



Anabela da Silva Almeida

Papel do Farmacêutico na deteção/informação das interações entre plantas e medicamentos usados na hipertensão e dislipidemia

Dissertação do upgrade ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Professora Doutora Maria Margarida Caramona apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Anabela da Silva Almeida

Papel do Farmacêutico na deteção/informação das interações entre plantas e medicamentos usados na hipertensão e dislipidemia

Dissertação do *upgrade* ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Professora Doutora Maria Margarida Caramona apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Autor: Anabela da Silva Almeida

(Anabela da Silva Almeida)

Tutor: Maria Margarida Caramona

(Professora Doutora Maria Margarida Caramona)

Declaração

Eu, Anabela da Silva Almeida, estudante do *upgrade* ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 1994030266, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da equivalência ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Dissertação, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, junho 2016.

Anabela da Silva Almeida

(Anabela da Silva Almeida)

“Só uma coisa torna o sonho impossível: o medo de fracassar!”

Paulo Coelho

Agradecimentos

A todos quantos direta ou indiretamente me apoiaram nesta jornada, nomeadamente às minhas Meninas, meus Pais, Luís e à equipa da Farmácia Macieira de Sarnes.

Um especial Obrigado à professora Doutora Maria Margarida Caramona pelo seu incondicional apoio e atenção.....

Resumo

Nos últimos tempos tem-se verificado um aumento do interesse pelas plantas medicinais que erroneamente são consideradas como uma terapêutica tradicionalmente segura.

No entanto têm sido reportados efeitos adversos e interações associados ao uso destes produtos em simultâneo com os medicamentos. As interações podem ser do tipo farmacodinâmico (antagónicas, aditivas ou sinérgicas) ou farmacocinético (alteração na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção). Alguns estudos têm comprovado estas interações, quer sejam em estudos *in vivo*, *in vitro*, casos clínicos, relatos de casos, etc.

Mas a falta de padronização dos produtos e amostras usadas tornam difícil determinar a extensão e amplitude destas interações ou reações adversas.

Neste trabalho foi dado ênfase às interações com a terapêutica da hipertensão e dislipidemia, uma vez que são situações que com mais frequência são apresentadas em farmácia de oficina. O presente estudo teve como objetivo principal caracterizar o padrão de consumo real de produtos à base de plantas pelos utentes da Farmácia Macieira de Sarnes e avaliar o seu conhecimento relativamente ao risco do uso destes produtos em simultâneo com os medicamentos que usam, através da aplicação de um inquérito. Dos 112 inquiridos 55% consomem esporadicamente produtos à base de plantas e 6% consomem-nos diariamente.

Foi interessante aferir que embora 48% dos inquiridos pensem que os produtos à base de plantas devem ser consumidos com moderação somente 6% sabe que podem interferir com a sua medicação. Este aspeto é interessante pois reforça a importância que o farmacêutico pode ter na educação /informação dos seus utentes sobre este risco no uso concomitante dos dois tipos de terapêutica. Da totalidade dos inquiridos, 60% consomem medicamentos diariamente e 18% destes inquiridos que fazem medicação crónica toma produtos à base de plantas também diariamente. Havendo assim neste consumo riscos inerentes à interação entre as duas terapêuticas, acresce ainda o fato de o consumo dos produtos à base de plantas não ser comunicado ao médico prescritor ou ao farmacêutico. Numa altura em que se discute a criação de novos serviços farmacêuticos, como a revisão da terapêutica e o acompanhamento de doentes crónicos, os dados obtidos neste estudo demonstram que o farmacêutico pode desempenhar um papel importante na deteção destas interações no acompanhamento farmacoterapêutico ou na revisão da terapêutica dos doentes.

Palavras-chave: produtos à base de plantas, interação planta-medicamento, farmacêutico, citocromo P450, proteínas de transporte, inquérito aos utentes.

Abstract

In recent times there has been an increased interest in medicinal plants that are mistakenly considered as a traditionally safe therapy. However it has been reported adverse effects and interactions associated with the use of these products together with the drugs or medicines. The interactions may be of type pharmacodynamic (antagonistic, additive or synergistic) or pharmacokinetic (change in absorption, distribution, metabolism or excretion). Some studies have proven these interactions, whether *in vivo* or *in vitro* studies, clinical cases, case reports, etc. But the lack of standardization of products used and samples make it difficult to determine the extent and magnitude of these interactions or adverse reactions. This work was given special emphasis to interactions with the treatment of hypertension and dyslipidaemia, as are the situations that are most often detected in pharmacy. This study aimed to characterize the pattern of actual consumption of herbal products by users of Macieira Sarnes Pharmacy and assess their knowledge about the risk of using these products together with medications, by applying an inquiry. Of the 112 respondents 55% occasionally consume herbal products and 16% consume daily. It was interesting to infer that although 48% of respondents think that herbal products should be consumed with moderation but only 6% know that it can interfere with her medication. This aspect is very interesting because it reinforces the importance that pharmacists can have on education / information of its users about the risk of use herbal products and medicines. Of all respondents, 60% consume medications on a daily basis and 18% of respondents who are chronic medication take herbal products daily. Having thus this consumption the risks inherent in the interaction between the two therapies and also added the fact that the consumption of herbal products not be reported to the prescriber or pharmacist. At a time when we are discussing the creation of new pharmaceutical services such as medication review and the monitoring of chronically ill patients, the data obtained in this study indicate that the pharmacist can play an important role in the detection of these interactions in the pharmacotherapeutic monitoring or medication review.

Keywords: Herbal products, herb-drug interactions, pharmacist, cytochrome P450, transport proteins, inquiry.

Índice

Introdução	1
Parte I – Estado da arte	2
1 - Resenha histórica da evolução do uso das plantas medicinais na terapêutica.....	2
1.1- Evolução Global	2
1.2 - Evolução em Portugal.....	4
2 - Uso de plantas medicinais na atualidade.....	5
2.1 - Recursos atuais para a obtenção de medicamentos à base de plantas	5
2.2 - Contributo das plantas para a indústria farmacêutica.....	6
2.3 - Obtenção de fármacos vegetais com vista à produção de medicamentos à base de plantas.....	6
2.4 - Enquadramento legal	7
3 - Interações entre plantas e medicamentos	11
3.1- Situação atual.....	11
3.2 - Cinética dos medicamentos no organismo – aspetos gerais.....	14
3.2.1 - Biotransformação ou metabolismo	16
3.2.2 - Alterações na cinética dos medicamentos no idoso.....	18
3.3 - Mecanismos envolvidos na interação entre plantas e medicamentos	20
3.3.1 - Indução/ inibição enzimática	21
3.3.2 - Inibição/ indução do transporte e das proteínas de efluxo	21
3.2.3 - Alteração na função gastrointestinal.....	22
3.2.4 - Alteração na função renal	22
Parte II – Interações descritas entre plantas e medicamentos	24
1- Interações descritas para os medicamentos usados na hipertensão e na dislipidemia	24
1.1- Ginko Biloba	24
1.2 - Alcaçuz (<i>Glycyrrhiza glabra</i>).....	25
1.3 - Cáscara-Sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i>).....	26
1.4 - Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	26

1.5 - Chá verde/preto (<i>Camellia sinensis</i>).....	27
1.6 - Alho (<i>Allium sativum</i>).....	28
1.7 - Cardo mariano (<i>Sylibum marianum</i>).....	29
1.8 - Boldo-do-Chile (<i>Peumus boldo molina</i>).....	30
1.9 - Hortelã -Pimenta (<i>MenthaXpiperita</i>).....	30
1.10 - Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>).....	31
1.11 - Alcachofra (<i>Cynara scolymus</i>).....	32
1.12 - Cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>).....	33
1.13 - Dente-de-leão (<i>Taraxacum officinale</i>).....	33
1.14 - Pirliteiro ou Espinheiro-alvar (<i>Crataegus oxycantha</i>).....	34
2 - Outras interações descritas na bibliografia.....	34
Parte III – Trabalho prático – Inquérito aos doentes	37
1 - Objetivos.....	37
1.1 - Objetivos gerais.....	37
1.2 - Objetivos específicos.....	37
2 - Material e métodos.....	37
3 - Resultados.....	38
3.1 - Caracterização sociodemográfica da amostra populacional.....	38
3.2 - Análise estatística dos resultados.....	39
4 - Discussão.....	42
5 - Exemplo de uma interação detetada durante este estudo.....	44
6 - Limitações do estudo.....	44
7 - Conclusão.....	45
Bibliografia.....	47
Anexos.....	53

Índice de Figuras

Figura 1 - Percentagem relativa das enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos, na fase I (figura A) e na fase 2 (figura B).	17
Figura 2 - Efeito da Erva de São João (hipericão) no CYP 3A 4 no adulto jovem (figura a) e no idoso (figura b).....	19
Figura 3 - Distribuição da amostra populacional relativamente ao sexo	38
Figura 4 - Distribuição de idades na amostra populacional.....	38
Figura 5 - Frequência de consumo dos produtos à base de plantas	39
Figura 6 - Distribuição da amostra populacional relativamente ao tipo de produtos consumidos	39
Figura 7 - Locais de aquisição dos produtos.....	40
Figura 8 - Opinião dos inquiridos relativamente à segurança dos produtos à base plantas	41
Figura 9 - Percentagem de utentes que consome medicamentos diariamente versus utentes que não consomem	41
Figura 10 - Padrão de consumo de produtos à base de plantas pelos utentes que consomem diariamente medicamentos	42

Índice de tabelas

Tabela 1 - Índices fenotípicos das isoenzimas em estudo antes e após a suplementação.....	22
Tabela 2 - Resumo de outras interações com as plantas	36
Tabela 3 - Plantas referidas pelos inquiridos	40

Lista de abreviaturas

- AIM – Autorização introdução no mercado
- AINEs – Anti -inflamatórios não esteroides
- ASAE – Autoridade Segurança Alimentar e Económica
- CYP P450 – Citocromo p450
- DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária
- DPGTUs – Difosfoglucuronosiltransferases uridina
- DCV – Doenças cardiovasculares
- EH – Hidrólase do epóxido
- EMA – Agencia Europeia do Medicamento
- FDA – Food and Drug Administration
- FFUC – Faculdade de Farmácia Universidade de Coimbra
- FMO – Monoxigenase contendo flavina
- HMPC – Committee on Herbal Medicinal Products
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- OIPM – Observatório Interação Plantas Medicamentos
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PAF – Fator ativador plaquetário
- RAP – Reações adversas a plantas
- RAIPM – Reações adversas subsequentes a interações Planta-Medicamento
- PXR – Recetor de xenobióticos
- UP – Universidade do Porto

Introdução

Nos últimos anos o interesse pelas plantas medicinais e seus usos terapêuticos tem sido crescente. A constatação dos efeitos secundários dos medicamentos de síntese, o aparecimento de resistências, as dificuldades inerentes ao funcionamento do sistema de saúde e a atitude mais proactiva dos utentes perante a sua medicação levou à procura de tratamentos menos agressivos ou complementares da terapêutica convencional.

O comércio global e a facilidade de aquisição de produtos e obtenção de informação através da web têm levado a um uso indiscriminado dos produtos à base de plantas.

Mas este uso crescente não tem sido sustentado em bases científicas sólidas, dado que muitas vezes os produtos à base de plantas chegam ao mercado sob a forma de suplementos alimentares e não de medicamentos à base de plantas, ou seja sem um apertado controlo de qualidade e eficácia.

Muitas vezes tem sido descurada a vigilância destes produtos, dada a crença popular “o que é natural é bom”.

Nessa velha máxima os produtos são usados em concomitância com os medicamentos de síntese sem qualquer precaução relativamente ao risco do seu consumo assim como não é conhecido pela população em geral o risco de interação entre estes produtos e os medicamentos. O desenvolvimento de estudos sobre estas interações e seus riscos tornou-se assim premente. O farmacêutico como técnico do medicamento é o especialista com conhecimentos sobre as plantas e seus usos assim como dos medicamentos de síntese. Desempenha assim um papel de charneira entre estes dois lados.

O Farmacêutico de oficina pelo seu contato próximo com o utente pode ter um papel ativo na informação/educação e despiste destas situações.

A escolha deste tema veio ao encontro da necessidade dos farmacêuticos de oficina se sensibilizarem para esta problemática e criarem procedimentos pró-ativos para minimizar os riscos do uso conjunto dos dois tipos de medicamentos. Com este trabalho pretende-se aferir o conhecimento destas situações pelos utentes da farmácia Macieira de Sarnes, através da elaboração de um inquérito.

Este trabalho é constituído por três partes. Na parte I (estado da arte) é feita uma resenha histórica do uso das plantas na terapêutica e contextualização do uso atual. Na parte II são descritas as principais interações entre plantas e medicamentos já documentadas dando ênfase aos produtos que interferem com os medicamentos usados na hipertensão e dislipidemia ou que são usados para controlo da hipertensão e dislipidemia.

Na parte III é feita a apresentação e discussão dos resultados do inquérito efetuado aos utentes da farmácia Macieira de Sarnes.

Parte I – Estado da arte

I- Resenha histórica da evolução do uso das plantas medicinais na terapêutica

I.1- Evolução Global

O conhecimento e uso de plantas têm acompanhado a evolução do homem. Desde cedo as civilizações primitivas se aperceberam das potencialidades das plantas quer as comestíveis quer as usadas pelo seu potencial curativo. Inicialmente eram usadas de uma forma empírica pois acreditava-se intuir as propriedades das plantas a partir das suas características, como por exemplo, a forma das folhas ou dos frutos, por se assemelharem às partes do corpo humano doentes. Com a experiência as plantas foram sendo selecionadas e conhecidas as suas características terapêuticas. Estas descobertas foram transmitidas inicialmente oralmente de uma geração para outra, para depois com o aparecimento da escrita, ser compilada e guardada. Esta foi provavelmente a primeira “ fitoterapia” (Cunha, Roque e Silva, 2012).

O primeiro registo de utilização de plantas reporta-se ao *Homo de Neandertal*, há 50000 anos, encontrado numa caverna (caverna *shanidar*) na fronteira do Iraque com o Irão, o corpo foi encontrado rodeado de oito espécies diferentes de plantas, dessas mesmas plantas sete ainda hoje crescem nessa zona. Uma delas era a *Ephedra* que deu origem a um broncodilatador, a efedrina, que hoje é sintetizado quimicamente. Em 2800 A.C., na China um “herbalista” de nome Shen Nung, descreveu 350 plantas medicinais, considerada a mais antiga farmacopeia chinesa (Fowler, 2006).

No “British Museum” encontram-se conservadas aquelas que se consideram ser os primeiros documentos escritos, em placas de barro. Nestes documentos foram copiados por ordem do Rei Assírio Ashurbanipal, documentos Sumérios e Babilónios datados de 3000 A.C. (Cunha e Roque, 2014 a).

No conhecido código de Hamurabi mandado escrever pelo Rei da Babilónia (1728 a 1686 A.C.) já se descreve o ópio, gálbano, meimendo e outros (Fowler, 2006).

Outro documento escrito, o famoso papiro de Ebers (decifrado por Georg Ebers em 1873 A.C.),tem como introdução “Aqui começa o livro relativo à preparação dos remédios para todas as partes do corpo humano”, foi considerado como o primeiro tratado médico egípcio da primeira metade do século XVI A.C. (Cunha e Roque, 2014 a).

Mais recentemente é de destacar o contributo dos povos helénicos, através de Hipócrates, considerado o “pai” da medicina, de Galeno autor de uma coletânea de fitopreparações medicamentosas ainda hoje designadas preparações galénicas e de Teofrasto, autor da “História das plantas” onde constam descrições botânicas precisas fazendo menção às propriedades tóxicas e curativas (Cunha e Roque, 2014 a).

No século I D.C. surge Dioscórides, grego e autor da obra “De Matéria Médica”, esta obra foi usada pelos árabes e romanos e esteve em vigor até final da idade média (Frequest, 2003).

Durante a idade média assistiu-se a um período de estagnação também na arte de curar. Durante este período (séc. XI ao séc. XVII) praticamente só os livros de Galeno e Avicena (árabe séc. XI), eram usados como guias da terapêutica. A estagnação da terapêutica, quanto ao uso de novos fármacos durante este período foi compensado pelos árabes que ao dominarem, no séc. VIII, o comércio do oceano indico e os caminhos das caravanas provenientes da Índia e África, deu-lhes acesso a muitas plantas dessas regiões, como o ruibarbo, canfora, sândalo, noz-moscada, tamarindo e cravinho. Destacou-se no século XIII o médico árabe Ibn al-Baitar de Granada que escreveu “*Corpos simplicium medicamentarium*” enciclopédia médica-botânica (Cunha e Roque, 2014 a).

Durante o período do renascimento, primeira metade do século XVI, surge Paracelso que contestou o sistema poli-farmacêutico galénico e transmitiu aos alquimistas que “o objetivo da química não é a obtenção do ouro, mas o estudo das ciências fundamentais para as utilizar contra a doença, são os medicamento e não o ouro, o objetivo da química”. Mas somente no século XVIII é que as suas ideias foram aplicadas, dados os progressos da química e a aplicação do método experimental ao estudo da biologia (Frequest, 2003).

Após a publicação em 1673 pelo farmacêutico Pierre Pomet da “*Histoire général des drogues*”, a farmacognosia entra num período científico dado que nessa obra e noutras que se seguiram adotou-se a classificação e a descrição taxonómica levando a uma identificação botânica mais precisa dos fármacos (Cunha e Roque, 2014 a).

No final do século XVIII iniciou-se o isolamento de substâncias ativas a partir de extratos de plantas medicinais. A morfina foi o primeiro princípio ativo a ser isolado por Serturmer em 1806. De seguida foram isolados cinchonina, nicotina, quinina entre muitos outros (Frequest, 2003).

Durante este período precipitou-se uma fase de progresso dado que o isolamento de substâncias ativas a partir das plantas levou ao início da síntese química de estruturas novas e similares às encontradas na natureza. O isolamento das substâncias ativas permitiu um melhor conhecimento da sua ação farmacológica. Para isto muito contribuíram os trabalhos

de Claude Bernard (1813-1878), na componente fisiológica, pois permitiram conhecer o modo de atuação de algumas plantas (Cunha e Roque, 2014 a).

1.2 - Evolução em Portugal

Também em Portugal à semelhança dos outros países da Europa até meados do século XVII o ensino da matéria médica efetuou-se quase exclusivamente pelos livros de Galeno e Avicena. No entanto houve uma alteração significativa a partir do período dos Descobrimentos dado que nessa altura chegavam a Portugal oriundos da Índia e do Brasil novas drogas e plantas que foram estudadas e englobadas na matéria médica nacional. Havia nessa altura uma permanente preocupação de anotar tudo o que de útil se descobria nesse domínio. Destaca-se nesta altura o nome de Tomé Pires, boticário, que foi enviado à Índia em 1511, como o "feitor e veador de drogarias" e fez relato da origem geográfica e aplicações de muitas drogas usadas nessas paragens, embora a sua obra só tenha sido conhecida 300 anos depois (Cunha e Roque, 2014 a).

Destacou-se também Garcia da Horta que depois de permanecer 30 anos na Índia, imprime em Goa os "*Colóquios dos simples e drogas que he cousas medicinais da Índia, e assi dalguas frutas achadas nella onde se tratam alguas cousas tocantes à medicina, pratica, e outras cousas boas, pêra saber*". Esta obra foi escrita na forma de diálogo e nela é feita uma descrição exata de muitas plantas medicinais até então desconhecidas. O botânico francês Charles de L'Ecluse mais conhecido por Clúcio foi muito importante para a divulgação da obra de Garcia da Horta, pois fez o seu resumo e traduziu-a para latim tornando-a acessível a toda a Europa culta dessa época. Mais tarde traduz também, o "*Tractado de las Drogas y Medicinas de las Índias Orientales*" publicado pelo médico português Cristóvão Costa. O contributo dos portugueses não se limitou somente à flora de África e da Índia mas também as usadas pelas populações indígenas do Brasil, esta divulgação foi feita pelos jesuítas (séc. XVI), destacam-se nomes como o padre José de Anchieta e padre Fernão Cardim. É a partir desta época que nas universidades se encoraja os estudos das plantas medicinais com a criação de jardins botânicos (Cunha e Roque, 2014 a).

Quase no final do século XIX iniciou-se em Portugal a fase de experimentação que já há muito se praticava na Europa. Enriquecendo desta forma as ciências da saúde em constante evolução até aos dias de hoje.

2 - Uso de plantas medicinais na atualidade

2.1 - Recursos atuais para a obtenção de medicamentos à base de plantas

No final do século passado com o isolamento dos constituintes ativos a partir das plantas medicinais, assiste-se a uma nova fase de utilização das plantas. Havendo uma substituição progressiva do uso completo da planta e dos seus extratos, pelos compostos reconhecidos como responsáveis pela sua ação farmacológica. É feita assim uma correlação entre a estrutura química dos componentes ativos e a sua ação fisiológica. O desenvolvimento da química analítica apoiada em aparelhos cada vez mais sofisticados tem permitido um melhor conhecimento da composição química das plantas. Havendo assim melhor controlo de qualidade e uma intervenção mais precisa nos processos de obtenção, cultura, colheita, preparação e armazenamento do fármacos bem como sobre os processos industriais que envolvem o isolamento dos seus componentes ativos (Cunha e Roque, 2014 a).

São assim feitos vários estudos para obter conhecimentos mais exatos sobre o mecanismo de atuação das plantas, assim como maximizar a sua produção, tais como:

- Conhecimento das vias metabólicas usadas pela planta na elaboração de compostos com atividade farmacológica.
- Cultura de células vegetais como fonte de metabolitos com atividade farmacológica, processo que resolve o problema da escassez de produção ou as flutuações no abastecimento da matéria-prima vegetal dependente das condições climáticas.
- Obtenção de plantas geneticamente modificadas no sentido de aumentar a produção de compostos ativos (Cunha e Roque, 2014 a).

A utilização de fármacos vegetais quer seja diretamente quer seja para o isolamento de compostos requer sempre um rigoroso controlo de qualidade. Este controlo está definido nas Farmacopeias e nelas se recorre a métodos analíticos, botânicos e físico-químicos. Tem que se garantir a sua identidade por ensaios botânicos que consistem na avaliação rigorosa das características macroscópicas e microscópicas das plantas (Valentão, Andrade e Seabra, 2014).

Neste momento o consumo de plantas medicinais poderia ter um elevado padrão de qualidade dada as metodologias e conhecimentos disponíveis para a sua análise e controlo. Mas dada a legislação permissiva que temos hoje muitas vezes estes recursos não são usados devidamente. Nos capítulos seguintes teremos oportunidade de referir algumas destas situações.

2.2 - Contributo das plantas para a indústria farmacêutica

Desde sempre o homem utilizou as plantas como armas terapêuticas e ainda hoje este uso é muito importante na Índia, China e muitos países de África, havendo muitas vezes um certo misticismo no uso das plantas. No mundo Ocidental, nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento do uso destas terapêuticas (Cunha e Roque, 2014 b).

Estima-se que mais de 15 milhões de pessoas nos Estados Unidos consumam produtos à base de plantas (Tachjian, Maria e Jahangir, 2010).

Este aumento deve-se a vários fatores, nomeadamente:

- Maior conhecimento sobre os componentes ativos presentes nas plantas e melhor controlo analítico da matéria-prima.
- Criação de novas formas farmacêuticas que incorporam esses componentes.
- Preferência do uso de plantas de cultura, selecionadas e padronizadas ao invés do uso da planta espontânea.
- Maior controlo de produção e estudos sobre a preparação do medicamento.

Dado este interesse crescente pelo uso destas terapêuticas também a indústria tem interesse na sua produção.

As plantas têm sido assim uma fonte de inúmeros princípios ativos para a indústria farmacêutica, quer pelo isolamento de substâncias ativas, quer pelo isolamento de moléculas sem atividade farmacológica mas que após transformação química ou enzimática passam a ser farmacologicamente ativas, quer pelo isolamento de novas moléculas que vão servir de inspiração para a síntese de outros compostos, quer ainda pela obtenção de princípios ativos por cultura de células vegetais (Cunha e Roque, 2014 b).

2.3 - Obtenção de fármacos vegetais com vista à produção de medicamentos à base de plantas

Durante muitos anos usaram-se preferencialmente as plantas espontâneas, mas hoje em dia esta prática é totalmente desaconselhada, pois verificou-se a existência de variedades químicas ou quimiotipos nas plantas espontâneas que as tornam perigosas. São populações morfológicamente idênticas mas quimicamente diferentes, dentro de uma dada espécie, indicando a presença de fenótipos semelhantes mas diferentes genótipos, levando a diferentes composições químicas. A indústria usa assim de preferência as plantas de cultura para a obtenção de medicamento à base de plantas, fazendo assim a seleção do quimiotipo

que produz maior quantidade do constituinte que interessa. O recurso às plantas de cultura em detrimento das espontâneas permite obter uma maior uniformidade do teor dos seus constituintes, solucionar a procura de plantas pelo mercado, evitar a extinção da espécie em causa pela exploração desordenada e evitar o uso de plantas com contaminantes locais (como metais pesados, substâncias radioativas, etc.). Na cultura de plantas medicinais é também importante a influência do clima e tipo de solo, pois estes parâmetros são importantes para o desenvolvimento e a concentração da substância ativa pretendida. Na obtenção e produção de medicamentos à base de plantas é importante, a indicação da matéria-prima vegetal (origem botânica, género, espécie, parte utilizada, processo de fabrico) e a indicação dos excipientes usados (Cunha e Roque, 2014 c).

Todos estes aspetos são importantes como garante da ação farmacológica do medicamento assim como da segurança do seu uso.

2.4 - Enquadramento legal

Dado o aumento do interesse pelos medicamentos à base de plantas é importante haver uma garantia da sua qualidade e eficácia. Assim como a sua segurança em relação aos efeitos tóxicos e conhecimento dos seus efeitos secundários, interações, contraindicações, mutagenicidade, etc. (Cunha e Roque, 2014 a).

Existem instituições a nível Mundial, Europeu e Nacional com competências nesta matéria.

A nível mundial a OMS é a autoridade diretiva coordenadora da saúde dentro da Organização das Nações Unidas.

A nível Europeu a EMA é responsável pela avaliação científica dos medicamentos desenvolvidos pela indústria farmacêutica para o uso na União Europeia e pela qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos.

A HMPC é responsável por elaborar pareceres para a EMA sobre os medicamentos à base de plantas (*European medicines agency*, 2015).

A nível Nacional existe o INFARMED que é a entidade responsável pela autorização da introdução no mercado nacional de medicamentos e produtos de saúde de uso humano assim como o seu controlo (*Infarmed*, 2015).

Foram assim emitidas diretivas no sentido de normalizar procedimentos, nomeadamente a Diretiva 2001/83/CE, que estabeleceu um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano. Com a aplicação desta diretiva foram revogados muitos AIM de alguns

medicamentos de origem vegetal, dado não possuírem uma eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável (*Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, 2001*).

Surge entretanto a Diretiva 2004/24/CE que foi transposta para a legislação portuguesa pelo decreto-lei 176/2006 de 30 de agosto, onde foi dado um regime de exceção para os medicamentos tradicionais à base de plantas, surge assim esta nova categoria de medicamentos, que são beneficiários de um regime simplificado, dado o seu uso de pelo menos durante 30 anos (*Directiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, 2004*) (*Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, 2006*).

Por esta legislação e pela Farmacopeia Europeia foram estabelecidos quatro tipos de medicamento naturais:

(1) *Substâncias derivadas de plantas: partes de plantas inteiras ou fragmentadas, não sujeitas a transformação e exsudados não sujeitos a tratamento específico. No que respeita à nomenclatura, da substância à base de plantas, serão indicados o nome científico binomial da planta (género, espécie, variedade e autor) e o quimiotipo (se aplicável), as partes das plantas, a definição da substância à base de plantas, os outros nomes (sinónimos mencionados noutras farmacopeias) e o código de laboratório (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto).*

(2) *Preparações à base de plantas: preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a diferentes tratamentos, como: destilação; extração; expressão; fracionamento; purificação; concentração e fermentação. No que respeita à nomenclatura, da preparação à base de plantas, serão indicados o nome científico binomial da planta (género, espécie, variedade e autor) e o quimiotipo (se aplicável), as partes das plantas; a definição da preparação à base de plantas; a relação da substância à base de plantas com a preparação; o (s) solvente (s) de extração; os outros nomes (sinónimos mencionados noutras farmacopeias) e o código de laboratório (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto).*

(3) *Medicamentos à base de plantas: Entende-se por medicamento à base de plantas, qualquer medicamento, que nas suas diferentes preparações, contenha, a níveis farmacologicamente ativos, uma ou mais substâncias ativas, derivadas de plantas ou outras substâncias vegetais ou preparações à base de plantas (por exemplo, extractos, óleos essenciais, etc.), relativamente às quais, existam provas experimentais e clínicas bem documentadas quanto à sua eficácia e segurança. Os medicamentos à base de plantas para requererem o pedido de autorização de introdução no mercado (AIM), têm de ser acompanhados de um dossier com informações e documentos sobre os resultados dos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, bem como farmacológicos e*

toxicológicos e sobre os ensaios clínicos do medicamento que comprovem a sua qualidade, segurança e eficácia. Se puder demonstrar, através de referências pormenorizadas à literatura científica publicada, que o ou os constituintes do medicamento têm um uso clínico bem estabelecido, eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, na aceção da Directiva 2001/83/CE, o requerente não deve ser obrigado a apresentar os resultados dos ensaios pré-clínicos, nem dos ensaios clínicos.

(4) Medicamentos tradicionais à base de plantas: medicamentos à base de plantas, que tenham indicações adequadas, exclusivamente aos medicamentos tradicionais à base de plantas, que dada a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados, sem a vigilância de um médico, para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização do tratamento; destinam-se exclusivamente a serem administrados de acordo com a dosagem e posologia especificadas; serem preparações administráveis por via oral, para uso externo e/ou via inalatória; já ter decorrido o período de utilização tradicional previsto, com uma utilização terapêutica pelo menos durante 30 anos, incluindo pelo menos 15 anos em território da Comunidade; ser suficiente a utilização tradicional do medicamento, em particular, o medicamento ser comprovadamente não nocivo nas condições de utilização especificadas e os efeitos farmacológicos ou a eficácia do medicamento serem plausíveis, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data. O registo da utilização tradicional é concedido após requerimento ao INFARMED, incluindo os seguintes elementos: identificação da firma ou fabricante; nome proposto para o medicamento; forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa dos componentes do medicamento (substâncias activas e excipientes); indicações terapêuticas; contra-indicações e reacções adversas; posologia, modo e via de administração, apresentação e prazo de validade; descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância e prova da existência de um responsável; razões que justifiquem a adopção de quaisquer medidas preventivas ou de segurança no que toca ao armazenamento do medicamento, à sua administração aos doentes ou à eliminação dos resíduos, acompanhadas da indicação dos riscos potenciais, para o ambiente, resultantes do medicamento; projecto do resumo das características do medicamento, com exclusão das propriedades farmacológicas; uma ou mais reproduções do acondicionamento secundário, do primário e do folheto informativo; dados relativos ao fabrico do medicamento; métodos de controlo utilizados pelo fabricante; resultados dos ensaios da forma farmacêutica; qualquer autorização ou registo obtido pelo requerente noutro Estado; dados bibliográficos ou pareceres de peritos que provem que o medicamento em questão, ou um equivalente, teve uma utilização terapêutica durante os trinta anos anteriores, incluindo obrigatoriamente, quinze anos num Estado Membro e revisão

bibliográfica dos dados de segurança acompanhada de relatório de perito (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto).

Sobre estes medicamentos existe assim um controlo de qualidade e garantia de eficácia, regulado pelos organismos competentes.

Mas existe uma classe de produtos onde são usadas muitas vezes plantas, mas que não estão abrangidos pelo estatuto de medicamento, são os suplementos alimentares. Estes produtos estão sobre a tutela da DGAV, são regulados pela Diretiva 2002/46/CE que foi transposta para Portugal pelo Decreto-lei 136/03 de 28 de Junho e posteriormente alterado pelo Decreto-lei n.º 296/2007 de 22 de agosto. Nesses documentos definem-se:

Suplementos alimentares

São géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes (vitaminas e minerais) ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós, que se destinam a ser tomados, em unidades medidas, de quantidade reduzida (Niz, 2012).

Essa legislação regula a quantidade de vitaminas e minerais mas deixa em aberto o uso de outros produtos tais como plantas ou os seus extratos. Permitindo assim que estes produtos muitas vezes enriquecidos com substâncias à base de plantas cheguem ao mercado de uma forma mais célere e sem o apertado controlo dos medicamentos à base de plantas. O operador económico responsável pela comercialização apenas tem de notificar a DGAV e enviar uma cópia do rótulo a usar no produto, não sendo necessário apresentar testes de qualidade, eficácia e segurança antes da introdução no mercado (Marques, Costa e Ramos, 2014).

Existem assim suplementos alimentares com composições equiparadas aos medicamentos, mas sem o controlo de produção que é feito aos mesmos com os devidos riscos.

No decorrer da elaboração deste trabalho foi emitido um documento conjunto pelo INFARMED, OIPM, ASAE, UP, FFUC, DGAV, que clarifica estas situações, onde se define a situação dos produtos fronteira. Este documento serve como referência para o correto enquadramento de um produto *borderline* (produto que pode ser enquadrado como suplemento mas que possui compostos que fazem parte também de medicamentos),

contribuindo para uma opção mais clara relativamente à sua colocação no mercado como suplemento alimentar ou como medicamento, podendo ser utilizado como ferramenta pelas empresas/operadores económicos. Ficam assim definidos neste documento que os suplementos alimentares podem ser usados para manter, apoiar ou otimizar os processos fisiológicos normais, ou seja não podem ter indicações de prevenção, tratamento ou cura de doenças e seus sintomas, nem atividade terapêutica, pois estas características pertencem à classe dos medicamentos. No caso de ser comercializado como suplemento alimentar deverá ser notificada a DGAV, se comercializado como medicamento deve ser notificado o INFARMED. Mas compete ao INFARMED decidir se será comercializado como suplemento ou como medicamento, após uma avaliação global das respetivas características, assim estes produtos *borderline* serão sujeitas à apreciação por ambas as autoridades (OIPM *et al.*, 2016). Este documento pode tornar-se promissor no controlo dos novos produtos, mas não refere qual a posição a tomar para com os produtos já no mercado.

3 - Interações entre plantas e medicamentos

3.1- Situação atual

O facto de desde tempos imemoriais o homem recorrer às plantas como terapêutica, criou o mito de que tudo o que é “natural” é seguro. Mas não podemos esquecer que os maiores venenos, quer sejam provenientes de animais (veneno do escorpião, cobras, abelhas, sapos, etc.), quer de plantas (cicuta, loendro, dedaleiras, acónito, meimendro, figueira do inferno, etc.) ou de vírus e bactérias (toxina de *Clostridium Botulinum*) estão na natureza (Campos e Costa, 2012).

O carácter tóxico das substâncias não depende se é natural ou não. Muitas das substâncias usadas nos medicamentos são sintetizadas mimetizando moléculas encontradas na natureza ou obtidas por extração a partir de plantas (Campos, Costa e Falcão, 2012).

As plantas são assim uma “fonte” dos medicamentos de síntese e é importante perceber que a maioria dos medicamentos foi desenvolvida a partir de produtos naturais, como a morfina (*Papaver somniferum* L.) aspirina (*Salix* sp) e digoxina (*Digitalis*). Foram extraídos de plantas e controlada a sua administração devido à sua toxicidade (Skalli, Zaid e Soulaymani, 2007). O comércio global e a facilidade com que se adquirem produtos à base de plantas dos vários continentes tem trazido graves problemas de saúde, principalmente na Europa Ocidental, Estados Unidos e Canadá (Campos e Costa, 2012).

Segundo dados da OMS, cerca de 80% da população mundial utiliza produtos de origem natural para tratar diversos problemas (Nicoletti *et al.*, 2007).

A legislação dos diferentes países por vezes é ultrapassada pelo livre comércio assim como pelo fácil acesso através da web, onde muitas vezes a informação é deturpada e moldada, omitindo informações sobre contraindicações e efeitos secundários, por forma a aumentar as vendas (Campos e Costa, 2012).

Acrescem ainda produtos correntes disponíveis em supermercados, através linhas telefónicas (publicitados através de programas televisivos), etc. Estes produtos têm uma qualidade duvidosa, podendo haver uma variação de embalagem para embalagem, dado que muitas vezes não é feito o loteamento e a composição nem sempre é explícita ou padronizada (Campos, Costa e Falcão, 2012).

A realidade do mercado demonstra ainda que vários suplementos podem estar adulterados com substâncias farmacologicamente ativas, por vezes até já retirados pelas autoridades competentes. Existem relatos de muitos casos de conhecidas adulterações onde existe o risco de efeitos tóxicos, reações cruzadas, interações, etc. Tornando-se difícil de os controlar muitas vezes pelo desconhecimento do produto adulterante (Martins, 2012).

Em termos toxicológicos, temos que considerar que as plantas não têm somente efeitos imediatos mas também a longo prazo que de uma forma assintomática se manifestam, como os carcinogénicos, hepatotóxicos e nefrotóxicos (Nicoletti *et al.*, 2007).

No mundo atual com a facilidade de divulgação de conhecimentos e produtos não podemos menosprezar o facto de na maioria das situações a transposição do consumo de determinados alimentos ou suplementos provenientes de outras etnias, nomeadamente a asiática, pode ter uma reação imprevisível na população caucasiana, como exemplo podemos referir o uso da soja (Campos, 2011).

O facto de se aceder com facilidade às publicações científicas tem levado de uma forma pouco ética que se comecem a comercializar produtos sobre os quais foram feitos estudos, mas os mesmos foram inconclusivos ou demonstraram uma toxicidade alta, muitos nem chegam a ser aprovados para ensaios clínicos de fase I dado a sua toxicidade. Muitas vezes são comercializados por pessoas sem escrúpulos, produtos à base de plantas onde se "promete" tratamento de doenças, como o cancro e outras. No caso dos doentes oncológicos, dada a sensibilidade e vulnerabilidade da situação, são os que mais procuram tratamentos alternativos e acabam por adquirir estes produtos "milagrosos" que muitas vezes anulam ou diminuem o efeito da quimioterapia (Campos e Costa, 2012).

O facto de se usar a planta ou os seus extratos e não os constituintes isolados, aumenta a probabilidade de ocorrência de interações porque são constituídas por uma mistura de

compostos com atividade farmacológica, muitos deles metabolitos secundários. Estes constituintes podem ser, taninos, flavonoides, iridoides, diterpenos, esteróis, triterpenos, tetraterpenos, alcaloides, peptídeos, gomas, mucilagens, resinas, óleos essenciais, etc. Assim a complexidade de constituintes que pode ter uma planta medicinal aumenta a probabilidade de ocorrerem interações com os medicamentos de síntese (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012).

Acrescido a todos estes fatores o facto de os doentes omitirem com muita frequência aos profissionais de saúde a toma deste tipo de produtos leva a implicações potencialmente perigosas ou mesmo fatais, principalmente no caso de medicamentos com janelas terapêuticas muito estreitas, como a varfarina, digoxina, teofilina, ciclosporina, etc. Pois uma ligeira alteração na concentração plasmática destes fármacos pode levar a alterações significativas do seu efeito terapêutico ou tornarem-se mesmo tóxicas (Dias e Salgueiro, 2009).

Assim o facto de não haver registo do consumo destes produtos nos ficheiros clínicos ou no acompanhamento dos doentes, levam a que sejam menosprezadas ou desconhecidas muitas interações quer pelos profissionais de saúde quer pelo próprio doente (Campos, Costa e Falcão, 2012).

São assim vários os riscos do consumo indiscriminados das plantas medicinais, podendo ser riscos intrínsecos tais como:

- Risco de toxicidade
- *Overdose* pelo uso prolongado
- Interação com outros medicamentos
- Reações idiossincráticas.

Ou extrínsecas tais como:

- Mistura, substituição ou mesmo adulteração de produtos
- Falta de padronização
- Contaminação com substâncias diversas
- Preparação e armazenamento incorreto
- Rotulagem incorreta

(Silveira, Bandeira e Arrais, 2008).

Mais de 5000 suspeitas de reações adversas pelo uso de plantas foram reportadas à OMS antes de 1996. Entre janeiro de 1993 e outubro de 1998, 2621 efeitos adversos incluído 101 mortes associadas ao uso de suplementos dietéticos foram reportados à FDA. Na Alemanha,

desde 1978, mais de 400 produtos naturais foram incluídos nas notificações de farmacovigilância (Silveira, Bandeira e Arrais, 2008).

A OMS em 2003 emitiu “*guidelines*” de monitorização e farmacovigilância de medicamentos à base de plantas, propôs a inclusão das plantas medicinais, produtos de medicina tradicional e complementar, produtos de sangue e biológicos, dispositivos medicinais e vacinas, no sistema internacional de farmacovigilância. Estas *guidelines* são revistas anualmente (Who, 2013).

Esta identificação dos efeitos adversos e quantificação dos seus riscos assim como a prevenção dos efeitos adversos das plantas, serve como suporte ao sistema de farmacovigilância nos países membros (Silveira, Bandeira e Arrais, 2008).

Em Portugal temos o OIPM criado em 2011 na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra com o objetivo de avaliar as interações planta-medicamento que ocorrem em Portugal, mas caso necessário alarga a sua ação a outros países. Promove o conhecimento científico nesta área, é assim um instituto fundamental de investigação e divulgação científica. O Observatório pretende desenvolver uma estratégia nacional e internacional de avaliação deste tipo de interação e a sua divulgação às populações por forma a minimizar os seus riscos. O OIPM criado com o intuito de fazer a vigilância sobre o uso das plantas e suas interações, permite a notificação pelos profissionais de saúde de reações adversas a plantas (RAP) e reações adversas subsequentes a interações Planta-Medicamento (RAIPM). Assim todas as RAP e RAIPM são registadas e tratadas e a informação resultante usada na prática clínica (FFUC, 2015).

É assim importante incutir, aos farmacêuticos de oficina quer a outros profissionais de saúde, o hábito de inquirir os doentes sobre a toma deste tipo de produtos quer seja sobre a forma de comprimidos, infusões ou outros.

3.2 - Cinética dos medicamentos no organismo – aspetos gerais

O medicamento quer seja de síntese quer seja derivado de plantas para exercer a sua ação tem de atingir o seu alvo numa concentração adequada. É assim importante perceber qual o seu alvo, em que quantidade o atinge e para isso é necessário perceber o seu processo de absorção, a sua distribuição, metabolismo e eliminação. A compreensão da farmacocinética de um medicamento aumenta a probabilidade de sucesso da terapêutica e redução do risco de efeitos secundários (Buxton e Benet, 2010). A absorção (no caso da administração oral) ocorre no estômago, por ação das secreções gástricas e dos movimentos gastrointestinais ou no intestino, no caso dos medicamentos revestidos com proteção contra as secreções

gástricas, sendo o íleo o local privilegiado para a absorção. A taxa e a extensão de absorção dependem das propriedades físico-químicas da substância, nomeadamente a sua hidrofília ou lipofília, a sua forma farmacêutica, os excipientes, o PH do local e do metabolismo da parede intestinal. Assim de um modo geral e sucinto, os fatores que atrasam o esvaziamento gástricos, fazem baixar a absorção da maioria dos fármacos e a aceleração do esvaziamento provoca um aumento da absorção, exceto os fármacos que são pouco solúveis, para os quais a diminuição do esvaziamento gástrico ou diminuição da motilidade intestinal aumenta a sua absorção (Santos, Castilho e Ramos, 2014).

Os fármacos administrados via oral atravessam a barreira intestinal passando ao sistema portal hepático e por fim ao fígado, antes de chegar à circulação sistémica. Este passo é muito importante para a biodisponibilidade do fármaco. Na distribuição dos fármacos no organismo os tecidos mais irrigados, como suprarrenais, rins e cérebro são os primeiros locais a atingir concentrações mais altas. Depois distribuem-se pelos músculos e vísceras e por fim pelo tecido adiposo. Por vezes certas barreiras como a hematoencefálica e a placentária fazem com que esta distribuição não seja uniforme. O fármaco em circulação liga-se à albumina (fármacos ácidos) ou à glicoproteína ácida αI (fármacos básicos), a parte livre penetra os tecidos e desloca o fármaco que se encontra ligado. Os fármacos durante a sua permanência no organismo sofrem reações bioquímicas em vários locais, dando origem a metabolitos mais hidrossolúveis (de um modo geral), facilitando a sua posterior eliminação (Santos, Castilho e Ramos, 2014).

Embora praticamente todos os tecidos sejam capazes de metabolizar os fármacos os locais major para metabolização dos fármacos são o fígado, sistema gastrointestinal e os pulmões. O organismo Humano metaboliza e elimina fármacos por um processo que envolve as mesmas vias metabólicas e os mesmos sistemas de transporte usado para o normal metabolismo dos componentes da dieta, daí a probabilidade de ocorrência de interação com alguns alimentos. As plantas são de facto a maior fonte de xenobióticos da dieta, muitos associados à produção de pigmentos ou são toxinas (fitoalexinas) que protegem as plantas dos predadores (Gonzalez, Coughtrie e Tukey, 2010).

Por fim o fármaco será eliminado pela via renal, biliar ou pulmonar. Sendo este processo mais fácil para os compostos polares, os fármacos lipofílicos têm de sofrer uma transformação prévia para se tornarem polares. Em todos estes passos descritos pode haver interferências no processo normal aumentando o seu efeito terapêutico ou anulando o mesmo (Santos, Castilho e Ramos, 2014).

3.2.1 - Biotransformação ou metabolismo

A biotransformação ou metabolismo de fármacos envolve reações bioquímicas específicas, onde cada etapa tem a participação de sequências enzimáticas altamente ordenadas. O efeito de um medicamento depende da sua taxa de absorção, da sua ligação às proteínas séricas, da distribuição pelos órgãos, da passagem através das membranas plasmáticas, da interação com os recetores, da biotransformação e da excreção. Em cada um destes processos ocorrem reações catalisadas por enzimas específicas, cuja produção é determinada geneticamente (Audi e Pussi, 2000).

A diversidade destas enzimas provém da necessidade do organismo metabolizar muitas substâncias endógenas que se poderiam acumular causando dano no organismo, como a bilirrubina, hormonas esteróis e catecolaminas. Muitos fármacos são metabolizados pelas mesmas vias destes compostos endógenos (Gonzalez, Coughtrie e Tukey, 2010).

Tal como mencionado anteriormente os locais de excelência onde ocorre a biotransformação é o fígado, trato gastrointestinal e pulmões. O fígado quer pela sua localização estratégica em relação à circulação portal, mas também pela diversidade dos sistemas enzimáticos que possui no reticulo endoplasmático liso (enzimas microssomais) e pelo seu tamanho, tem um papel preponderante no metabolismo dos fármacos, alimentos e outros (Santos, Castilho e Ramos, 2014).

As reações mais vulgares de biotransformação são classificadas em reações de fase I e reações de fase II. As reações de fase I são oxidação, redução ou reações hidrolíticas, tornando os compostos mais polares. Estas reações ocorrem pela atuação do citocromo P450, FMO (monooxigenase contendo flavina) ou EH (hidrólase do epóxido). O citocromo P450 (CYP 450) é o sistema enzimático mais importante no metabolismo de fase I. O citocromo P450 é uma superfamília de enzimas com um grupo heme localizadas no reticulo endoplasmático. Foram identificadas mais de cinquenta famílias do CYP. Estas enzimas estão presentes no trato gastrointestinal, fígado, rins, pulmão e SNC (Gonzalez, Coughtrie e Tukey, 2010).

Foi desenvolvido para o CYP 450 um sistema de nomenclatura, onde as suas isoenzimas estão reunidas em subgrupos de acordo com as semelhanças das sequências dos seus aminoácidos. O prefixo CYP é usado para designar o sistema do citocromo P450. Este sistema subdivide-se em famílias e subfamílias. O número após o prefixo CYP designa a família, a letra que se segue designa a subfamília e o ultimo é um número e designa a isoenzima específica (CYP2D6, por exemplo). As famílias são constituídas por enzimas que

partilham pelo menos 30% da sequência de aminoácidos e as subfamílias com 70% de similaridade de sequência de aminoácidos (Audi e Pussi, 2000).

Estas enzimas estão agrupadas em três famílias (1, 2 e 3), as subfamílias mais ativas no metabolismo de fármacos são CYP 2C, 2D e 3A, e os membros mais importantes são, CYP 1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5.

A CYP3A4 é a de maior expressão no fígado e está envolvida em 50% do metabolismo dos fármacos. As isoenzimas CYP 1A, 1B, 2A, 2 B e 2E não são importantes para o metabolismo dos fármacos mas catalisam a ativação metabólica de muitas protoxinas e procarcinogénicos (Gonzalez, Coughtrie e Tukey, 2010).

O CYP 450 é assim uma família de enzimas muito importantes dada a quantidade e diversidade de fármacos cuja reação de metabolização catalisam, daí o seu alto potencial de interação com outras substâncias ou fármacos (Santos, Castilho e Ramos, 2014).

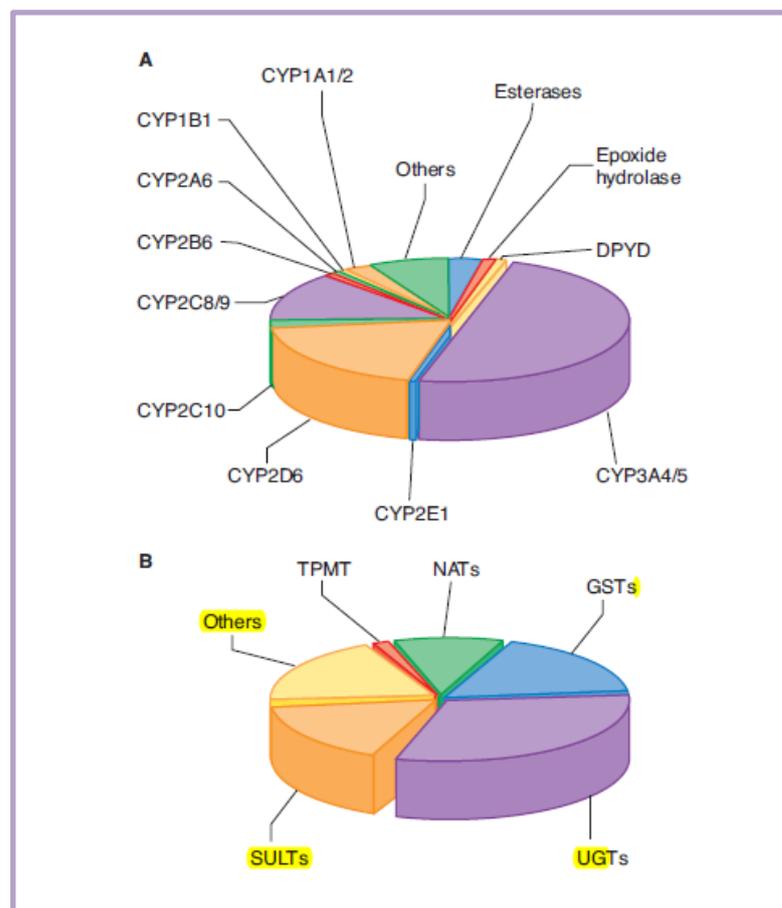


Figura 1 - Percentagem relativa das enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos, na fase I (figura A) e na fase 2 (figura B).

Adaptado de Gonzalez, Coughtrie e Tukey, 2010

Como a produção destas enzimas é determinada geneticamente, assim uma anormalidade nos genes que controlam a sua produção leva a alteração na biotransformação dos fármacos, podendo levar a respostas inesperadas a um tratamento. Há assim uma variabilidade individual de resposta no metabolismo. As diferenças de expressão destes genes levam a polimorfismo genético, existência de diferentes grupos de indivíduos quanto ao perfil metabólico para determinada enzima do CYP 450, como metabolizadores lentos, que possuem características autossómicas recessivas e metabolizadores rápidos, com atividade enzimática normal ou aumentada, possuindo características autossómicas dominantes (Audi e Pussi, 2000).

Nas reações de fase II há um acoplamento (conjugação) de substâncias endógenas a uma molécula de fármaco levando à alteração do seu formato tridimensional, diminuindo conseqüentemente a sua atividade biológica. Esta conjugação leva a um aumento da sua hidrossolubidade, diminuindo o montante reabsorvido nos túbulos renais. No caso do Homem a conjugação com a glucose (glucuronidação) é a reação de conjugação mais comum e é catalisada pelas DPGTUs (UGTs), localizadas no reticulo endoplasmático das células. O fígado é o local com maior atividade, mas também ocorre na pele, pulmões, rins e intestino delgado (Santos, Castilho e Ramos, 2014).

3.2.2 - Alterações na cinética dos medicamentos no idoso

O envelhecimento progressivo da população é cada vez mais relevante no mundo ocidental. Pelos dados dos Censos 2011, 19% da população tem mais de 65 anos, ultrapassando assim os 2 milhões de portugueses (*Censos 2011*, 2016).

Segundo a OMS as pessoas são consideradas idosas se tiverem mais de 65 anos nos países desenvolvidos ou se tiverem mais de 60 anos nos países em desenvolvimento. Numa sociedade cada vez mais envelhecida, pois a esperança média de vida tem tendência a aumentar, fruto da melhoria das condições de vida e da evolução da medicina e dos tratamentos farmacêuticos. Este facto tornou esta faixa etária mais propensa à polimedicação e conseqüentemente também a um maior risco de interações medicamentosas. O facto de os idosos apresentarem alterações fisiológicas próprias do envelhecimento, como alterações do fluxo sanguíneo hepático e da função renal (que condicionam muitas vezes a ação dos próprios medicamentos), de possuírem doenças crónicas (que levam a tratamentos continuados), serem polimedicados devido às diversas

doenças crônicas e cumulativas e associados ao mau estado nutricional, favorecem o aparecimento de interações, quer entre medicamentos quer entre plantas e medicamentos (Costa *et al.*, 2014).

O idoso apresenta com frequência várias co-morbilidades associadas a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como a redução da massa muscular e água corporal, alterações no sistema hepático e renal, alterações dos mecanismos hemostáticos, que levam a alterações na excreção e metabolismo, aumentando assim a acumulação de substâncias tóxicas, com aumento das interações e efeitos secundários culminado muitas vezes no abandono da terapêutica. Acresce ainda a complexidade dos esquemas terapêuticos, as alterações neurosensoriais (diminuição visual e hipoacúsica) e o declínio cognitivo, que tornam mais difíceis a adesão à terapêutica assim como o uso correto da medicação (Mosca *et al.*, 2012).

Segundo Gurley e colaboradores o hipericão, leva a uma indução do CYP3A em 141% no idoso e em indivíduos jovens essa indução é de 98%. Esta discrepância de valores deve-se fundamentalmente à redução da depuração da hiperforina (constituente do hipericão), assim como à redução do fluxo sanguíneo hepático e diminuição do tamanho do fígado, nos idosos (Gurley *et al.*, 2007). Tal como demonstra o gráfico seguinte.

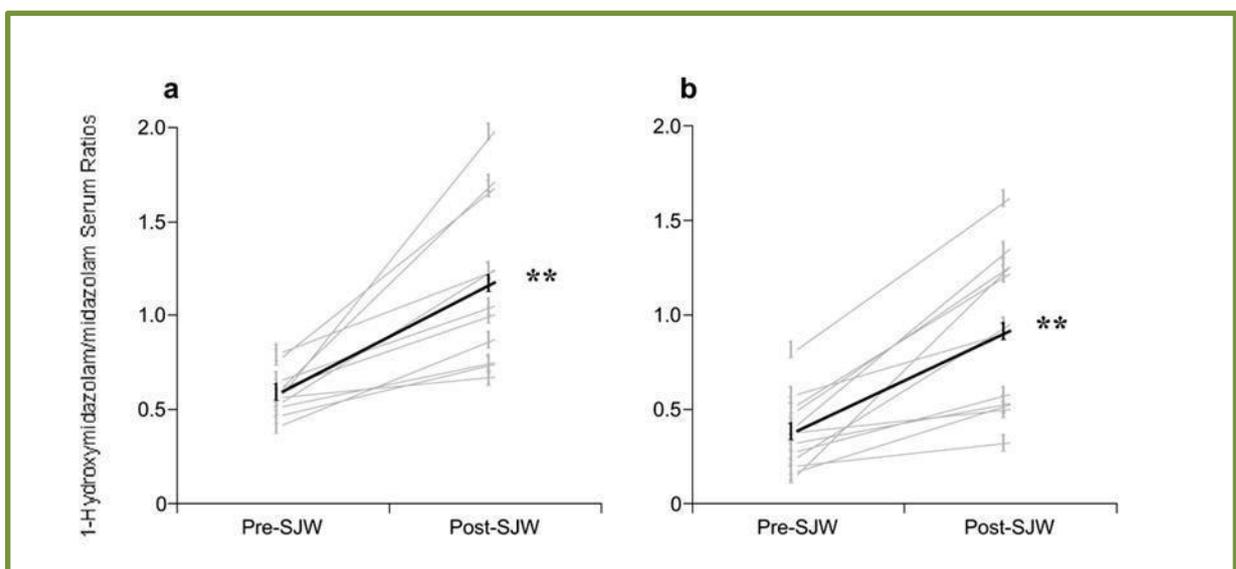


Figura 2 - Efeito da Erva de São João (hipericão) no CYP3A 4 no adulto jovem (figura a) e no idoso (figura b).

Adaptado de Gurley *et al.*, 2007

Sendo também esta a faixa etária que mais procura a farmácia, o farmacêutico deve estar sensível a estas alterações e aos riscos do consumo destes produtos em concomitância com a polimedicação feita pelos mesmos. De notar ainda que este grupo de doentes muitas vezes está medicado com fármacos com janelas terapêuticas estreitas, sendo assim o risco ainda maior.

3.3 - Mecanismos envolvidos na interação entre plantas e medicamentos

As interações entre plantas e medicamentos são reportadas por diversas técnicas. No entanto estes dados evidenciam as potenciais interações mas não determinam a sua amplitude. Estas limitações dependem do método de estudo usado (*in vitro*, *in vivo*, relato de casos, estudos clínicos, etc.) e do facto de não haver padronização da substância/planta usada (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012).

Dos vários fatores que podem afetar a padronização dos produtos referem-se:

- Diferentes processos de colheita e processamento (luz, temperatura e humidade)
- Quimiotipo usado
- Partes da planta usadas
- Método de extração dos componentes
- Complexidade da composição (são compostas por múltiplos princípios ativos)
- Presença de contaminantes ou adulterantes.

Todas estas variantes tornam difícil o estabelecimento de critérios de qualidade e padronização dos produtos à base de plantas assim como a comparação de resultados dos diferentes métodos de estudo das interações (Batista *et al.*, 2015).

As interações planta/medicamento podem ser do tipo farmacocinético ou farmacodinâmico, dando lugar à ineficácia do medicamento ou até mesmo a um efeito tóxico (Campos, Costa e Falcão, 2012).

As interações farmacodinâmicas, resultam do facto dos produtos naturais se ligarem aos mesmo recetores que os fármacos, levando a um efeito sinérgico, aditivo ou antagónico. As alterações farmacocinéticas resultam da interferência a nível da cinética do medicamento, quer na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. A alteração no metabolismo é dentro das alterações farmacocinéticas a mais comum, quer pela indução ou inibição do CYP 450. A alteração nos transportadores, principalmente a glicoproteína-P nos intestinos, quer

pela sua indução ou inibição é também um processo comum (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012).

3.3.1 - Indução/ inibição enzimática

A indução enzimática particularmente do CYP 450 leva a um aumento do metabolismo, provocando um decréscimo da concentração da molécula original e um aumento dos seus metabolitos, diminuindo assim a sua atividade exceto no caso dos prófarmacos. O efeito inverso ocorre no caso de inibição enzimática (Santos, Castilho e Ramos, 2014).

Muitas plantas têm capacidade de induzir ou inibir estes sistemas enzimáticos, levando a alterações da concentração terapêutica dos fármacos administrados, produzindo concentrações subterapêuticas ou tóxicas (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012).

Num estudo feito em 20 pessoas com mais de 65 anos, foram avaliados os índices fenotípico da CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1 e CYP2D6, antes e após a toma de medicamentos à base de plantas, essa determinação é feita administrando fármacos sonda, que são produtos metabolizados exclusivamente pela isoenzima do citocromo que pretendemos estudar. Neste estudo foram usados como fármacos sonda, cafeína, midazolam, clorozozona e debrisoquinona e como medicamentos à base de plantas, o hipericão, o ginkgo biloba, o alho e o ginseng (*Panax ginseng*). Tal como se demonstra na tabela I, houve alterações nos índices fenotípicos das isoenzimas após a toma dos produtos à base de plantas (Gurley *et al.*, 2007).

3.3.2 - Inibição/ indução do transporte e das proteínas de efluxo

As proteínas de efluxo são transportadores com um papel muito importante na absorção e eliminação dos medicamentos. A glicoproteína-P é a mais estudada, está expressa em muitos locais do organismo mas mais concentrada nos canículos biliares, tubos proximais do rim, ductos pancreáticos, intestino delgado, colon e glândulas adrenais. Estão implicadas na absorção e eliminação no intestino, fígado, rins e cérebro. Assim a modulação da glicoproteína-P pelo uso de plantas terá implicações na farmacocinética dos fármacos (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012).

Phenotypic Ratio (CYP)	Supplement	Presupplementation (mean and 95% CI)	Postsupplementation (mean and 95% CI)	Difference (mean and 95% CI)
OH-MDZ/MDZ				
(CYP3A4)	St. John's wort	0.379 (0.250 to 0.507)	0.914 (0.633 to 1.195)	0.535 (0.309 to 0.761) *
	<i>Ginkgo biloba</i>	0.372 (0.235 to 0.508)	0.389 (0.230 to 0.547)	0.017 (-0.040 to 0.073)
	Garlic oil	0.375 (0.247 to 0.502)	0.422 (0.260 to 0.584)	0.047 (-0.030 to 0.125)
	<i>Panax ginseng</i>	0.404 (0.276 to 0.532)	0.433 (0.272 to 0.594)	0.029 (-0.054 to 0.112)
DMX/CFE				
(CYP1A2)	St. John's wort	0.526 (0.315 to 0.736)	0.520 (0.364 to 0.676)	-0.006 (-0.099 to 0.088)
	<i>Ginkgo biloba</i>	0.587 (0.347 to 0.826)	0.501 (0.294 to 0.709)	-0.086 (-0.227 to 0.056)
	Garlic oil	0.511 (0.279 to 0.743)	0.465 (0.286 to 0.644)	-0.046 (-0.124 to 0.032)
	<i>Panax ginseng</i>	0.518 (0.320 to 0.716)	0.466 (0.334 to 0.597)	-0.052 (-0.168 to 0.063)
OH-CZX/CZX				
(CYP2E1)	St. John's wort	0.393 (0.295 to 0.491)	0.496 (0.378 to 0.613)	0.103 (0.036 to 0.169) *
	<i>Ginkgo biloba</i>	0.427 (0.304 to 0.550)	0.459 (0.345 to 0.572)	0.032 (-0.038 to 0.102)
	Garlic oil	0.423 (0.305 to 0.542)	0.331 (0.220 to 0.443)	-0.092 (-0.150 to -0.034) *
	<i>Panax ginseng</i>	0.441 (0.326 to 0.556)	0.429 (0.294 to 0.564)	-0.012 (-0.087 to 0.064)
HDEB/(HDEB +DEB) (CYP2D6)				
	St. John's wort	0.623 (0.499 to 0.746)	0.634 (0.520 to 0.748)	0.012 (-0.018 to 0.041)
	<i>Ginkgo biloba</i>	0.613 (0.494 to 0.732)	0.602 (0.454 to 0.750)	-0.011 (-0.059 to 0.037)
	Garlic oil	0.595 (0.452 to 0.739)	0.581 (0.427 to 0.735)	-0.014 (-0.062 to 0.033)
	<i>Panax ginseng</i>	0.611 (0.465 to 0.756)	0.566 (0.418 to 0.714)	-0.045 (-0.070 to -0.019) *

CI = confidence interval, OH-MDZ = 1-hydroxymidazolam, MDZ = midazolam, DMX = paraxanthine, CFE = caffeine, OH-CZX = 4-hydroxychlorzoxazone, CZX = chlorzoxazone, HDEB = 6-hydroxydebrisoquine, DEB = debrisoquine

* = p < 0.05

Tabela I - Índices fenotípicos das isoenzimas em estudo antes e após a suplementação.

Adaptado de Gurley *et al.*, 2007

3.2.3 - Alteração na função gastrointestinal

Variações no valor do PH ou outros fatores bioquímicos, alteram a dissolução e absorção dos fármacos dependentes do valor do PH. A alteração do esvaziamento gástrico pela alteração da motilidade ou a complexação e a quelação, levam também a alterações na absorção dos fármacos (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012).

3.2.4 - Alteração na função renal

As interações podem resultar numa inibição da secreção tubular, na alteração da reabsorção

tubular ou da filtração glomerular. Estas alterações podem condicionar o efeito farmacológico dos fármacos, quer pela diminuição da sua concentração, quer pelo efeito cumulativo por diminuição da sua excreção (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012).

Parte II – Interações descritas entre plantas e medicamentos

I- Interações descritas para os medicamentos usados na hipertensão e na dislipidemia

As Doenças cardiovasculares (DCV) causam 4 milhões de mortes na Europa por ano, representam cerca de 47% do total de mortes (52% em mulheres e 42% em homens). São ainda uma causa importante de morbidade e diminuição da qualidade de vida (European Heart Network and European Society of Cardiology, 2012).

A causa das DCV é multifatorial, sendo alguns fatores não modificáveis como a idade e o sexo masculino e outros modificáveis como tabaco, atividade física, alimentação, tensão arterial, níveis de colesterol e glicémia (Catapano *et al.*, 2012).

Assim o controlo da hipertensão e da hipercolesterolemia são fatores importantes para a prevenção das DVC. Neste capítulo serão abordados os produtos à base de plantas que são usados no controlo da hipertensão e dislipidemia ou produtos à base de plantas que interferem na medicação habitual para estas patologias.

I.1- Ginko Biloba

O fármaco é constituído pelas folhas da árvore Ginko Biloba. As folhas possuem ginkgólidos, que são compostos diterpénicos (lactonas terpénicas), flavonóides e biflavonóides, proantocianidinas, catequinas, glúcidos e lípidos diversos (Cunha e Roque, 2014 e).

Esta planta medicinal é usada pelas suas propriedades vasodilatadoras periféricas e antiagregantes plaquetares, sendo usada nos casos de disfunção cognitiva e insuficiência cerebral, demência, vertigens, zumbidos e na prevenção da doença aterosclerótica (Batista *et al.*, 2015).

Pode assim interferir com os anticoagulantes, antiplaquetares e AINEs, através da inibição do fator ativador plaquetário (PAF), embora este efeito tenha sido observado em animais, mas ainda não foi confirmado em Humanos. Assim o uso destes fármacos com o ginko deve ser monitorizado. Existem relatos de casos de hemorragia intracerebral fatal pelo seu uso concomitante com os AINEs (ibuprofeno e rofecoxibe) e relatos de hifema espontâneo (derrame de sangue na cavidade ocular) pelo uso de aspirina devido ao efeito aditivo antiplaquetar (Dias e Salgueiro, 2009).

O ginko pode inibir a CYP3A4 levando a um aumento da concentração da nifedipina, provocando hipotensão. Induz a CYP2C19 diminuindo o efeito do omeprazol (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012).

Aumenta a atividade gabaérgica do SNC, potencia assim a ação da trazodona e consequentemente também os seus efeitos secundários. Aumenta a vasodilatação a nível peniano o que pode melhorar a disfunção sexual provocada pela fluoxetina. Interfere com a produção de insulina, podendo provocar hipoglicémia. Em determinados estudos demonstraram que diminui a absorção do alprazolam (Batista *et al.*, 2015).

Evidências clínicas demonstraram que o ginko tem efeito antidopaminérgico, podendo interferir com a olanzapina e haloperidol (FFUC, 2015).

1.2 - Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*)

O alcaçuz é uma planta herbácea perene e empregam-se as raízes e rizomas da 3ª e 4ªano colhidos no Outono. Os seus principais constituintes farmacologicamente ativos são os saponósidos triterpénicos (sendo o principal o ácido glicirrizico), heterósidos de flavononas e de isoflavonas, triterpenos, esteroides, derivados cumarinicos e glúcidos diversos (Cunha e Roque, 2014 d).

Os seus principais usos terapêuticos são, expetorante, anti-inflamatório e no tratamento de úlceras gástricas. O ácido glicirrizico cujo metabolito, o ácido glicirrético, inibe a enzima 11β -hidroxi-esterol-desidrogenase renal, provocando um efeito “aldosterona like”. Esta inibição leva a uma acumulação de cortisol no rim o que provoca uma estimulação dos recetores mineralcorticoides nas células corticais, provocando uma retenção de sódio e depleção de potássio, causando hipocaliémia, hipertensão e edema (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012).

Pode assim potenciar o efeito da digoxina (pela hipocaliémia), provocar hiperglicemia, pois diminui o efeito dos antidiabéticos e o aumento das hemorragias se tomado com antiagregantes ou anticoagulantes, dado que inibe a trombina e a agregação plaquetária (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012) (Skalli, Zaid e Soulaymani, 2007)(Tachjian, Maria e Jahangir, 2010).

Pela inibição da CYP3A4 interfere com ritonavir, atazanavir e sequanavir (FFUC, 2015).

1.3 - Cáscara-Sagrada (*Rhamnus purshiana*)

A Cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana* D. C. sin. *Frangula purshiana* D. C.) é uma planta arvórea, o fármaco é constituído pela casca inteira ou fragmentada do caule e dos ramos. Os principais constituintes são derivados antraquinónicos designados cascarósidos A e B (8 a 10%) e os C e D em menor quantidade. Possui ainda aloínas e antraquinonas livres (crisofanol e emodol). Dos constituintes não antraquinónicos destacam-se os taninos, sais minerais e constituintes amargos. Os constituintes antraquinónicos tem uma ação colagoga e laxante em doses baixas e ação purgativa em doses elevadas (Cunha e Roque, 2014 f).

O uso prolongado e o seu efeito laxante pode levar ao desequilíbrio eletrolítico e daí afetar a atividade das α -glucosidases, alvo terapêutico da acarbose, consequentemente leva aumento da glicémia e descompensação da diabetes. Diminui a absorção dos diuréticos da ansa e tiazídicos (por aumento do peristaltismo). Pode provocar também hipocaliémia pelo uso aditivo com os diuréticos. Esta hipocaliémia, pode desencadear intoxicação digitalica pelo uso concomitante com a digoxina. Muitos outros fármacos podem ter o seu efeito alterado, devido ao aumento do trânsito intestinal (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012) (Pizarro e Campos, 2014).

1.4 - Ginseng (*Panax ginseng*)

É um arbusto vivaz, o fármaco é constituído pelas raízes inteiras ou fragmentadas, secas da planta com 4 a 6 anos de idade (Cunha e Roque, 2014 d).

Existem três espécies usadas na terapêutica, o ginseng americano (*Panax quinquefolius* L.), o ginseng siberiano (raiz de *Eleutherocus senticosus*) e o coreano (*Panax ginseng*), sendo este último sobre o qual existem mais estudos e daí ser este descrito neste trabalho (Dias e Salgueiro, 2009) (Izzo e Ernest, 2009).

Os constituintes principais são ginsenosídeos, que são saponosídeos triterpénicos tetracíclicos poli-hidroxilados. Possui ainda glúcidos, fitosteróis, vitaminas do grupo B, óleo essencial, péptidos, políinas, hidrocarbonetos e álcoois sesquiterpénicos. Os seus principais usos são: aumento da capacidade de resistência às doenças, à fadiga e ao stress. Efeitos estes que se devem à sua ação sobre o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. Possui também ação antiviral, antiagregante e tónico cardíaco (Cunha e Roque, 2014 g).

Segundo a EMA, ao ginseng é atribuída a função adaptogénica, ou seja a capacidade de normalizar e regularizar as funções biológicas e fortalecer os sistemas comprometidos devido ao *stress* (Dias e Salgueiro, 2009).

O ginseng diminui o colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos e aumenta o colesterol HDL, pela regulação da expressão da adiponectina nos 3T3-L1 das células adiposas (Rouhi-Boroujeni *et al.*, 2015).

Segundo Gurley e colaboradores, a ação do ginseng sobre as isoenzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 é pouco significativa, mas pode induzir a CYP2C9 que é a isoenzima responsável pelo metabolismo da varfarina (particularmente o enantiómero S-varfarina) (Gurley *et al.*, 2007).

Pode também provocar o prolongamento do tempo de protrombina e o tempo parcial de tromboplastina inibindo assim a agregação plaquetária. Deve evitar-se o seu uso concomitantemente com a varfarina e nos doentes no período pré – operatório (Tachjian, Maria e Jahangir, 2010).

Num estudo controlado verificou-se um aumento da Cmax de 29% da nifedipina. Existem também relatos de casos de interação com a fenelzina, com efeitos aditivos a nível psicoativo (Dias e Salgueiro, 2009).

Como os ginsenósidos possuem uma estrutura química similar aos estrogénios, devem ser evitados por grávidas, por mulheres que fazem terapia hormonal de substituição ou que fazem contraceção oral (Tachjian, Maria e Jahangir, 2010) (FFUC, 2015).

Pelos seus efeitos sobre o colesterol pode ter efeitos aditivos com os fármacos usados na dislipidemia potenciando assim os seus efeitos secundários (Posadzki, Watson e Ernst, 2012).

1.5 - Chá verde/preto (*Camellia sinensis*)

O fármaco é constituído pelas folhas da *Camellia sinensis*, conhecido como a planta do chá. Dependendo da variedade e tratamentos das folhas, podemos ter:

Chá verde – folhas jovens e ainda fechadas da planta, rapidamente secas e enroladas ainda quentes.

Chá- Oolong – folhas secas à luz solar e oxidadas (fermentação).

Chá preto – as folhas são sujeitas a uma compressão (ocorrendo destruição celular) e a fermentação é promovida pelas enzimas libertadas pela compressão, primeiro em local fresco e depois a temperaturas altas.

Os compostos principais são os polifenóis (catequinas e taninos) e alcaloides (cafeína). A concentração de cafeína mantém-se constante nas três variedades mas os compostos fenólicos (maioria flavonóis) variam, sendo as folhas mais jovens mais ricas nestes compostos. Por essa razão a ação antibacteriana e antioxidante é maior no chá verde que no preto (Campos, 2014).

Os seus principais usos são, o aumento da vigília e atenção, redução da fadiga (pela sua atividade estimulante do SNC), estimulante cardíaco e respiratório, antidiarreico, antiinflamatório e vasoprotetor (Batista *et al.*, 2015).

Os taninos presentes no chá verde/preto podem interferir com o metabolismo da codeína, diminuindo o seu efeito terapêutico, podem também diminuir a absorção do ferro e da atropina.

A quantidade de vitamina K presente no chá pode antagonizar a ação da varfarina, as catequinas e outros polifenóis podem induzir a CYP3A4, diminuindo assim a ação de bortezomibe (tratamento do mieloma múltiplo). A concentração significativa de cafeína que este fármaco possui pode levar a um efeito aditivo com as anfetaminas, na estimulação do SNC, contrariando ainda o efeito dos depressores do SNC. Estudos realizados *in vivo* relatam que pode diminuir a eficácia da amoxiciclina (Pizarro e Campos, 2014).

Pode ter efeito sinérgico com os analgésicos e os antilipídicos, aumentando assim os seus efeitos adversos, e antagonizar a terapêutica hormonal de substituição e a contraceção oral. Pode levar a um aumento da tensão arterial, contrariando o efeito dos anti-hipertensores, a cafeína bloqueia os recetores da adenosina, antagonizando os seus efeitos (Posadzki, Watson e Ernst, 2012).

O uso prolongado da planta do chá possui efeitos hepatotóxicos na população caucasiana, reforçado se usado em conjunto com a cavalinha (*Equisetum arvense*) (Batista *et al.*, 2015) (Campos, 2014).

1.6 - Alho (*Allium sativum*)

Além do seu uso na alimentação é uma das plantas medicinais mais usadas. Possui aliinas que após a hidrólise pela alinase, originam vários compostos odoríferos, principalmente a alicina e alguns compostos sulfuretos hidrossolúveis. Possui também fructosanas, compostos tiorcânicos, sais minerais e vitaminas. A sua atividade terapêutica é atribuída aos compostos sulfurados (Dias e Salgueiro, 2009). É usado para o tratamento da hipercolesterolemia, prevenção da arteriosclerose e atividade antitrombótica (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012).

A sua atividade antitrombótica deve-se à inibição da síntese dos tromboxanos, pode assim ter um efeito aditivo com os anticoagulantes. Mas este efeito é variável, dependendo da preparação usada que pode ser, óleo de alho, alho micronizado, extrato de alho envelhecido, variando a concentração dos compostos organosulfurados. De notar que o alho usado na alimentação não possui efeito na agregação plaquetar (Dias e Salgueiro, 2009).

Segundo Gurley e colaboradores, o óleo de alho inibe a CYP2E1, pois provocou uma diminuição de 22% na expressão fenotípica desta isoenzima, avaliada pelo estudo da farmacocinética do fármaco sonda, este efeito foi provocado pelos vários compostos organosulfurados, principalmente os alil-sulfuretos, que são os constituintes principais do óleo de alho, obtido por hidrodestilação. O mesmo estudo demonstrou que o alho não tem efeito significativo sobre as isoenzimas CYP1A2, 2D6 ou 3A4 (Gurley *et al.*, 2007).

Num estudo com microssomas hepáticos humanos, foram usados oito componentes hidrossolúveis retirados do alho e desses oito somente a S-metil-L-cisteína e o S- alil- L- cisteína provocaram uma inibição de 50% do CYP2E1 (numa concentração de 100 µM/L), mas essa concentração não é atingida com a administração oral de extrato de alho ou alho cru (Dias e Salgueiro, 2009).

Alguns relatos de casos e estudos *in vitro* demonstraram que o alho pode interferir com a varfarina. Pode interferir com a biodisponibilidade do saquinavir, pela indução do CYP 3A4 intestinal ou pela indução da glicoproteína-P, embora estes dados não tenham sido confirmados por estudos em Humanos. Existem relatos de casos de toxicidade gastrointestinal, pelo uso do alho e do ritonavir, provavelmente, pela inibição do metabolismo do alho (interação farmacocinética) pelo ritonavir ou pela potenciação do efeito tóxico no trato gastrointestinal do alho (interação farmacodinâmica).

Pode ainda alterar a farmacocinética do paracetamol, nomeadamente o aumento do seu pico plasmático e diminuição da depuração renal (Izzo e Ernest, 2009).

Alguns estudos *in vitro* (não confirmados *in vivo*) demonstraram que inibe a CYP2C9, interferindo assim com o aceclofenac, ácido mefenâmico, aliscireno, amlodipina, atenolol, bisoprolol e outros e inibe a CYP3A4, podendo interferir com muitos fármacos dado que é a isoenzima principal do metabolismo dos fármacos (FFUC, 2015).

1.7 - Cardo mariano (*Silybum marianum*)

O cardo mariano é uma planta da região mediterrânea, sendo usado os seus frutos. Os seus principais constituintes são uma mistura de flavanolinhanos (silibina, silicristina e silidianina),

também conhecido por silamarina, óleo fixo, flavonóides, taxifolina e esteróis (Dias e Salgueiro, 2009).

Alguns estudos *in vitro* demonstram que pode inibir as isoenzimas CYP 3A4, 2D9, 2D6 e 2E1, no entanto em estudos *in vivo* somente a CYP3A4 e 2A9 foram inibidas. No entanto estes dados variam com a apresentação farmacêutica usada, que interfere com a biodisponibilidade oral da silamarina. Num estudo controlado demonstrou que aumentou a depuração do metronidazol, devido à indução da glicoproteína-P e CYP3A 4 (Dias e Salgueiro, 2009).

Ao modular a glicoproteína-P e a CYP3A4, altera a ação do indinavir (Skalli, Zaid e Soulaymani, 2007).

Ao inibir a CYP2C9 vai interferir com a amitriptilina, celecoxib, diazepam, fenitoína, fluvastatina, glicazida, ibuprofeno, losartan e varfarina (FFUC, 2015).

1.8 - Boldo-do-Chile (*Peumus boldo molina*)

O fármaco é constituído pelas folhas, ricas em flavonoides e alcaloides (boldinas). Os seus usos terapêuticos são, indigestão, obstipação e desordens hepáticas (Falé *et al.*, 2014).

A boldina inibe a agregação plaquetária, pela inibição da formação do tromboxano A₂, podendo assim ter uma ação aditiva com a varfarina, aumentando o risco de hemorragias (Nicoletti *et al.*, 2007).

Se usado como laxante e em uso prolongado, pode provocar hipocaliémia potenciando o efeito dos diuréticos tiazídicos e aumento do risco de desequilíbrio eletrolítico (Pizarro e Campos, 2014).

Segundo Falé e colaboradores (2014), num estudo *in vitro* e em Humanos demonstrou a redução do colesterol pelo boldo, podendo ter um efeito aditivo com as estatinas.

1.9 - Hortelã-Pimenta (*MenthaXpiperita*)

É um híbrido cultivado (proveniente da mistura de *Mentha longifolia*, *M. suaveolens* e de *M. aquática*), propagado somente por via vegetativa. O fármaco é constituído pelas folhas secas inteiras ou cortadas. Os seus principais constituintes são: óleo essencial, flavonoides livres e sob a forma de heterósidos, ácidos e derivados fenólicos (p-cumárico, cafeico, clorogénico e rosmarínico), taninos e triterpenos. Os seus principais usos são, digestões lentas e flatulência. O óleo essencial é aromatizante e anti-séptico. O mentol retirado do seu óleo

essencial é usado como descongestionante das vias aéreas superiores, higiene oral e produtos dermatológicos (Cunha, Cavaleiro e Salgueiro, 2014).

O mentol e o acetado de mentilo podem inibir a CYP3A4, aumentando a concentração da nifedipina e da felodipina (Posadzki, Watson e Ernst, 2012).

Também pela inibição da CYP3A4 pode potenciar o efeito da ciclosporina. Estudos experimentais relatam que pode diminuir a absorção do ferro, devendo ser usado com precaução nos doentes anémicos e em crianças. Pode aumentar a concentração das estatinas (excepto a fluvastatina), potenciando o seu efeito terapêutico e consequentemente os seus efeitos adversos (Pizarro e Campos, 2014).

1.10 - Hipericão (*Hypericum perforatum*)

É uma planta herbácea perene, o fármaco é constituído pelas sumidades floridas secas, inteiras ou fragmentadas, colhidas durante a floração. Os seus principais constituintes são, fenilpropanos, glucósidos de flavonóides, biflavonas e protoantocianidinas oligoméricas, floroglucínóis (hiperforina), xantonas e naftodiantronas (como a hipericina e a pseudo-hipericina). Os seus principais usos são cicatrizantes, diurético, antibiótico, antiviral, antidepressivo, sendo esta última o efeito sobre o qual há mais estudos que provam a sua atividade (Campos, 2014) (Dias e Salgueiro, 2009).

Evidências científicas demonstraram que o hipericão induz a CYP3A4, uma das isoenzimas mais importante do CYP 450, que está envolvida no metabolismo de vários fármacos. Mas este efeito indutor só se faz sentir em tratamentos prolongados. É ainda responsável pela indução do recetor X dos preganos (PXR – recetor de xenobióticos), principalmente a hiperforina. Os flavonóides que possui podem induzir a glicoproteína-P.

Quando administrado com inibidores da recaptação da serotonina ou inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina, pode provocar um efeito aditivo (acumulação de serotonina), provocando a síndrome serotoninérgica (Dias e Salgueiro, 2009).

Em estudos feitos com fármacos sonda, provou-se que para além da CYP3A4, induz também CYP2E1 e CYP2C19 (Izzo e Ernest, 2009).

Os efeitos são sempre avaliados pela concentração de hiperforina, que pode variar com a apresentação usada. Relatos de casos mostraram que pode diminuir o efeito da efedrina e fenilefedrina (simpaticomiméticos). Pela indução da CYP3A4 e glicoproteína-P, pode diminuir o efeito do alprazolam, amitriptilina, atorvastatina, ciclosporina, digoxina, eritromicina, fexofenadina, indinavir, nevirapina, irinotecano, imatinib, ivabradina, variconazol, bupropiona,

metadona, midazolam, nifedipina, contraceptivos orais, sinvastatina, tracolimus, verapamil, dicumarol, varfarina (mistura racêmica sendo o enantiômero R metabolizado pelo CYP1A1 e 3A4 e o enantiômero S pelo CYP2C9). Pela indução do CYP2C19 interfere com o omeprazol. Pelo efeito aditivo sobre os níveis da serotonina, pode levar ao aumento da ação da paroxetina, sertralina, triptofano, venlafaxina, buspirona (Posadzki, Watson e Ernst, 2012)(Izzo e Ernest, 2009).

Pode potenciar os IMAO (inibidores de monoaminoxidase) provocando um aumento da tensão arterial, pode ainda aumentar a fotossensibilidade do piroxicam, lansoprazol e sulfonamidas, dado a fototoxicidade da hipericina. Pelo efeito indutor do CYP3A4 pode interferir com os anestésicos, nomeadamente, fentanilo, propofol, isoflurano e outros. Pode diminuir a absorção do ferro pela presença dos taninos, pela ação sobre o CYP 2C9, diminui os níveis de gliclazida (Pizarro e Campos, 2014).

Também pela indução da CYP3A4 pode diminuir a concentração da amiodarona (FFUC, 2015).

Segundo Gurley e colaboradores (2007), o efeito do hipericão sobre a CYP3A4 é maior nos idosos que nos adultos jovens, provavelmente pela diminuição da depuração da hiperforina nos idosos. No entanto na CYP2E1, o efeito é inverso sendo maior nos jovens, devido provavelmente a diminuição da atividade desta isoenzima nos idosos.

Existem também outras espécies de *Hypericum*, nomeadamente o *Hypericum androseum* (hipericão do Gerês) que possui um composição semelhante em termos de flavonoides, quercetina e biapigenina, podendo também levar a interações embora de menor intensidade (Pizarro e Campos, 2014).

Dado a extensão destas interações, quer farmacocinéticas quer farmacodinâmicas, diretamente relacionado com a concentração da hiperforina, deve-se evitar o uso prolongado do *Hypericum perforatum*, principalmente em idosos e polimedicados.

1.11 - Alcachofra (*Cynara scolymus*)

Planta herbácea vivaz, com flores de cor violeta. O fármaco é constituído pelas folhas, sendo os seus principais constituintes ativos, esterres do ácido cafeico (ácido clorogénico e ácido 1,5-dicafeil-quinico), lactonas sesquiterpénicas e flavonóides. Os seus principais usos são colerético, digestivo e hipocolesteromiantes (Cunha e Roque, 2014 g).

Devido ao seu efeito diurético pode aumentar a eliminação dos fármacos e hipocaliémia pela depleção de potássio, aumentando desta forma a ação dos cardiotônicos, deve ser tomado com precaução com os diuréticos (Nicoletti *et al.*, 2007).

É indutora das isoenzimas CYP3A4, 2B6, 2C9, 2D6, diminui assim o efeito das estatinas, varfarina, nifedipina, contraceptivos orais e anti-tumorais (paclitaxel, tamoxifeno) (FFUC, 2015).

1.12 - Cavalinha (*Equisetum arvense*)

O fármaco é constituído pelas partes aéreas. Os seus principais constituintes são flavonóides e sais de potássio. A sua riqueza em flavonóides, faz da cavalinha um diurético, podendo assim potenciar o uso dos diuréticos. Deve ser evitada nos idosos, em insuficientes renais e doentes hepáticos. Pode provocar um aumento da concentração de Ca^{++} no organismo e desequilíbrio eletrolítico se usado com os bifosfonatos (Pizarro e Campos, 2014) (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012).

Deve ser usado com precaução com a planta do chá dado que ambas são hepatotóxicas (Campos, 2014).

1.13 - Dente-de-leão (*Taraxacum officinale*)

A parte usada é o fruto que é composto por lactonas sesquiterpénicas, inulina e potássio (Posadzki, Watson e Ernst, 2012).

O dente de leão pode diminuir os triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL e aumentar o colesterol HDL, pela inibição da diferenciação dos adipócitos e da lipogénese no 3T3-L1 pro-adipócito (Rouhi-Boroujeni *et al.*, 2015).

Pode intensificar o efeito dos diuréticos (Pizarro e Campos, 2014).

As lactonas podem aumentar a secreção do suco gástrico e a produção e libertação da bÍlis, a inulina pode atuar como tampão dos níveis de glucose. Deve ser assim evitado pelos diabéticos e hipertensos. Como podem inibir a agregação plaquetária deve-se evitar a toma conjunta com os anticoagulantes (Posadzki, Watson e Ernst, 2012).

I.14 - Pirliteiro ou Espinheiro-alvar (*Crataegus oxycantha*)

O fármaco é constituído pelas flores, folhas, frutos ou mistura das diferentes partes. As bagas ou frutos são ricos em ácido clorogénico, ácido cafeico e rutina, as flores e folhas são ricas em procianidinas oligoméricas (catequina e epicatequinas), flavonóis (hiperóxido) e vitexina. Possui ação vasodilatadora, dado que bloqueia a vasoconstrição ao inibir a enzima de conversão da angiotensina. Causa dilatação dos vasos periféricos e coronários, daí o uso na insuficiência cardíaca, angina e na hipertensão. Também usado como sedativo e ansiolítico. Demonstrou ainda atividade antioxidante e hipocolesteromiante (Campos, 2014).

Estudos *in vitro* e realizados em animais, demonstram que pode antagonizar os agonistas adrenérgicos- α . Pelo seu efeito hipotensor pode atuar de forma sinérgica com os anti-hipertensores levando à hipotensão. Possui ação antiagregante, podendo assim potenciar a ação dos antiagregantes e anticoagulantes, aumentando as hemorragias. Dada a sua ação hipocolesteromiante pode ter efeito sinérgico com os medicamentos para o colesterol. Devido ao seu efeito ionotrópico e cronotrópico positivo, deve ser evitado com a digoxina e nitratos. Potencia também o efeito vasodilatador dos bloqueadores adrenérgicos- β . Possui efeito sinérgico com os inibidores da fosfodiesterase (Posadzki, Watson e Ernst, 2012) (Tachjian, Maria e Jahangir, 2010) (FFUC, 2015).

2 - Outras interações descritas na bibliografia

Neste tópico serão descritas de forma resumida outras interações já descritas e encontradas na revisão bibliográfica efetuada para este trabalho. Embora não tenham um efeito marcado sobre a hipertensão e dislipidemia, mas dado o seu uso frequente será apresentado um resumo destas interações.

Planta	Parte usada	Fármaco	Interação	Referências
Alfazema (<i>Lavandula angustifolia</i>)	Flor e partes aéreas floridas	Psicofármacos (na generalidade)	Potencia a ação	(Pizarro e Campos, 2014)
Camomila (<i>Matricaria recutita</i>)	Partes florais	Ác. acetilsalicílico, Ibuprofeno Haloperidol Clozapina Propranolol Ciclosporina Varfarina Amitriptilina Benzodiazepinas Metoclopramida Fenobarbital Contracetivos orais Antianémicos	Potencia a ação destes fármacos Diminui a ação Diminui a ação pela diminuição da absorção do ferro	(FFUC, 2015) (Pizarro e Campos, 2014)
Cidreira (<i>Melissa officinalis</i>)	Folhas e óleo essencial	Psicofármacos (na generalidade) Pentobarbital Carbimazol Levotiroxina Inibidores seletivos da recaptção da serotonina	Potencia a ação destes fármacos	(FFUC, 2015) (Pizarro e Campos, 2014)
Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>)	Rizomas e raízes	Benzodiazepinas (não suportado por evidências clínicas)	Potencia a ação	(FFUC, 2015) (Pizarro e Campos, 2014) (Dias e Salgueiro, 2009)
Equinácia (<i>Echinacea purpurea</i>)		Tolbutamida Cafeína Midazolam Metotrexato Cetocanazol Amiodarona Anabolizantes	Potencia a ação Diminui ação Se administrada com estes fármacos aumenta hepatotoxicidade	(Dias e Salgueiro, 2009) (Nicoletti <i>et al.</i> , 2007) (Skalli, Zaid e Soulaymani, 2007)

Passiflora (<i>Passiflora incarnata</i>)	Partes aéreas	Benzodiazepinas	Potencia a ação	(FFUC, 2015) (Pizarro e Campos, 2014)
Pau de arco (<i>Tabebuia avellanedae</i>)	Lenho	Varfarina Ciclofosfamida	Potencia ação	(FFUC, 2015) (Pizarro e Campos, 2014)
Salvia (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	Raiz	Varfarina	Potencia ação	(FFUC, 2015) (Pizarro e Campos, 2014) (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012)
Sene (<i>Cassia augustifolia</i>)	Folhas	Laxantes estimulantes (com antraquinonas) Digoxina Adrenocorticoides Esteróis	Efeito aditivo Diminui a absorção	(FFUC, 2015) (Pizarro e Campos, 2014) (Nicoletti <i>et al.</i> , 2007)
Soja (<i>Glycine max</i>)	Sementes	Acido acetilsalicílico Contracetivos	Aumento de hemorragias Efeito estrogénio like	(Batista <i>et al.</i> , 2015) (Fasinu, Bouic e Rosenkranz, 2012)
Saw palmeto (<i>Serenoa repens</i>)		Clopidogrel Varfarina AINE s Tratamentos hormonais Imunomoduladores	Aumento de hemorragias Estimula a atividade dos recetores de estrogénios Estimula a fagocitose pelos macrófagos e síntese das células NK	(Batista <i>et al.</i> , 2015) (Nicoletti <i>et al.</i> , 2007) (Posadzki, Watson e Ernst, 2012)
Erva-doce (<i>Pimpinella anisum</i>)	Fruto	Ansiolíticos e sedativos	Prolonga a ação sedativa	(Pizarro e Campos, 2014)

Tabela 2 - Resumo de outras interações com as plantas.

Parte III – Trabalho prático – Inquérito aos doentes

I - Objetivos

I.1 - Objetivos gerais

O Objetivo geral deste estudo foi caraterizar o padrão real de consumo de produtos à base de plantas e avaliar o conhecimento relativamente aos riscos do seu uso, pelos utentes da farmácia Macieira de Sarnes.

I.2 - Objetivos específicos

- Caraterização do padrão real de consumo dos produtos à base plantas, nomeadamente o tipo (infusões, medicamentos à base de plantas ou outros) e a frequência do seu uso.
- Aferição dos locais e forma de aquisição destes produtos.
- Caraterização das principais plantas usadas.
- Avaliação do conhecimento dos utentes sobre o risco do uso dos produtos à base de plantas em concomitância com a medicação habitual.

2 - Material e métodos

Foi realizado um estudo através da aplicação de um inquérito (Anexo 2). Este estudo decorreu na Farmácia Macieira de Sarnes, entre 01/01/16 e 31/01/2016. A população alvo do estudo inclui utentes da Farmácia Macieira de Sarnes com idade igual ou superior a 18 anos. Os critérios de exclusão foram idade inferior a 18 anos e indivíduos com desordens cognitivas e/ou dificuldade de comunicação. Os utentes que se enquadravam nos critérios atrás mencionados foram convidados a participar no estudo. Os que aceitaram participar assinaram a declaração de consentimento informado (Anexo 1) e preenchiaram o inquérito. Os inquéritos foram preenchidos pelo próprio utente, mas se solicitassem ajuda para preenchimento de informação sobre medicação crónica, foi consultado no sistema informático *Sifarma 2000*® o histórico do utente. A amostra populacional foi de 112 (n=112). A análise estatística foi efetuada usando os gráficos representados pelo *software* Microsoft Office Excel 2010.

3 - Resultados

3.1 - Caracterização sociodemográfica da amostra populacional

Foram inquiridos 112 utentes (n=112), 43 homens e 69 mulheres, verificando-se assim que 62 % da amostra populacional é do sexo feminino e 38% é do sexo masculino (figura 3).

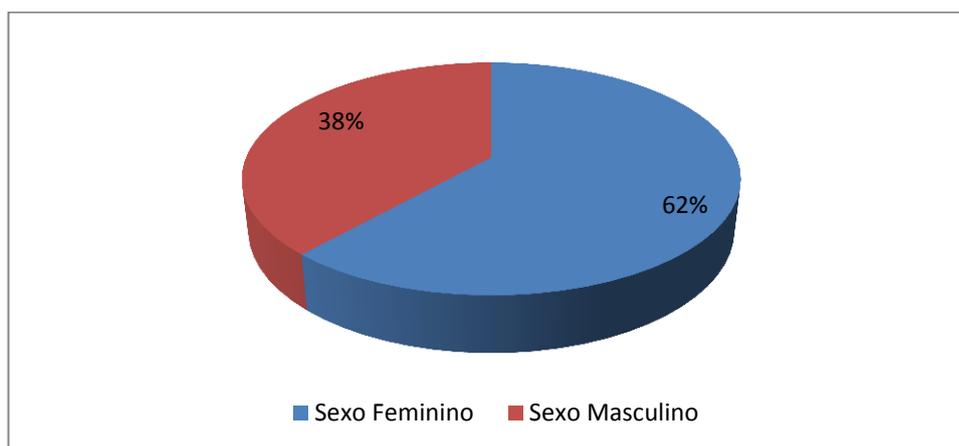


Figura 3 - Distribuição da amostra populacional relativamente ao sexo.

A distribuição de idades da amostra populacional encontra-se representada na figura 4, verificando-se que o grupo mais prevalente é a faixa etária 60-69 seguido da faixa 40-49 e 59-59.

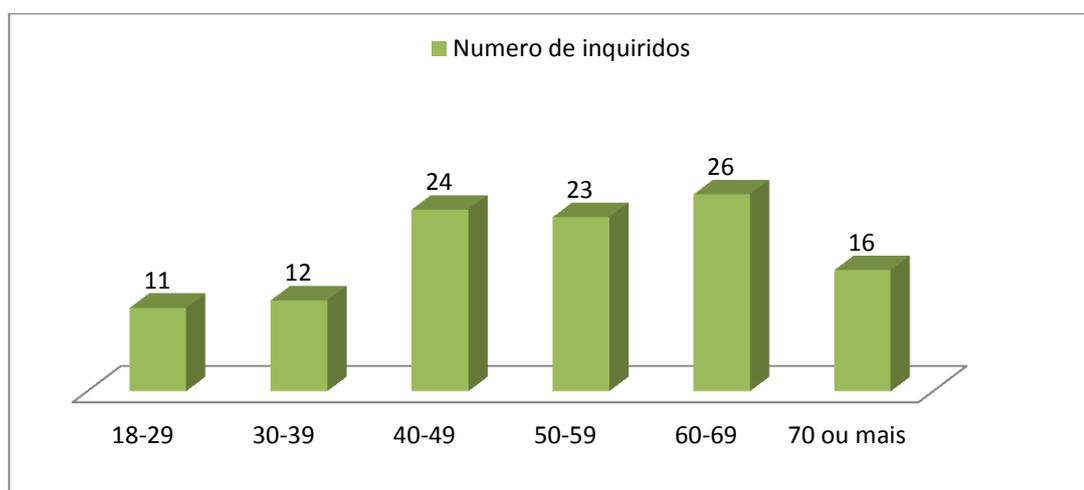


Figura 4 - Distribuição de idades na amostra populacional.

3.2 - Análise estatística dos resultados

Relativamente ao padrão de consumo foram inquiridos sobre a frequência do consumo dos produtos à base de plantas, independentemente do seu tipo, verificando-se que 29% (n=32) dos inquiridos não consome qualquer produto à base de plantas, 55 % (n=62) consome esporadicamente e 16 % (n=18) consome diariamente.

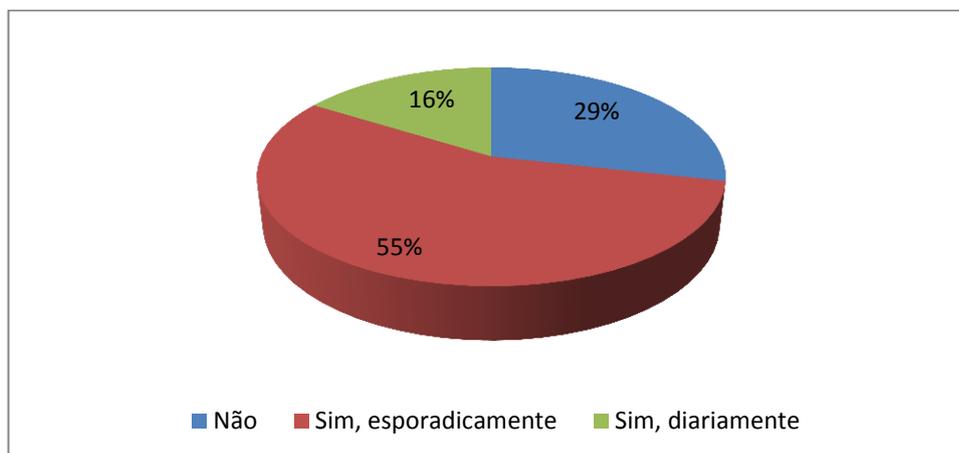


Figura 5 - Frequência de consumo dos produtos à base de plantas.

Relativamente ao tipo de produtos consumidos, 68% (n=73) dos inquiridos consomem infusões, 22% (n=11) medicamentos à base de plantas e 10% (n=23) suplementos alimentares.

De notar que nesta questão os inquiridos podiam seleccionar mais de uma opção.

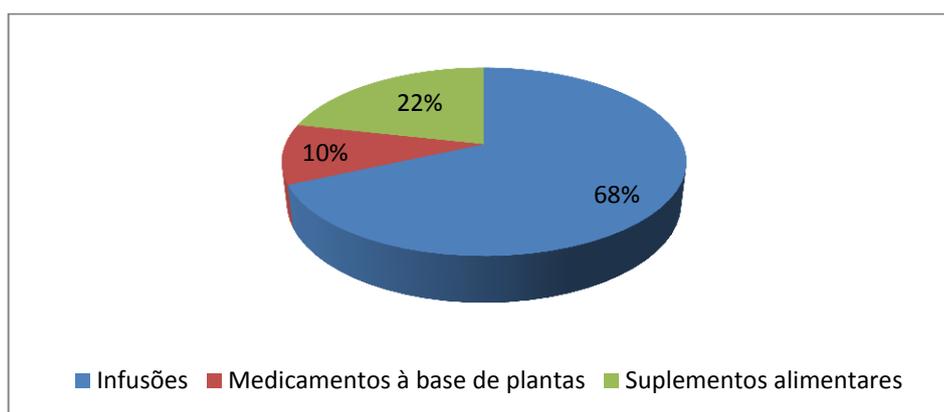


Figura 6 - Distribuição da amostra populacional relativamente ao tipo de produtos consumidos.

Quanto aos locais de aquisição dos produtos, obtivemos a seguintes resultados, 38% (n=44) dos inquiridos adquire nos hipermercados, 28% (n=32) por cultivo próprio, 24% (n=28) nas farmácias, 9% (=11) nas ervanárias ou parafarmácias e 1% (n=1) na internet.

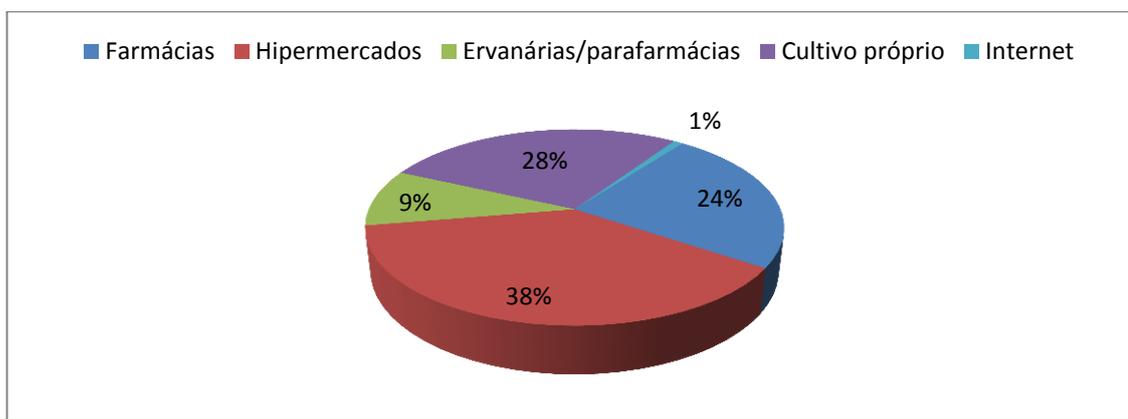


Figura 7 - Locais de aquisição dos produtos.

Quanto às plantas usadas pelos utentes obtivemos o resultado expresso na tabela nº 3.

Planta	Nº de inquiridos
Cidreira	33 (31.73%)
Camomila	17 (16.35%)
Chá verde	7 (6.73%)
Limonete	7 (6.73%)
Limão	6 (5.77%)
Tília	5 (4.81%)
Hipericão	3 (2.88%)
Chá preto	3 (2.88%)
Ginko Biloba	2 (1.92%)
Gengibre	2 (1.92%)
Urtiga-branca	2 (1.92%)
Oliveira	2 (1.92%)
Hortelã	2 (1.92%)
Frutos vermelhos	2 (1.92%)
Valeriana	1 (0.96%)
Boldo	1 (0.96%)
Erva-doce	1 (0.96%)
Sementes de chia	1 (0.96%)
Barbas de milho	1 (0.96%)
Ginseng	1 (0.96%)
Eucalipto	1 (0.96%)
Dente de leão	1 (0.96%)
Linhaça	1 (0.96%)
Alcachofra	1 (0.96%)
Cascara sagrada	1 (0.96%)

Tabela 3 - Plantas referidas pelos inquiridos.

Relativamente à opinião dos inquiridos sobre a segurança dos produtos à base de plantas, 47% dos inquiridos (n=56) acham que estes produtos devem ser consumidos com moderação, 24% (n=28) pensam que são totalmente seguros porque são à base de plantas, 23% (n=27) pensam que podem usar com segurança com a medicação habitual e apenas 6% (n=7) sabe que pode interferir com a medicação habitual.

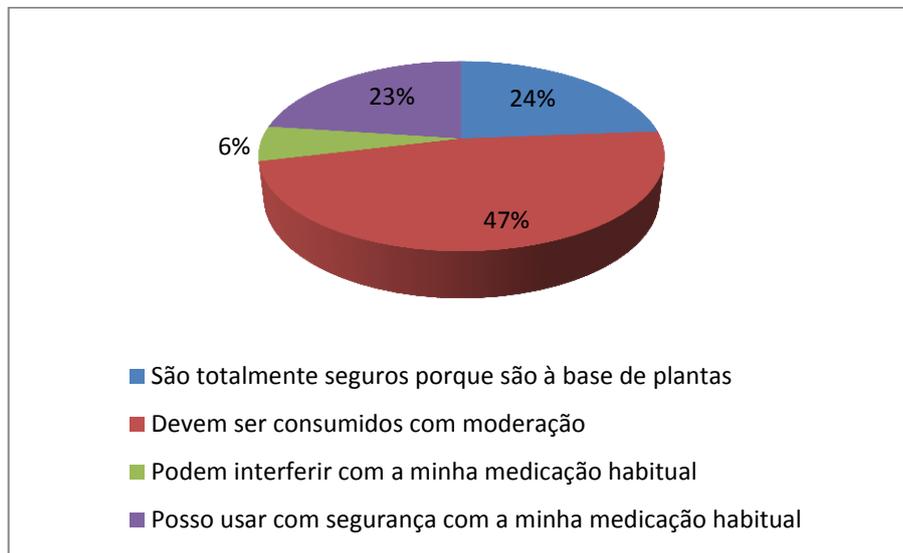


Figura 8 - Opinião dos inquiridos relativamente à segurança dos produtos à base plantas.

Relativamente ao consumo diário de medicamentos, 60% (n=67) dos utentes consomem diariamente medicamentos e 40% (n=45) não consomem diariamente.

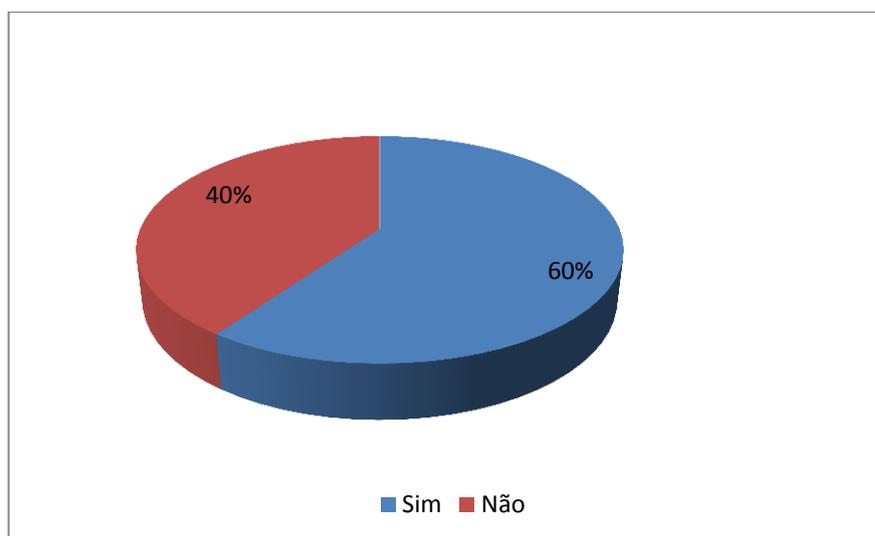


Figura 9 - Percentagem de utentes que consome medicamentos diariamente versus utentes que não consomem.

Deste 60% dos inquiridos que consomem diariamente medicamentos avaliamos o padrão de consumo dos produtos à base de plantas, 48% (n=32) consomem esporadicamente, 34% (n=23) não consomem e 18% (n=12) consomem diariamente.



Figura 10 - Padrão de consumo de produtos à base de plantas pelos utentes que consomem diariamente medicamentos.

4 - Discussão

De acordo com os censos 2011, a população a residir em Portugal consiste em 10562178, sendo 48% do sexo masculino e 52% do sexo feminino (*Censos 2011*, 2016).

Perante estes números pode-se constatar que a população amostral deste estudo não é representativa da população total, dado que a população amostral é 62% do sexo feminino e 38% do sexo masculino.

A população residente em Macieira de Sarnes é de 1925 (*Censos 2011*, 2016) (Social, 2012), assim a população inquirida representa 6% da população residente.

Relativamente à idade verificou-se que a faixa etária mais representativa é a de 60-69, seguida da faixa 40-49 e 50-59, indicando assim que a maioria da população amostral é idosa. De notar que na faixa 70 anos ou mais, muitos utentes foram excluídos dada a dificuldade de escrita ou expressão.

Pela avaliação do padrão de consumo foi possível aferir que 55% dos inquiridos consomem esporadicamente produtos à base de plantas e 16% consomem diariamente quer consumam concomitantemente medicamentos ou não. Os produtos mais consumidos são as infusões

(68%), Seguidas dos medicamentos à base de plantas (comprimidos, ampolas ou outros) (22%).

O uso das plantas medicinais que outrora eram usados na doença hoje em dia fazem parte dos hábitos alimentares, pelas infusões, alimentos enriquecidos com extratos de plantas, etc. O local privilegiado para a aquisição foi o hipermercado (38%) dado que os produtos mais consumidos são as infusões, seguidos pelo cultivo próprio (28%) com todos os riscos inerentes à variabilidade de composição e farmácias (24%).

Este nº de inquiridos que usam produtos de cultivo próprio (28%) é um valor preocupante, dado que este tipo de práticas acarreta riscos imprevisíveis dado a variabilidade das características do cultivo, colheita e etc.

As plantas mais indicadas pelos inquiridos foram a cidreira, camomila, chá verde, limonete, limão, tília, hipericão e chá preto. Destas plantas à que salientar as interações descritas para a cidreira, camomila, hipericão, chá verde e preto.

O uso da cidreira é desaconselhado em concomitância com os psicofármacos (na generalidade), a levotiroxina e carbimazol, pois pode potenciar a ação destes fármacos. Relativamente à camomila pode potenciar a ação da ciclosporina, psicofármacos e AINEs e diminuir o efeito dos anticoncepcionais orais. Deve ainda ser usada com precaução nos doentes hipocoagulados e anémicos. O chá verde e preto deve ser consumido com moderação com anti-hipertensores, anticoagulantes, bortezomibe, anfetaminas, adenosina e depressores do SNC. De notar ainda que o uso prolongado da planta do chá possui efeitos hepatotóxicos na população caucasiana, reforçado ainda se usado em conjunto com a cavalinha (*Equisetum arvense*). Evidências científicas demonstraram que o hipericão induz a CYP3A4, uma das isoenzimas mais importante do CYP 450, que está envolvida no metabolismo de vários fármacos é ainda responsável pela indução do recetor X dos preganos (PXR – recetor de xenobióticos) e da glicoproteína-P. Deve evitar-se o seu uso prolongado e em doentes polimedicados (FFUC, 2015) (Pizarro e Campos, 2014).

Todos os utentes que referiram o uso do limonete afirmaram que o mesmo era de cultivo próprio.

Foi interessante aferir que embora 47% dos inquiridos pensam que os produtos à base de plantas devem ser consumidos com moderação mas somente 6% sabe que pode interferir com a sua medicação. Este aspeto é muito interessante pois reforça a importância que o farmacêutico pode ter na educação /informação dos seus utentes sobre este risco no uso concomitante dos dois tipos de terapêutica.

Da totalidade dos inquiridos, 60% consomem medicamentos diariamente e 18% destes inquiridos que fazem medicação crónica toma produtos à base de plantas também

diariamente. Havendo assim neste consumo riscos inerentes à interação entre as duas terapêuticas e acresce ainda o fato de o consumo dos produtos à base de plantas não ser comunicado ao médico prescritor ou ao farmacêutico.

5 - Exemplo de uma interação detetada durante este estudo

Utente do sexo feminino com 52 anos medicada com irbesartan+hidroclorotiazida 300/12,5mg (id), sinvastatina 20mg (id) e ácido alendrónico/ colecalciferol 70mg/5600UI (semanal). Normotensa e com valores de colesterol controlados desde algum tempo.

Utente adquire embalagem de Infusão Manasul® por conselho de familiar para resolver problemas de obstipação. Fez toma diária durante duas semanas dado que a informação dada pelo familiar foi para tomar todos os dias pois era um produto natural. Sentiu-se indisposta e veio medir a tensão arterial durante 3 dias, obtendo valores médios 156/98mmHg. Foi aconselhada a parar a infusão e controlar a tensão. Obtendo valores normais após uma semana de interrupção.

Composição infusão Manasul®

Cada saqueta:

Cassia angustifolia 1,20g

Mentha piperita 0,075g

Melissa officinalis 0,075g

Glycyrrhiza glabra 0.075g

Pimpinella anisum 0.075g

A *Glycyrrhiza glabra* pela sua propriedade “aldosterona like”, pode provocar hipertensão e edema e este terá sido a possível causa desta interação, também o Sene aumenta a frequência dos movimentos peristálticos, podendo diminuir a absorção de alguns fármacos.

6 - Limitações do estudo

O inquérito aplicado não discriminou a habilitação do 6º ano de escolaridade, no entanto somente dois inquiridos se enquadravam neste nível de escolaridade. Na questão sobre o

tipo de produtos consumidos, deveria ser mais específica para solicitar a discriminação das plantas usadas.

Os inquéritos foram preenchidos pelos próprios utentes, sendo a maior limitação a falta de tempo para acompanhar o preenchimento dos inquéritos, o que levou a que alguns inquéritos não estivessem tão completos quanto o desejado.

7 - Conclusão

“ O inquérito é tanto um ponto de chegada de uma reflexão como o ponto de partida para análises ulteriores”(Albarelo, 1997).

A realização deste inquérito permitiu avaliar o padrão de consumo dos produtos à base de plantas pelos utentes da farmácia e os seus conhecimentos relativamente aos riscos inerentes ao seu uso e levantou novas questões sobre o papel do farmacêutico na gestão destes riscos. Quer nomeadamente na gestão das compras de determinados produtos assim como nos procedimentos a adotar no atendimento/aconselhamento ao utente. É importante a elaboração de procedimentos técnicos a implementar de forma a minimizar o risco do uso concomitante das duas terapêuticas. Permitiu ainda verificar o quão urgente é a alteração da legislação que regulamenta os suplementos alimentares.

Muitas interações entre plantas e medicamentos são desvalorizadas ou desconhecidas, pelo fato de os utentes não comunicarem o seu uso aos profissionais de saúde que os acompanham. Este tipo de interação ou reação são muito variáveis dada a variabilidade de preparações usadas, a presença de adulterantes ou contaminantes, as partes usadas, etc.

Estas variáveis tornam difícil a padronização destas interações assim como a transposição de dados.

Numa altura em que se discute a criação de novos serviços farmacêuticos, como a revisão da terapêutica e o acompanhamento de doentes crónicos, os dados obtidos neste estudo demonstram que o farmacêutico pode desempenhar um papel importantíssimo na deteção destas interações no acompanhamento farmacoterapêutico ou na revisão terapêutica. O farmacêutico de oficina pode ter um papel primordial quer na monitorização do processo de uso do medicamento quer na monitorização dos resultados.

Pode assim assumir um papel essencial na educação/informação destes factos, através de informação cabalmente estabelecida em estudos clínicos bem desenhados, relato de casos que atinjam o grau de possível e provável ou casos em que a evidência *in vivo* sugira uma

forte interação. Não tomando uma atitude alarmista mas sim de informação baseado em dados concretos.

Este tipo de postura do farmacêutico da farmácia de oficina pode ser uma mais-valia relativamente ao serviço prestado pela farmácia destacando-se de outros locais de venda.

Bibliografia

ALBARELLO, L. - **Práticas e métodos de investigação em ciências Sociais**. Lisboa : Gradiva, 1997. ISBN 978-972-662-554-4.

AUDI, Elisabeth; PUSSI, Flávia - Isoenzimas do CYP450 e biotransformação de drogas. **Acta Scientiarum**. 22:2 (2000) 599–604.

BATISTA, C. *et al.* - Potential herb-drug interactions found in a community pharmacy patients. **Biomedical and biopharmaceutical research**. 12:1 (2015) 33–47.

BUXTON, Iain; BENET, Leslie - Pharmacokinetics: the dynamics of drugs, absorption, distribution, metabolism and elimination. Em BRUNTON, LAURENCE (Ed.) - **The Pharmacological basis of therapeutics -Goodman & Gilman' s**. 12^a. ed. [S.l.] : Macgraw-hill, 2010. ISBN 9780071769396. p. 17–39.

CAMPOS, Maria Da Graça - Fitoterapia nos sintomas e doenças associadas à pós-menopausa. **Mundo Farmacêutico**. Julho-Agos. (2011) 32–33.

CAMPOS, Maria Da Graça - Flavonóides. Em CUNHA, ANTÓNIO (Ed.) - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4^a. ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 238–293.

CAMPOS, Maria Da Graça; COSTA, Maria Luísa - Interações planta-medicamento. **Riscos e Alimentos - ASAE**. 3.(2012) 23–26.

CAMPOS, Maria Da Graça; COSTA, Maria Luísa; FALCÃO, Amílcar - Intervenção farmacêutica na determinação de interações planta-medicamento. **Revista Ordem dos farmacêuticos-Boletim do CIM**. 103. (2012) 5–8.

CATAPANO, Alberico L. *et al.* - ESC / EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European. (2012) 1769–1818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158.

Censos 2011 - [Em linha], atual. 2016. [Consult. 12 jan. 2016]. Disponível em

WWW:<URL:https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRvyjIHwVHdCRflevfw59QuijbqFCgaxZTNFIlhvDDdhA-D_KJmbQ>.

COSTA, Catarina *et al.* - Interacções entre alimentos e medicamentos no idoso. Em RAMOS, FERNANDO *et al.* (Eds.) - **Medicamentos, Alimentos e Plantas: As Interacções esquecidas**. Lisboa : Hollyfar, 2014. ISBN 978-989-96318-6-1. p. 120–154.

CUNHA, António; CAVALEIRO, Carlos; SALGUEIRO, Lígia - Fármacos aromáticos. Em CUNHA, ANTÓNIO (Ed.) - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4ª. ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 345–405.

CUNHA, António; ROQUE, Odete (2014b) - Interesse da indústria farmacêutica pelas matérias-primas vegetais. Em CUNHA, ANTÓNIO (Ed.) - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4ª. ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 58–63.

CUNHA, António; ROQUE, Odete (2014a)- A farmacognosia nos estudos farmacêuticos. Em CUNHA, ANTÓNIO (Ed.) - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4ª. ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 4–15.

CUNHA, António; ROQUE, Odete ((2014c) - Produção de fármacos vegetais com vista à obtenção de medicamentos à base de plantas. Em CUNHA, ANTÓNIO (Ed.) - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4ª. ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 90–107.

CUNHA, António; ROQUE, Odete (2014e) - Diterpenos. Em CUNHA, ANTÓNIO (Ed.) - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4ª. ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 418–423.

CUNHA, António; ROQUE, Odete (2014d) - Esteróis e triterpenos: Ácidos biliares, precursores das vitaminas D e fitosteróis, cardioprotectores, hormonas esteróides, matérias-primas de núcleo esteróide usadas em sínteses parciais e saponósidos. Em CUNHA, ANTÓNIO (Ed.) - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4ª. ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 438–486.

CUNHA, António; ROQUE, Odete (2014f) - Compostos quinónicos: antraquinonas e naftoquinonas. Em CUNHA (Ed.) - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4^a. ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 322–339.

CUNHA, António; ROQUE, Odete (2014g)- Ácidos fenólicos, fenóis e seus derivados. Em CUNHA, ANTÓNIO (Ed.) - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4^a. ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 218–224.

CUNHA, António; ROQUE, Odete; SILVA, Alda - **Plantas e produtos vegetais em fitoterapia**. 4^a. ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2012. ISBN 978-972-31-1435-5.

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Diário da República: I série, n.º 167 (6297–6383).

DIAS, Marta Geraldês; SALGUEIRO, Lígia - Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos. **Revista de Fitoterapia**. 9:1 (2009) 5–22.

Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. [Em linha]. Jornal Oficial das Comunidades Europeias (67–121). Disponível em WWW:<URL:<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex:32001L0083>>.

Directiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. [Em linha]. Jornal oficial da União Europeia (85–90). Disponível em WWW:<URL:<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32004L0024>>.

EUROPEAN HEART NETWORK AND EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY - **European Cardiovascular Disease Statistics**. Oxford : [s.n.]. ISBN 9782953789812.

European medicines agency - [Em linha], atual. 2015. [Consult. 10 dez. 2015]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000264.jsp>.

FALÉ, Pedro *et al.* - Studies on the molecular mechanism of cholesterol reduction by *Fraxinus angustifolia*, *Peumus boldus*, *Cynara cardunculus* and *Pterospartum tridentatum*. **Journal of Medicinal plants research**. 8:1 (2014) 9–17.

FASINU, Pius S.; BOUIC, Patrick J.; ROSENKRANZ, Bernd - An overview of the evidence and mechanisms of herb – drug interactions. **Frontiers in Pharmacology**. 3.(2012) 1–19. doi: 10.3389/fphar.2012.00069.

FFUC - **OIPM - Observatório interação planta medicamento** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 17 dez. 2015]. Disponível em WWW:<URL:http://www.oipm.uc.pt/home/>.

FOWLER, Michael W. - Plants , medicines and man. **Journal of the Science of Food and agriculture**. 86:(2006) 1797–1804.

FREQUEST, J. L. - História: la tradicion occidental en el uso de les plantes medicinales. Em VALACLOCHA, V. B.; FOLCARE, C. S. (Eds.) - **Fitoterapia Vedemécum de Prescripcion**. 4^a. ed. Barcelona : Masson, 2003. p. 57–77.

GONZALEZ, Frank; COUGHTRIE, Michael; TUKEY, Robert - Drug metabolism. Em **The Pharmacological basis of therapeutics -Goodman & Gilman’ s**. 12^a. ed. [S.l.] : Macgraw-hill, 2010. ISBN 9780071769396. p. 123–168.

GURLEY, Bill J. *et al.* - Clinical Assessment of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: st. john’s wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. **NIH public accecc**. 22:6 (2007) 525–539.

Infarmed - [Em linha], atual. 2015. [Consult. 10 dez. 2015]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO>.

IZZO, Angelo; ERNEST, Edzard - Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. An update systematic review. **Drugs**. (2009) 1777–1798.

MARQUES, Ana Luisa; COSTA, Luisa; RAMOS, Fernando - Interações entre Suplementos Alimentares e Medicamentos. Em RAMOS, FERNANDO *et al.* (Eds.) - **Medicamentos, Alimentos e Plantas: As Interações esquecidas**. Lisboa : Hollyfar, 2014. ISBN 978-989-96318-6-1. p. 155–178.

MARTINS, Ana Paula - Suplementos alimentares adulterados com medicamentos. Um

problema de Saúde pública. **Riscos e Alimentos**. nº3:ASAE (2012) 19–22.

MOSCA, C. *et al.* - Efeito da adesão à terapêutica no estado de saúde do idoso. **Acta Farmacêutica Portuguesa**. 1:2 (2012) 43–57.

NICOLETTI, Maria Aparecida *et al.* - Principais Interações no uso de Medicamentos Fitoterápicos. **Infarma**. 19:1 (2007) 32–40.

NIZ, Gisela - Enquadramento legal e controlo. **Riscos e Alimentos- ASAE**. 3:(2012) 6–7.

OIPM *et al.* - **Produtos-fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos**

PIZARRO, Ângela; CAMPOS, Maria Da Graça - Interações entre plantas medicinais e Medicamentos. Em RAMOS, FERNANDO *et al.* (Eds.) - **Medicamentos, Alimentos e Plantas: As Interações esquecidas**. Lisboa : Hollyfar, 2014. ISBN 978-989-96318-6-1. p. 180–216.

POSADZKI, Paul; WATSON, Leala; ERNST, Edzard - Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. **British journal of clinical pharmacology**. . ISSN 1365-2125. 75:3 (2012) 603–618. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x.

ROUHI-BOROUJENI, Hojjat *et al.* - Herbs with anti-lipid effects and their interactions with statins as a chemical anti- hyperlipidemia group drugs: A systematic review. **ARYA atherosclerosis**. . ISSN 1735-3955. 11:4 (2015) 244–51.

SANTOS, Lúcia; CASTILHO, Maria Da Conceição; RAMOS, Fernando - Aspectos gerais da cinética de alimentos e de medicamentos. Em RAMOS, FERNANDO *et al.* (Eds.) - **Medicamentos, Alimentos e Plantas: As Interações esquecidas**. Lisboa : Hollyfar, 2014. ISBN 978-989-96318-6-1. p. 12–43.

SILVEIRA, Patricia; BANDEIRA, Mary Anne; ARRAIS, Paulo Sérgio - Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 18 (4).(2008) 618–626.

SKALLI, Souad; ZAID, Abdelhami; SOULAYMANI, Rachida - Drug Interactions with herbal

medicines. **Ther Drug Monit.** 29:6 (2007) 1–8.

SOCIAL, Rede - **OBSERVATÓRIO DA REDE SOCIAL - Oliveira de Azeméis**

TACHJIAN, Ara; MARIA, Viqar; JAHANGIR, Arshad - Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases. **JAC.** . ISSN 0735-1097. 55:6 (2010) 515–525. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.074.

VALENTÃO, Patricia; ANDRADE, Paula; SEABRA, Rosa - Análise macroscópica e microscópica em farmacognosia. Em CUNHA, ANTÓNIO (Ed.) - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4ª. ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1142-2. p. 18–55.

WHO - **Guidelines for and DDD assignment**. ISBN 9788280825254.

Anexos

Declaração de consentimento informado

Com este questionário pretende-se recolher informações acerca do uso e conhecimento sobre os medicamentos à base de plantas e os seus efeitos na medicação crónica. Este instrumento metodológico enquadra-se numa investigação a desenvolver por Anabela da Silva Almeida no âmbito da dissertação do *upgrade* ao Mestrado em Ciências farmacêuticas, com o tema “O papel do farmacêutico na deteção/informação das interações no uso de plantas e medicamentos”, a apresentar à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Todas as informações recolhidas são estritamente confidenciais e os dados de identificação solicitados servem apenas para efeito de enquadramento estatístico e só podem ser usados no âmbito desta dissertação ou outros trabalhos relacionados e a produzir pela autora. Podemos assegurar que este estudo não terá qualquer finalidade comercial.

Declaro ter sido devidamente informado(a), ter compreendido a razão para esta solicitação e aceito participar voluntariamente na cedência dos meus dados.

Data:

Assinatura: _____

Dados de identificação

Género: Masculino Feminino

Idade:

18-29 30-39 40-49 50-59 60-69 70 ou mais

Habilitações Literárias:

Instrução primária 9º Ano Ensino secundário Ensino superior

Questionário**Toma produtos/ medicamentos à base de plantas?**

- Sim, diariamente
- Sim, esporadicamente
- Não

Que tipo de produtos utiliza?

- Infusões (vulgarmente designados chás)
- Medicamentos à base de plantas
- Suplementos alimentares (vitaminas)

Para que situações os utiliza?

Onde os adquire?

- Farmácias
- Parafarmácias/ervanárias
- Hipermercados
- Internet
- Cultivo próprio

O que pensa da segurança destes produtos?

- São totalmente seguros porque são à base de plantas
- Devem ser consumidos com moderação
- Podem interferir com a minha medicação habitual
- Posso usar com segurança com a minha medicação habitual

Toma medicamentos diariamente?

Sim

Não

Se sim, quais e para que patologias?

Muito obrigada pela sua colaboração!