

Papel da Glicoproteína-P na Farmacocinética e nas Interações Medicamentosas

P-glycoprotein role on drug pharmacokinetics and interactions

Francine J. Azeredo, Flávia De Toni Uchôa & Teresa Dalla Costa

RESUMO – A glicoproteína P (P-gP) é o produto do gene de multirresistência à fármacos (MDR1) responsável pelo transporte de efluxo de fármacos e xenobióticos. A P-gP foi descoberta em células tumorais multirresistentes a diferentes agentes quimioterápicos. Atualmente, sabe-se que ela não está expressa somente em células tumorais, mas também em tecidos normais e em barreiras hemato-teciduals. Adicionalmente, tem sido descrita a relação entre a P-gP e o CYP3A na membrana apical do enterócito, a qual aumentaria o metabolismo de fármacos que são seus substratos. Uma variação genética no gene MDR1 influencia a absorção e a distribuição tecidual de fármacos transportados por essa proteína. A importância da P-gP em interações medicamentosas está bem caracterizada. A P-gP afeta a farmacocinética de diversos fármacos distintos estrutural e farmacologicamente. Uma inibição ou indução da P-gP mediante a co-administração de fármacos, alimentos ou constituintes de extratos vegetais pode resultar em interação farmacocinética, causando toxicidade ou subtratamento. Neste artigo, descrevemos as principais descobertas a respeito da P-gP e seu papel na farmacocinética e nas interações medicamentosas.

PALAVRAS-CHAVE – Biodisponibilidade oral. Citocromo P4503A. Farmacocinética. Glicoproteína-P. Interações medicamentosas. MDR1.

ABSTRACT – *P-glycoprotein (P-gP), a protein encoded by the multidrug resistance gene 1 (MDR1), functions as a transporter that promotes cellular efflux of a broad variety of xenobiotics. P-gP was first identified in tumor cells whereby its overexpression confers multidrug resistance. In addition to being expressed in tumor cells, P-gP is expressed in numerous tissues with excretory function and in blood-tissue barriers. It has been reported that the interplay between P-gP and CYP3A at the apical membrane of enterocytes increases CYP3A-mediated metabolism of drugs. Genetic variability in the MDR1 gene influences absorption and tissue distribution of drugs that are transported by P-gP. The importance of P-gP in drug interactions is well characterized. P-gP has been reported to affect the pharmacokinetics of structurally and pharmacologically diverse substrates. Inhibition or induction of P-gP expression by co-administered drugs, food and/or natural products may result in pharmacokinetic interactions that lead to unwanted side effects and/or decreased effectiveness of treatment. In the present review article, we summarize the major findings regarding the role of P-gP on pharmacokinetics and drug interactions.*

KEYWORDS – CYP3A. Drug interaction. MDR1. Oral bioavailability. P-gP. Pharmacokinetics

1. INTRODUÇÃO

A Glicoproteína P (P-gP) é um produto do gene de multirresistência à fármacos (MDR1) que age como uma bomba de efluxo ATP-dependente que transporta fármacos e xenobióticos para a parte externa das células do fígado, rins, cérebro e trato gastrointestinal (1,2,3), das células tumorais e das células das barreiras hemato-teciduals. Ela está envolvida no processo de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de diferentes fármacos, como os agentes quimioterápicos (4), glicosídeos cardíacos (5), inibidor da protease HIV-1(6) e ciclosporina (7). A expressão diferenciada da P-gP indica que a mesma apresenta um papel de proteção do organismo contra agentes xenobióticos, excretando estes componentes na bile, urina e no lúmen intestinal, e também prevenindo, sua acumulação no cérebro (8).

No enterócito, a P-gP tem um papel fundamental na biodisponibilidade e na depuração intestinal de certos fármacos. Essa proteína também está relacionada com interações medicamentosas que ocorrem mediante a co-administração de diferentes fármacos com seus substratos, indutores e/ou reguladores da P-gP (3). Nesse contexto, o presente trabalho tem por objetivo mostrar o papel da P-gP na absorção de fármacos administrados por via oral e sua influência na farmacocinética e nas interações medicamentosas.

2. ESTRUTURA E FUNÇÃO DA P-GP

No início dos anos 70 o mecanismo de resistência aos agentes anticancerígenos como actinomicina D, metotrexato, daunomicina e colchicina foi intensamente estudado

Recebido em 07/01/09

Aceito em 24/11/09

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre - RS

(9,10) resultando na descoberta de uma glicoproteína com peso molecular de 170 kDa presente em todas as células multiresistentes, o que não foi visto no tipo selvagem. Esta glicoproteína foi denominada glicoproteína-P, tendo o P sido atribuído por sua função de modular a Permeabilidade da membrana a vários fármacos de diversas classes medicamentosas (9).

O gene responsável pela expressão da P-gP nessas células multiresistentes é o MDR1(11), sendo esta uma proteína com 1280 aminoácidos, duas partes homólogas de aproximadamente mesmo comprimento, dois domínios de ligação de ATP e doze regiões de transmembrana com moléculas glicídicas sobre a superfície externa da proteína, conforme pode se observar na Figura 1 (12, 33). Estes domínios transmembrana são uma característica desta família de transportadores de efluxo (14).

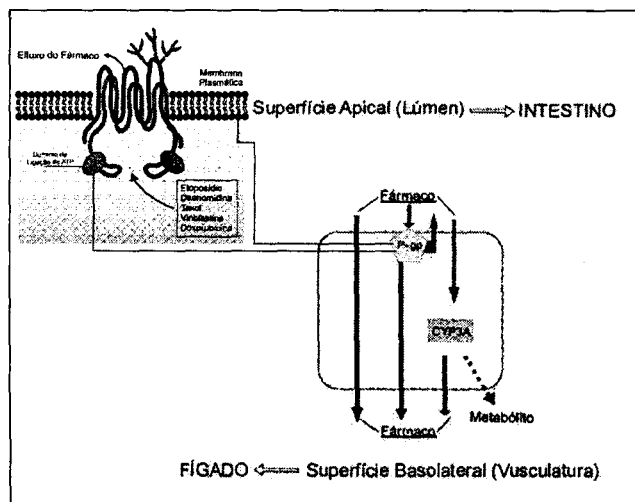


FIG. 1 - Localização espacial da P-gP e do CYP3A4 nos enterócitos e detalhamento da estrutura da P-gP, com doze domínios transmembrana e porções glicídicas na face externalizada da proteína.

Em células tumorais a presença de P-gP está inversamente relacionada à eficácia do tratamento quimioterápico e sua superexpressão é precursora de uma baixa resposta dos pacientes, sendo a P-gP considerada o principal transportador de efluxo ATP-dependente que confere multiresistência a células tumorais (15).

A P-gP e seu gene não se encontram somente em células tumorais multiresistentes, mas também estão presentes em tecidos humanos normais (11). Adicionalmente, está comprovada a expressão da P-gP em barreiras hemato-teciduals como a barreira hemato-encefálica, hemato-testicular e hemato-placentária (16), prevenindo a entrada de várias substâncias tóxicas nesses tecidos através do efluxo dessas para fora da célula. VON RICHTER e colaboradores. (17) mediram a expressão de P-gP e dos citocromos P4503A (CYP3A) em amostras de intestino delgado e fígado humano obtidas de 15 pacientes. Uma expressão três vezes maior do CYP3A e sete vezes maior da P-gP foi observada no intestino comparada ao fígado. Essa diferença de expressão da P-gP no enterócito sugere uma participação crítica dessa proteína na biodisponibilidade oral de certos fármacos.

Estudos sugerem que o sistema de efluxo da P-gP e o metabolismo do CYP3A estejam ligados e limitem a passagem de xenobióticos, incluindo fármacos, através do enterócito. No enterócito, a disposição espacial da P-gP, localizada na membrana apical, e do CYP3A (Fi-

gura 1), localizado no retículo endoplasmático indica que a P-gP deve controlar o acesso de fármacos ao metabolismo intracelular do CYP3A (18, 13). A especificidade de substratos da P-gP e do CYP3A também é semelhante, já que as duas proteínas compartilham inibidores, indutores e reguladores, tais como o verapamil e a ciclosporina que tem a permeabilidade intestinais reduzidas pelo metabolismo do CYP3A e pelo sistema de efluxo da P-gP (19).

3. SUBSTRATOS E REGULADORES DA P-GP

A P-gP reconhece e transporta uma variedade de compostos hidrofóbicos neutros ou carregados positivamente prevenindo a acumulação intracelular destes. Estes compostos não possuem relação estrutural e farmacológica entre si (20), incluindo agentes antineoplásicos (4), imunossuppressores (1), hormônios esteroidais (21), bloqueadores do canal de cálcio (22), β -bloqueadores (23) e glicosídeos cardíacos (24), os quais são chamados substratos da P-gP (25) (Quadro 1).

Embora os substratos não possuam uma relação farmacológica e estrutural entre si, estudos demonstram que a maioria dos compostos que não são substratos da P-gP possuem em sua estrutura até 4 aceptores de ligações de hidrogênio (N+O), peso molecular de até 400 e têm um pKa menor do que 8 (26).

Uma variedade de fármacos e alimentos possuem ação inibitória da P-gP (Quadro 1), dentre os quais pode-se ressaltar alguns alimentos de consumo geral, como o chá verde, a tangerina, a bergamota, a hepatometoxiflavona (27) e os sucos de laranja, pomelo e toranja (28) e fármacos como verapamil, a ciclosporina e a quinidina (25). Outro grupo de compostos com ação inibitória são os surfactantes e os excipientes farmacêuticos como o polissorbato 80 e o D- α -succinato tocoferil polietileno glicol 1000 (TPGS) (29). A ação inibitória pode ser por competição com os sítios de ligação de fármacos (inibidores competitivos) ou por bloqueio do processo de hidrólise do ATP (inibidores não-competitivos) (30).

Os inibidores da P-gP aumentam a acumulação intracelular de seus substratos através da diminuição do transporte de efluxo desses da porção basal para a apical das células. Uma maneira de verificar se um determinado composto possui ação inibitória da P-gP é adicionando-o a um meio de cultura de células e verificando se ocorre um aumento na concentração intracelular de um substrato conhecido da P-gP (25).

Apesar da relação estrutura-atividade dos inibidores da P-gP não estar completamente estabelecida, WANG e colaboradores (31) através de um estudo por modelagem molecular bi e tridimensional concluíram que um candidato a modulador da P-gP deve ter logP maior do que 2,92, deve possuir uma cadeia com mais de 18 átomos e possuir pelo menos um átomo de nitrogênio terciário em sua estrutura química.

Alguns compostos são capazes de modular a atividade da P-gP. Fármacos amplamente utilizados como o verapamil, a ciclosporina e a quinidina, em baixas concentrações agem como substratos e em concentrações mais altas inibem potencialmente a P-gP (25). O verapamil, por exemplo, em roedores recebendo a dose de 25 mg/kg *per oral* atua como inibidor (32) e na dose de 0,24 mg/kg *i.v* atua como substrato (33).

QUADRO 1

Substratos e inibidores da P-gP (Retirado de TAKANO e col., 2006)(25)

Substratos: Acetobutol, Actinomicina D, ?-Acetildigoxina, Amitriptilina, Amprenavir, Aparafant, Asimadolina, Atenolol, Atorvastatina, Azilopidina, Azidoprocainamida, Azitromicina, Benzopirano, Betametazona, Bisantrono, Bromocriptina, Bunitrolol, Calceína, Campotecina, Carbamazepina, Carvedilol, Celiprolol, Cefarantina, Cerivastatina, Cloroquina, Clorpromazina, Clorotiazida, Claritromicina, Colchicina, Corticosterona, Cortisol, Ciclosporina A, Daunorubicina, Debrisoquina, Desoxicorticosterone, Dexametazona, Digitoxina, Digoxina, Diltiazem, Dipiridamol, Docetaxel, Dolastatina 10, Domperidona, Doxorubicina, Eletriptano, Emetina, Endosulfano, Eritromicina, Etoposídeo, Fexofenadina, Grepafloxacino, Hidroxirubicina, Imatinibe, Indinavir, Ivermectina, Levofloxacino, Loperamida, Losartana, Lovastatina, Metadona, Metotrexato, Metilprednisolona, Metoprolol, Mitoxantrona, Monensina, Morfina, Nadolol, Nelfinavir, Nicardipina, Nifedipina, Nitrendipina, Norverapamil, Olanzapina, Omeprazol, Valspodar, Paracetamol, Perfenazina, Prazosina, Prednisona, Pristinamicina IA, Puromicina, Quetiapina, Quinidina, Quinina, Ranitidina, Reserpina, Rodamina 123, Risperidona, Ritonavir, Roxitromicina, Saquinavir, Sirolimus, Sumatriptana, Tacrolimus, Talinolol, Tamoxifeno, Taxol, Telitromicina, Terfenadina, Timolol, Toremifena, Tributimetilamônio, Trimetoprima, Valinomicina, Vecurônio, Verapamil, Vimblastina, Vincristina, Vindolina, Vinorelbina.

Inibidores: Amiodarona, Amitriptilina, Anlodipino, Astemizol, Atorvastatina, Aureobasidina A, Azelastina, Barnidipina, Benidipina, Bepridil, Bergapteno, Bergaptol, Biocanina A, Bircodar, Bromocriptina, Buspirona, Cafena, Carvedilol, Celiprolol, Cefarantina, Cetoconazol, Clorfirifos, Colesterol, Cimetidina, Claritromicina, Clofazimina, Clomipramina, Clotrimazol, Colchicina, Cortisol, Cremofor EL, Ciclosporina, Citochalasina E, Daunorubicina, Desetilamiodarona, Desipramina, Desloratadina, Desmetilazelastina, Dexametazona, Dexniguldipina, Digoxina, Diidrochitochasina B, Diltiazem, Dipiridamol, Doxepina, Doxorubicina, Efonidipina, Eletriptano, Emetina, Endosulfano, Epiabeodendroidina F, Ergometrina, Ergotamina, Eritromicina, Estramustina, Etoposídeo, Felodipina, Fentanila, Fluconazol, Fluoxetina, Flufenazina, Fluvoxamina, Galopamil, Genisteína, Haloperidol, Hidrocortisona, 1V-Hidroimidazolam, Indinavir, Itraconazol, Ivermectina, Lansoprazol, Loperamida, Loratadina, Lovastatina, Manidipina, Metadona, Metoprolol, Mibefradil, Miconazol, Midazolam, Morina, Morfina, Naringenina, Nefazodona, Nelfinavir, Nicardipina, Nifedipina, Nilvadipina, Nisoldipina, Nitrendipina, Nobiletin, Norverapamil, Omeprazol, Pafenolol, Pantoprazol, Pimozida, Piperina, Polissorbato 80, Pristinamicina, Progesterona, Prometazina, Valspodar, Quercetina, Quinacrina, Quinidina, Quinina, Ranitidina, Rapamicina, Reserpina, Ritonavir, Saquinavir, Silimarina, Sinvastatina, Sirolimus, Mepfenitoina, Sufentanil, Talinolol, Tamoxifeno, Taxol, Terfenadina, Tetrandina, Trimetoxibenzoiliorimbina, Troleandomicina, Valinomicina, Verapamil, Vimblastina, Vincristina.

A investigação da potencialidade de interação de um composto químico, seja este puro, como um fármaco, ou em meios complexos como num alimento pode ser realizada através de diferentes metodologias, as quais podem ser realizadas, *in vitro*, *ex-vivo* e/ou *in vivo* (26).

Uma maneira de clássica é a descrita por TANAKA e colaboradores (34), onde pode-se avaliar uma ação inibitória da P-gP através da adição do composto de interesse a um meio de cultura de células e subsequente observação de variações nas concentrações intracelulares de um substrato conhecido da P-gP. Ao adicionar-se um inibidor conhecido da P-gP ao meio de cultura, pode-se verificar também, a presença desse transportador de efluxo nas células, já que a acumulação intracelular de seus substratos aumenta somente nas células com esse transportador. Por outro lado, quando as células são mantidas em um meio contendo um indutor gênico da expressão de P-gP, a atividade desse transportador aumenta e permite uma melhor avaliação da especificidade pelo substrato, inibição e/ou indução da P-gP.

A P-gP é relativamente fácil de ser induzida *in vivo* e *in vitro*, sendo conhecidos inúmeros indutores, tais como clotrimazol, isosafrol, midazolam, fenobarbital, reserpina, rifampicina (35), *Hypericum perforatum* (36), amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, verapamil (37), carbamazepina, corticoesterona, dexametazona, nifedipina (38), aldosterona, ciclosporina, indutores de agregação plaquetária, progesterona (39) e digoxina (40), entre outros. Dentre esses indutores, os efeitos da rifampicina e do *Hypericum perforatum* são bem conhecidos, sendo ambos indutores da P-gP intestinal e hepática e do CYP3A, afetando a farmacocinética de fármacos administrados oralmente que são metabolizados por este citocromo e/ou transportados pela proteína (35,36).

4. FATORES GENÉTICOS

A variabilidade interindividual na resposta à terapia com fármacos pode ser explicada, em parte, pela diferença interindividual na expressão da P-gP. Essa diferença pode ser influenciada pelo uso de compostos indutores ou inibidores da P-gP ou por fatores genéticos. Em nível genético, polimorfismos em nucleotídeos simples (SNPs) no gene que produz a P-gP estão associados, ou são a causa, dos diferentes níveis de expressão dessa proteína de efluxo (41).

O primeiro *screening* para investigar polimorfismos no gene MDR1 foi realizado por meio de análise por PCR. Quinze polimorfismos foram detectados. Até o momento, um total de 29 polimorfismos em nucleotídeos simples foi detectado por diferentes pesquisadores (8). O polimorfismo C3435T no éxon 26 afeta o nível de expressão do gene MDR1. Essa afirmação foi confirmada em experimento de transferência celular, pois este polimorfismo causou diferenças alélicas na expressão do MDR1 por mudança na estabilidade do RNAm relacionado com este gene (42). A diferença da expressão do gene MDR1 está diretamente relacionada com uma atividade da P-gP diferenciada, já que este gene é o produtor do principal transportador de efluxo ATP-dependente.

HOFFMEYER e colaboradores (42) mostraram, em estudo com 21 pacientes, que pessoas com o genótipo homocigoto para o alelo C do polimorfismo C3435T (C3435C) tinham menores concentrações plasmáticas máximas de digoxina, um conhecido substrato da P-gP, do que pessoas com o genótipo homocigoto para o alelo T (T3435T) e/ou com genótipo heterocigoto para este importante polimorfismo (C3435T). Isso está relacionado com uma maior expressão do gene MDR1 e, conseqüentemente, uma maior atividade da P-gP, nos indivíduos com o genótipo CC (C3435C). Porém, esses resultados não fo-

ram reproduzidos com perfeição em estudos publicados posteriormente (43).

Apesar da influência de SNPs no gene MDR1 ter resultados contraditórios, a identificação dos diferentes genótipos em pacientes pode possibilitar uma terapia otimizada para os fármacos que são substratos da P-gP. Essa identificação pode ser feita por PCR em um único passo, sendo essa uma técnica considerada simples e eficaz para este objetivo (8).

5. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Diferentes interações medicamentosas mediadas pela P-gP estão descritas na literatura (Tabela I), já que essa proteína afeta a farmacocinética de diversos fármacos. Sendo estreita a relação da P-gP com o CYP3A, várias interações medicamentosas são causadas pelo envolvimento de ambos (30).

Uma interação medicamentosa relevante descrita na literatura envolve o glicosídeo cardíaco digoxina, conhecido substrato da P-gP, e o antimicrobiano rifampicina. A rifampicina é um conhecido indutor do CYP3A. Estudos recentes mostram que ele também pode induzir a expressão da P-gP. A biodisponibilidade da digoxina em 18 voluntários sadios diminuiu 30% durante o tratamento com a rifampicina. Biópsias do intestino destes mesmos pacientes foram feitas antes e depois da administração de rifampicina, mostrando um aumento significativo da expressão da P-gP intestinal após a administração do fármaco. Esse resultado pode ser relacionado com a diminuição da área sob a curva (ASC) de digoxina administrado oralmente, quando este fármaco é co-administrado com rifampicina. O pré-tratamento com rifampicina não teve efeito na depuração renal da digoxina sugerindo que a interação digoxina-rifampicina ocorre, principalmente, no intestino e que uma exposição crônica à rifampicina pode resultar em uma indução da P-gP (24).

TABELA I
Interações medicamentosas envolvendo Pg-P e CYP3A*

Fármaco	Inibidor/Indutor	Efeito/Toxicidade	Mecanismo
Digoxina	Quinidina	Maiores níveis plasmáticosMenor CL renal	Inibição do MDR1
Digoxina	Verapamil	Maiores níveis plasmáticosMenor CL renal	Inibição do MDR1
Digoxina	Talinolol	Maior ASCMenor CL renal	Inibição do MDR1
Digoxina	Clarithromicina	Maiores níveis plasmáticosMenor CL renal	Inibição do MDR1
Digoxina	Eritromicina	Maiores níveis plasmáticosMenor CL renal	Inibição do MDR1
Digoxina	Itraconazol	Maiores níveis plasmáticosMenor CL renal	Inibição do MDR1
Digoxina	Ritonavir	Maior ASCToxicidade da digoxina	Inibição do MDR1
Paclitaxel	Ciclosporina	Maior biodisponibilidade	Inibição do MDR1, CYP3A
Paclitaxel	Elacridar	Maior biodisponibilidade	Inibição do MDR1, CYP3A
Paclitaxel	Valspodar	Maior ASC	Inibição do MDR1
Docetaxel	Ciclosporina	Maior biodisponibilidade	Inibição do MDR1, CYP3A
Saquinavir	Ritonavir	Maior biodisponibilidade	Inibição do MDR1, CYP3A
Tacrolimos	Verapamil	Maiores níveis plasmáticosToxicidade do tacrolimos	Inibição do MDR1, CYP3A
Talinolol	Eritromicina	Maior ASC	Inibição do MDR1
Ciclosporina	Eritromicina	Maior ASC e C _{max}	Inibição do MDR1, CYP3A
Loperamida	Quinidina	Maiores efeitos adversos no SNC	Inibição do MDR1
Digoxina	Rifampicina	Menores níveis plasmáticosMenor ASC	Indução do MDR1, CYP3A
Talinolol	Rifampicina	Menor ASC	Indução do MDR1
Tacrolimos	Rifampicina	Menor biodisponibilidadeMenor CL total	Indução do MDR1, CYP3A
Ciclosporina	Rifampicina	Menor biodisponibilidade	Indução do MDR1, CYP3A
Digoxina	Erva de São-João	Menor ASC e C _{max}	Indução do MDR1
Ciclosporina	Erva de São-João	Menores níveis plasmáticos	Indução do MDR1
Indinavir	Erva de São-João	Menores níveis plasmáticos	Indução do MDR1, CYP3A
Tacrolimos	Erva de São-João	Menores níveis plasmáticos	Indução do MDR1, CYP3A
Topotecano	Elacridar	Maior biodisponibilidade	Inibição do MDR1
Metotrexato	Omeprazol/Pantoprazol	Maior ASCMenor CL	Inibição do MDR1

*Retirado de MARCHETTI e col., 2007 (30). Abreviações: ASC, Área sob a curva; SNC, Sistema Nervoso Central; C_{max}, concentração plasmática máxima; CL, depuração.

Outra interação medicamentosa importante ocorre entre a metadona, um analgésico opióide e a quetiapina, um fármaco antipsicótico. Ambos fármacos são substratos da P-gP. A co-administração de metadona com quetiapina aumentou os níveis plasmáticos da metadona administrada oralmente a 14 pacientes (44).

Constituintes da dieta alimentar, como toranja, laranja, maçã e suco de pomelo também são realçados na literatura como moduladores da P-gP (30). O efeito *in vivo* de suco de frutas, em particular do suco de toranja, nos transportados de fármacos é controverso, pois alguns autores publicam um aumento (45) enquanto outros um decréscimo da concentração de fármacos co-administrados com frutos como a toranja (46). As razões para esta discrepância ainda são apenas hipóteses. As diferenças nas concentrações de metabólitos secundários da toranja como furanocumarinas e flavonóides parecem contribuir para esses resultados distintos, bem como a modulação de outros transportadores (MRPs), a variabilidade enzimática dos voluntários participantes de cada estudo e fatores ambientais (47). Como é difícil prever se uma interação fármaco-suco de toranja acontece e qual é a magnitude dessa interação, os pacientes devem ser cautelosos no consumo de suco de toranja quando estão sendo tratados com fármacos que são substratos da proteína de efluxo P-gP (30).

Interações mediadas pela P-gP com alta relevância clínica acontecem com alguns excipientes utilizados em formulações farmacêuticas. Em experimento *in vitro*, o polissorbato 80 foi capaz de inibir a atividade da P-gP e aumentar a concentração celular da daunorubicina, um conhecido substrato da P-gP, em culturas celulares (48). O polissorbato 80 é usado em formulações farmacêuticas como co-solvente, auxiliando na solubilização de fármacos lipofílicos e/ou pouco solúveis (49).

Na terapia farmacológica variações intra e interindividuais na modulação da expressão e/ou atividade da P-gP são muito importantes. Uma posologia farmacológica mais adequada poderia ser escolhida se a expressão da P-gP fosse conhecida no paciente, evitando interações medicamentosas e concentrações de fármacos abaixo ou acima da janela terapêutica.

6. CONCLUSÕES

O número de estudos relatados na literatura sobre a P-gP aumentou consideravelmente nos últimos anos. O presente trabalho revisou a expressão, a função e a estrutura da P-gP, bem como sua relação com o CYP3A e as implicações clínicas da interação entre essas duas proteínas, uma vez que o conhecimento antecipado a respeito do potencial de interação de diferentes fármacos e /ou alimentos em relação a esse transportador é fundamental para a escolha apropriada de posologias quando fármacos que competem pela P-gP e CYP3A são utilizados em associação.

7. AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq/Brasil pelas bolsas de iniciação científica e produtividade concedidas.

8. REFERÊNCIAS

1. Hebert, M.F. Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 27, p. 201-214, 1997.
2. Watkins, P.B. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 27, p.161-170, 1997.
3. Thiebaut, F., Tsuruo, T., Hamada, H., Gottesman, M.M., Pastan, I., Willingham, M.C. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *National. Academy Science*, v. 84, p. 7735-7738, 1987.
4. Sparreboom, A., Danesi, R., Andoa, Y., Chana, J., Figg, W.D. Pharmacogenomics of ABC transporters and its role in cancer chemotherapy. *Drug Resistance Updates*, v. 6, p. 71-84, 2003.
5. de Lannoy, I. A. M., Silverman, M. The MDR1 gene product P-glycoprotein is expressed by endothelial cell at blood-brain barrier sites. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v.189, p. 551-557, 1992.
6. Kim, R.B., Fromm, M.F., Christoph, W., Leake, B., Wood, A., Roden, D. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *Journal of Clinical Investigation*, v. 101, p. 289-294, 1998.
7. Saeki, T., Ueda, K., Tanigawara, Y., Hori, R., Komano, T. Human P-glycoprotein transports cyclosporine A and FK506. *Journal of Biological Chemistry*, v. 268, p. 6077-6080, 1993.
8. Teh, L.K., Lee, W.L., Amir, J., Salleh, M.Z., Ismail, R. Single step PCR for detection of allelic variation of MDR1 gene (P-glycoprotein) among three ethnic groups in Malaysia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 32, p. 313-319, 2007.
9. Juliano, R. L., Ling, V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochemical Biophysical Acta*, v. 455, p. 152-162, 1976.
10. Riordan, J. R., Ling, V. Purification of P-glycoprotein from plasma membrane vesicles of Chinese hamster ovary cell mutants with reduced colchicine permeability. *Journal of Biological Chemistry*, v. 254, p. 12701-12705, 1979.
11. Fojo, A. T., Ueda, K., Slamon, D. J., Poplack, D. G., Gottesman, M. M., Pastan, I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proceedings of the Natural Academy of Science*, v. 84, p. 265-269, 1987.
12. Chen, C. J., Chin, J. E., Ueda, K., Clark, D. P., Pastan, I., Gottesman, M. M. Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the MDR1 (P-glycoprotein) gene from multidrugresistant human cells. *Cell*, v. 7, p. 381-389, 1986.
13. Cummins, C.L., Jacobsen, W., Benet, L.Z. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.300, n.3, p. 1036-1045, 2002.
14. Sorrentino, B.P. Gene therapy to protect haematopoietic cells from cytotoxic cancer drugs *Nature Reviews Cancer* v. 2, p. 431-441, 2002.
15. Burger, H., Foekens, J. A., Look, M. P., Meijer-van Gelder, M. E., Klijn, J. G., Wiemer, E. A. RNA expression of breast cancer resistance protein, lung resistance-related protein, multidrug resistance-associated proteins 1 and 2, and multidrug resistance gene 1 in breast cancer: correlation with chemotherapeutic response. *Clinical Cancer*, v.9, p. 827-836, 2003.
16. Fromm, M.F. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacological Science*, v. 25, p. 423-429, 2004.
17. von Richter, O., Burk, O., Fromm, M.F., Thon, K.P., Eichelbaum, M., & Kivistö, K. T. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein expression in human small intestinal enterocytes and hepatocytes: a comparative analysis in paired tissue specimens. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 75, p. 172-183, 2004.
18. Chen, C. J., Chin, J. E., Ueda, K., Clark, D. P., Pastan, I., Gottesman, M. M. Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the MDR1 (P-glycoprotein) gene from multidrugresistant human cells. *Cell*, v. 7, p. 381-389, 1986.
19. Wacher, V.J., Silverman, J.A., Zhang, Y., Benet, L.Z. Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 87, n. 11, p. 1322-1330, 1998.
20. Chan, L. M. S., Lowes, S., Hirst, B. H. The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.21, p. 25- 51, 2004.
21. Shen, Q., Li, W., Lin, Y., Katsumi, H., Okada, N., Sakane, T., Fujita, T., Yamamoto, A. Modulating effect of polyethylene glycol on the intestinal transport and absorption of prednisolone, methylprednisolone and quinidine in rats by in-vitro and in-situ absorption studies. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 60, p. 1633-1641, 2008.

22. Ito, K., Satoh, T., Watanabe, Y., Ikarashi, N., Asano, T., Morita, T., Sugiyama, K. Effects of Kampo medicines on CYP and P-gp activity in vitro. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, v. 38(5), p. 893-900, 2008.
23. Shirasaka, Y., Li, Y., Shibue, Y., Kuraoka, E., Spahn-Languith, H., Kato, Y., Langguth, P., Tamai, I. Concentration-dependent effect of naringin on intestinal absorption of beta(1)-adrenoceptor antagonist talinolol mediated by p-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide (Oatp). *Pharmaceutical Research*, v. 26(3), p. 560-567, 2009.
24. Greiner, B., Eichelbaum, M., Fritz, P. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *Journal of Clinical Investigation*, v. 104, p.147-153, 1999.
25. Takano, M., Yumoto, R., Murakami, T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacology and Therapeutics*, v. 109, p. 137-161, 2006.
26. Kerns, E., Di, L. *Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design And Methods From Adme To Toxicity Optimization*. Londres: Academic press, 2008, 552 pg.
27. Mitsunaga, Y., Takanaga, H., Matsuo, H., Naito, M., Tsuruo, T., Ohtani, H. Effect of bioflavonoids on vincristine transport across blood-brain barrier. *European Journal of Pharmacology*, v. 395, p. 193- 201, 2000.
28. Honda, Y., Ushigome, F., Koyabu, N., Morimoto, S., Shoyama, Y., Uchiu-mi, T., et al. Effects of grapefruit juice and orange juice components on P-glycoprotein- and MRP2-mediated drug efflux. *British Journal of Pharmacology*, v. 143, p. 856- 864, 2004.
29. Shono, Y., Nishihara, H., Matsuda, Y., Furukawa, S., Okada, N., Fujita, T., Modulation of intestinal P-glycoprotein function by cremophor EL and other surfactants by an in vitro diffusion chamber method using the isolated rat intestinal membranes. *Journal of Pharmaceutical Science*, v. 93, p. 77- 885, 2004.
30. Marchetti, S., Mazzanti, R., Beijen, J., Schellens, J.H.M. Clinical relevance of drug-drug and herb-drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *The Oncologist*, v.12, p. 927-941, 2007.
31. Wang, R.B., Kuo, C.L., Lien, L.L., Lien, E.J. Structure-activity relationship: analyses of p-glycoprotein substrates and inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 28, p. 203-228, 2003.
32. Bansala, T., Mishrab, G., Jaggib, M., Khara, R.K., Talegaonkara, S. Effect of P-glycoprotein inhibitor, verapamil, on oral bioavailability and pharmacokinetics of irinotecan in rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 36, p. 580-590, 2009.
33. Hsiao, P., Sasongko, L., Link, J.M., Mankoff, D.A., Muzi, M., Collier, A.C., Unadkat, J.D. Verapamil P-glycoprotein Transport across the Rat Blood-Brain Barrier: Cyclosporine, a Concentration Inhibition Analysis, and Comparison with Human Data. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 317, p. 704-710, 2006.
34. Tanaka, K., Hirai, M., Tanigawara, Y., Ueda, K., Takano, M., Hori, R. Relationship between expression level of P-glycoprotein and daunorubicin transport in LLC-PK1 cells transfected with human MDR1 gene. *Biochemical Pharmacology*, v.53, p. 741- 746, 1997.
35. Schuetz, E. G., Beck, W. T., Schuetz, J. D.. Modulators and substrates of P-glycoprotein and cytochrome P4503A coordinately up-regulate these proteins in human colon carcinoma cells. *Molecular Pharmacology*, v. 49, p. 311- 318, 1996.
36. Dürr, D., Stieger, B., Kullak-Ublick, G. A., Rentsch, K. M., Steinert, H. C., Meier, P. J.St. John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 68, n. 6, p. 598- 604, 2000.
37. Perloff, M.D., von Moltke, L.L., Shader, R.I., Greenblatt, D.J. Saint John's wort: An in vitro analysis of P-glycoprotein induction due to extended exposure. *British Journal of Pharmacology*, v.134, p. 1601-1608, 2001.
38. Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. Nuclear receptor response elements mediate induction of intestinal MDR1 by rifampin. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 276, p.14581- 14587, 2001.
39. Romiti, N., Tramonti, G., Chieli, E. Influence of different chemicals on MDR-1 P-glycoprotein expression and activity in the HK-2 proximal tubular cell line. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 183, p. 83-91, 2002.
40. Takara, K., Takagi, K., Tsujimoto, M., Ohnishi, N., Yokoyama, T. Digoxin up-regulates multidrug resistance transporter (MDR1) mRNA and simultaneously down-regulates steroid xenobiotic receptor mRNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 306, p. 116-120, 2003.
41. Leschziner, G.D., Andrew, T., Pirmohamed, M., Johnson, M.R. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *The Pharmacogenomics Journal*, v. 7, p. 154-179, 2007.
42. Hoffmeyer, S., Burk, O., von Richter, O., Arnold, H.P, Brockmo, J., Johne, A., Cascorbi, I., Gerloff, T., Roots, I., Eichelbaum, M., Brinkmann, U. Functional polymorphisms of the human multidrugresistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 97, p. 3473-3478, 2000.
43. Sakaeda, T., Nakamura, T., Okumura, K. MDR1 Genotype-Related Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 11, p. 1391-1400, 2002.
44. Uehlinger, C., Crettol, S., Chassot, P., Brocard, M., Koeb, L., Eap, C. Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1 genotyped patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 27, n.3, p. 273-278, 2007.
45. Wang, E.J., Casciano, C.N., Clement, R.P. Inhibition of P-glycoprotein transport function by grapefruit juice psoralen. *Pharmacology Research*, v.18, p. 432-438, 2001.
46. Reif S, Nicolson MC, Bisset D et al. Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v.58, p. 491- 494, 2002.
47. De Castro, W.V., Mertens-Talcott, S., Rubner, A. Variation of flavonoids and furanocoumarins in grapefruit juices: A potential source of variability in grapefruit juice-drug interaction studies. *Journal of Agricola and Food Chemistry*, v.54, p. 249-255, 2006.
48. Woodcock, D.M., Linsenmeyer, M.E., Chojnowski, G. Reversal of multidrug resistance by surfactants. *British Journal of Cancer*, v. 66, p. 62-68, 1992.
49. Packer, J. F., da Luz, M. M. S. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.17, p. 381-388, 2007.

Autor para correspondência

Teresa Dalla Costa

Faculdade de Farmácia da UFRGS

Avenida Ipiranga, 2752 - Porto Alegre-RS 90610-000

E-mail: teresadc@farmacia.ufrgs.br

Fone: (0xx51) 3308-5418 - Fax: (0xx51) 3308-5437