Considerando que cerca de 90% dos fármacos disponíveis são metabolizados por apenas cinco isoformas do citocromo P450 (7), às predições foram focadas na capacidade inibitória dos componentes terapêuticos da espécie vegetal sobre CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4.

Predições Farmacodinâmicas: As predições farmacodinâmicas foram realizadas com o software Pass Prediction (8). Os arquivos moleculares de entrada foram as estruturas químicas dos compostos bioativos da Garcinia cambogia modeladas na primeira etapa da pesquisa. O método empregado visou identificar padrões estruturais relacionados à atividade biológica desses compostos. Foram pesquisados padrões estruturais associados a uma variedade de efeitos biológicos, incluindo terapêuticos, bem como ações não terapêuticas. O foco da pesquisa foi identificar parâmetros estruturais que pudessem influenciar diretamente a atividade biológica dos compostos da Garcinia cambogia, incluindo potenciais efeitos farmacológicos.

Predição de interações medicamentosas: as predições realizadas nas etapas anteriores permitiram identificar as isoformas enzimáticas potencialmente inibidas pelos ingredientes ativos da *Garcinia cambogia*, além dos parâmetros estruturais de toxicidade presentes na estrutura química dos componentes da *Garcinia cambogia,* respectivamente. A partir da disponibilidade de tais resultados, foi realizada busca na plataforma DrugBank (9) para reconhecer os fármacos que atuam como substratos das isoformas em questão e/ou apresentem em suas estruturas químicas parâmetros de toxicidade semelhantes e compatíveis com os observados nos ingredientes ativos da planta. Dessa forma, foi possível sugerir as interações medicamentosas clinicamente relevantes associadas ao emprego da planta medicinal e os potenciais riscos atrelados ao uso concomitante da *Garcinia cambogia* com fármacos.

**RESULTADOS:**

A partir da predição de metabolismo, pode-se identificar que diferentes componentes bioativos da *Garcinia cambogia* têm o potencial de inibir isoformas específicas do citocromo P450 (CYP). Notavelmente, Garbogiol demonstrou um potencial para ampla inibição, afetando várias isoformas, incluindo CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4. Enquanto Garcinol, Isogarcinol, Gutiferona I, Gutiferona J, Gutiferona M, Gutiferona N, Oxigutiferona I e Oxigutiferona K tiveram um efeito específico na isoforma CYP3A4 (Quadro 1).

 **Quadro 1 –** Relação entre os componentes bioativos da *Garcinia cambogia* e a inibição de citocromos P450

| **Componente bioativo** | **Citocromos inibidos**  |
| --- | --- |
| Garbogiol | CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 |
| Garcinol | CYP3A4 |
| Gutiferona I | CYP3A4 |
| Gutiferona J | CYP3A4 |
| Gutiferona M | CYP3A4 |
| Gutiferona N | CYP3A4 |
| Isogarcinol | CYP3A4 |
| Oxigutiferona I | CYP3A4 |
| Oxigutiferona K | CYP3A4 |

Conforme previamente mencionado, a obesidade impacta diversos sistemas orgânicos, suscitando, assim, a necessidade premente de abordagem e acompanhamento das comorbidades associadas à condição, entre as quais se destacam o diabetes tipo II, que surge devido à resistência à insulina, e a hipertensão arterial, que aumenta o risco de doenças cardiovasculares como doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. Além disso, a obesidade está associada à apneia do sono, que pode resultar em fadiga crônica, e a distúrbios metabólicos, incluindo dislipidemia com elevação do colesterol e triglicerídeos. Adicionalmente, ela aumenta o risco de desenvolver distúrbios psicológicos, como depressão e ansiedade, e complicações respiratórias, como a síndrome da hipoventilação e asma (11).

Portanto, foram priorizados os fármacos cujo perfil metabólico pode sofrer influência dos componentes da *Garcinia cambogia* e que ostentam uma posição de relevância no contexto do manejo clínico do paciente obeso e de suas comorbidades. É importante ressaltar que as interações com os componentes bioativos da *Garcinia cambogia* podem resultar em níveis séricos elevados desses fármacos, intensificando os efeitos terapêuticos desejados, mas também aumentando o risco de efeitos adversos (12). O aumento das concentrações de cada classe farmacológica pode resultar em efeitos específicos dependendo das propriedades e mecanismos de ação dos fármacos envolvidos, como se pode ver no Quadro 2.

**Quadro 2 –** Principais classes de fármacos utilizados por pacientes obesos que são metabolizados pela CYP3A4 e os efeitos da inibição dessa enzima

| **Classe de fármaco** | **Exemplos** | **Efeitos da inibição da CYP3A4** | **Referências** **Bibliográficas**  |
| --- | --- | --- | --- |
| Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) | Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina | Síndrome serotoninérgica; Risco de efeitos colaterais aumentados, como: náuseas, insônia e disfunção sexual. | 13 |
| Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina | Sibutramina | Síndrome serotoninérgica; Risco de efeitos colaterais aumentados; Aumento do risco de hipertensão arterial devido ao aumento da noradrenalina. | 13 |
| Antidepressivos tricíclicos (ADts) | Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina | Sintomas anticolinérgicos: boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária, confusão mental e aumento do risco de delirium;Sonolência excessiva;Hipotensão ortostática; Arritmias cardíacas como taquicardia ventricular;Aumento de peso. | 13 |
| Benzodiazepínicos (BZD) | Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Temazepam, Lorazepam, Clonazepam | Intensificação da amnésia anterógrada; Redução da coordenação motora; Interferência com Funções Cognitivas; Aumento do risco de depressão respiratória, especialmente quando usados em conjunto com outros depressores do sistema nervoso central. | 13, 14 |
| Estatinas  | Lovastatina, Sinvastatina, Atorvastatina | Aumento do Risco de Miopatia, rabdomiólise e hepatotoxicidade; Mialgia; Distúrbios gastrointestinais. | 10 |
| Estabilizador de humor  | Carbamazepina | Sonolência e tontura; Náuseas e vômitos; Distúrbios Hematológicos; Irritabilidade; Agitação. | 13, 15 |
| Bloqueadores do canal de cálcio (BCC) | Amlodipina, Nifedipina, Felodipina, Verapamil  | Vasodilatação periférica (cefaleia, rubor facial, tontura). Taquicardia reflexa. | 16, 17 |
| Bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) | Losartana | Tonturas, hipercalemia, hipotensão. | 16 |
| Hipoglicemiantes orais | Pioglitazona | Alterações gastrointestinais; ganho de peso; Edema. | 15 |

Ademais, utilizando o software PASS Prediction, foi avaliado o potencial biológico geral das moléculas bioativas presentes na *Garcinia cambogia*. Elas foram avaliadas a partir dos valores de Pa>0,7, que representa a probabilidade da molécula apresentar a atividade investigada. A partir da análise dos resultados obtidos, destacou-se as ações Oxigutiferonas I e K que tiveram atividades inibitórias na recaptação de neurotransmissores e na expressão do gene do receptor de androgênio (AR).

**DISCUSSÃO:**

Considerando os resultados acima descritos, de acordo com o quadro 1, é possível discernir uma notável interligação metabólica entre os componentes bioativos da *Garcinia cambogia* e a eventual inibição da enzima CYP3A4. Essa isoenzima é destacada como a CYP mais prevalente, encontrada em grandes quantidades no fígado e intestino, envolvida no metabolismo de cerca de 50% de todos os medicamentos atualmente utilizados de diferentes classes (10). Logo, esses fármacos metabolizados pela CYP3A4 demonstram uma probabilidade substancialmente elevada de estabelecer interações com produtos terapêuticos à base de *Garcinia*. Dentre os fármacos que manifestam tal mecanismo, merece destaque a categoria farmacológica delineada no Quadro 02, a qual é notória por sua prevalência na terapêutica destinada a indivíduos obesos (11).

Portanto, a associação da *Garcinia cambogia* com variados fármacos usados no acompanhamento clínico da obesidade pode resultar em efeitos indesejados. Considerando os potenciais inibitórios enzimáticos (destacados no Quadro 1) e os fármacos cujo metabolismo tem passagem e uso dessas enzimas, tem-se que avaliar, na escolha ambulatorial do tratamento do paciente obeso que ingere a *Garcinia cambogia*, as possíveis elevações ou reduções dos efeitos farmacológicos dos demais medicamentos em uso (Figura 1), além da possível potencialização de seus efeitos adversos. Exemplo disso, é o uso concomitante de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e *Garcinia cambogia* (associação que pode gerar uma inibição ainda maior da recaptação serotonina nas fendas sinápticas, devido à convergência dos dois fármacos supracitados nos seus mecanismos metabólicos), podendo levar ao desenvolvimento de síndrome serotoninérgica e à aparição de diversos sinais e sintomas desconfortáveis ao paciente, como ansiedade, inquietação, sudorese de extremidades, vômitos (18). Outro destaque deve ser dado à associação entre espironolactona e o fitoterápico: considera-se a possibilidade de uma ampliação do efeito anti-androgênico já esperado pelo uso do primeiro, o que pode promover, nos homens, o desenvolvimento de ginecomastia, disfunção erétil, ejaculação tardia (19) e demais sintomas que geram desconforto não só biológico, como também social e psicológico (20).



**Figura 1.** Mecanismo sugerido das interações farmacocinéticas desencadeadas pelos ingredientes terapêuticos da *Garcinia cambogia*.

**CONCLUSÃO:**

A partir da pesquisa dos ingredientes bioativos da *Garcinia cambogia*, foi possível a busca e classificação dos parâmetros estruturais de toxicidade dos componentes desse fitoterápico. Ademais, considerando o modelamento das estruturas químicas dos ingredientes ativos da *Garcinia cambogia*-demonstrado neste estudo-, foi possível predizer o tipo de interferência de cada componente sobre o sistema de metabolismo microssomal hepático do ser humano. Destaca-se aqui a CYP3A4, a qual ostenta uma participação significativa no metabolismo dos ingredientes da *Garcinia cambogia*.

Pode-se observar, portanto, que as confluências metabólicas entre o fitoterápico aqui destacado e os fármacos alopáticos destacados no Quadro 01, podem resultar em prejuízo ao paciente, no que tange aos efeitos interativos de seus mecanismos (como descrito no Quadro 02).

Assim sendo, torna-se imperativa a atenção minuciosa nas escolhas farmacológicas para o tratamento e acompanhamento dos indivíduos que possuem essa síndrome metabólica e que fazem uso da *Garcinia cambogia* (ainda que esse tenha sido feito por recomendação médica). Tanto pacientes quanto profissionais da saúde devem atentar-se para as associações escolhidas para o tratamento da obesidade, levando em conta o uso concomitante de *Garcinia cambogia* e a individualidade do paciente.

**REFERÊNCIAS:**

1. Ferreira CNT, Carnevali LC, Gonçalves DC, Silva GCL, Hoefel ALE. Eficácia da Garcinia cambogiacomo Adjuvante no Tratamento da Obesidade e Doenças Associadas. Adv Nutr Food Sci. 2020; 2:1–6.
2. Gomes AOR, Oliveira VD, Masquio DCL. Utilização da Garcinia cambogiano tratamento da obesidade: estudo de revisão. Rev Bras Plantas Med. 2020; 22(4):170–179.
3. Santo BLS, Santana LF, Junior WH, Araújo FO, Bogo D, Freitas KC, Guimarães RCA, Hiane PA, Pott A, Filiú WFO, Arakaki M, Figueiredo PO, Bastos PRHO. Medicinal Potential of Garcinia Species and Their Compounds. Molecules. 2020; 25:1-30.
4. Zothantluanga JH, Lalnunpuii SH, Bhat HR, Shakya A. Awareness on the possible adverse effects of Garcinia cambogia: A scientific approach. Mizo Acad Sci. 2019; 19(4):120–133.
5. Noreen S, Naizi MK, Tufail T, Hassan F, Awuchi CG. Nutraceutical, functional, and therapeutic properties of Garcinia cambogia: a review. Int J Food Prop. 2023; 26(1):729–738.
6. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci Rep. 2017;7.
7. Di L. The role of drug metabolizing enzymes in clearance. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014; 10:379-393.
8. Lagunin AA, Goel RK, Gawande DY, Pahwa P, Gloriozova TA, Dmitriev AV, Ivanov SM. PASS: Prediction of activity spectra for biologically active substances. Bioinformatics. 2014;30(16):2394–2400.
9. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, Sajed T, Johnson D, Li C, Sayeeda Z, Assempour N, Iynkkaran I, Liu Y, Maciejewski A, Gale N, Wilson A, Chin L, Cummings R, Le D, Pon A, Knox C, Wilson M. DrugBank 5.0: a major update to the Drugbank database for 2018. Nucleic Acids Res. 2018; 46(D1074-D1082).
10. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. Pharmacogenomics J. 2011; 11(4):274-286.
11. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade. 4ª ed. São Paulo: ABESO; 2016. 188p.
12. Abernethy DR, Flockhart DA. Molecular Basis of Cardiovascular Drug Metabolism. Am Heart Assoc. 2000; 101(14):1749-1753.
13. Ayano G. Psychotropic Medications Metabolized by Cytochromes P450 (CYP) 3A4 Enzyme and Relevant Drug Interactions: Review of Articles. Austin J Psychiatry Behav Sci. 2016;3(2).
14. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, Kirshner MA, Sorisio DA, Bies RR, Gharabawi G. Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2010; 58(4):691-699.
15. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeaugh-Geiss A, Krebs EE, Moore CG, Morgan L, Lohr KN. Efficacy and safety of pharmacotherapy for the treatment of bipolar depression: Systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014; 161(10):745-755.
16. Kenwhorty J, Florescer M, Clarke D, Houston R. CYP3A4 drug interactions: correlation of 10 in vitro probe substrates. Br J Clin Pharmacol. 1999;48:643-764.
17. Sandrim VC, Rezende VB, Tanus-Santos JE. Farmacogenética cardiovascular. Medicina (Ribeirão Preto). 2006; 39(4):535-542.
18. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. Serotonin syndrome: A clinical review. Br J Clin Pharmacol. 2004; 57(2):121-127.
19. Weir MR. Spironolactone: pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects.Expert Opin Pharmacother. 2004; 5(12):2433-2440.
20. Kinsella B, Ong J, Taylor B, Eapen R. Psychological impact of gynecomastia: a critical review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011; 64(3):283-288.