



Tatiana Paulo Silva

PLANTAS MEDICINAIS E O PROFISSIONAL DE SAÚDE: INTERAÇÕES EM ONCOLOGIA

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria da Graça Campos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Tatiana Paulo Silva

PLANTAS MEDICINAIS E O PROFISSIONAL DE SAÚDE: INTERAÇÕES EM ONCOLOGIA

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria da Graça Campos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2015

Monografia elaborada sob a orientação da
Professora Doutora Maria da Graça Campos, no
âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

A Tutora,

(Professora Doutora Maria da Graça Campos)

A Aluna,

(Tatiana Paulo Silva)

Eu, Tatiana Paulo Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2010127135, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 7 de Setembro de 2015

Assinatura

É com sincera gratidão que deixo aqui um especial agradecimento:

*À Professora Doutora Maria da Graça Campos,
que tanto contribui para a minha formação académica. Um sincero Obrigado por todos os desafios
e oportunidades, pela total disponibilidade e pela amizade que sempre demonstrou;*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus Professores,
por todos os conhecimentos transmitidos e partilhados;*

*À minha família,
pois sem eles não teria concretizado este sonho. Um Obrigado por todo o esforço, dedicação e
apoio e pela presença em todos os momentos importantes da minha vida;*

*Aos meus amigos,
por me acompanharem ao longo destes 5 anos e me proporcionarem momentos inesquecíveis;*

*A Coimbra,
cidade que estará sempre no coração. O meu sincero Obrigado por tudo!*

ÍNDICE

RESUMO	2
ABSTRACT	2
LISTA DE ABREVIATURAS	3
I. INTRODUÇÃO	4
II. O DOENTE ONCOLÓGICO O CONSUMO DE PLANTAS MEDICINAIS	4
III. TIPOS DE INTERAÇÕES PLANTA-MEDICAMENTO	5
IV. ATUAL RELAÇÃO MÉDICO-DOENTE NO ÂMBITO DAS PLANTAS MEDICINAIS	7
V. PROJETO DESENVOLVIDO NO CHGUV	8
VI. OUTRAS INTERAÇÕES PLANTA-MEDICAMENTO	15
VII. CONCLUSÃO	24
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
ANEXOS	29

RESUMO

Uma vez que a doença oncológica é frequentemente tratada com terapia combinada, efeitos farmacológicos inesperados podem ocorrer devido a interações medicamento-medicamento e medicamento-planta, comprometendo a eficácia e a segurança da terapêutica.

O presente trabalho pretende sensibilizar os profissionais de saúde para a importância do reconhecimento de possíveis interações planta-medicamento, tendo por base uma revisão da literatura e um estudo desenvolvido no Serviço de Oncologia do *Consortio Hospital General Universitario de Valencia* (CHGUV). Verificou-se que os doentes do CHGUV utilizam com frequência uma grande variedade de plantas medicinais, sendo possível detetar prováveis interações com o chá verde (*Camellia sinensis*), a camomila (*Matricaria recutita*), a espirulina (*Spirulina platensis*), a curcuma (*Curcuma longa*), o aloé vera (*Aloe barbadensis*) e o dente-de-leão (*Taraxacum officinale*). Os resultados obtidos nesta pesquisa permitiram observar maiores riscos de saúde para a população que se automedica com produtos naturais.

Palavras-chave: Antineoplásicos; CYP 450; Hospital; Interação planta-medicamento; Oncologia; Plantas Medicinais; Profissional de Saúde.

ABSTRACT

Because cancer is often treated with combination therapy, unexpected pharmacological effects can occur because drug-drug interactions and herb-drug interactions, undermining the effectiveness and safety of the therapy.

This work aims to sensitize health professionals to the importance of recognition of herb-drug interactions, based on a literature review and a study developed in the Oncology Service at *Consortio Hospital General Universitario de Valencia* (CHGUV). The patients of this study often use a wide variety of medicinal plants, being possible to detect potential interactions with green tea (*Camellia sinensis*), chamomile (*Matricaria recutita*), spirulina (*Spirulina platensis*), turmeric (*Curcuma longa*), aloe vera (*Aloe barbadensis*) and dandelion (*Taraxacum officinale*). The results obtained in this study allowed to note major health risks for the population using natural products as self-medication.

Key words: Antineoplastic; CYP450; Hospital; Herb-drug interactions; Oncology; Medicinal Plants; Healthcare professional.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosina trifosfato
BCRP	<i>Breast Cancer Resistant Protein</i>
CAM	Medicina Alternativa e Complementar
CHGUV	Consortio Hospital General de Valencia
CYP450	Citocromo P450
EGFR-TKI	<i>Endothelial growth factor receptor – tyrosine kinase inhibitor</i>
EUA	Estados Unidos da América
GGT	Gamaglutamiltransferase
GPT	Glutamato-piruvato-transaminase
GOT	Glutamato-oxaloacetato-transaminase
LDH	Lactatodesidrogenase
NCI	National Cancer Institute
OMS	Organização Mundial de Saúde
P-gp	Glicoproteína-P

I. INTRODUÇÃO

Os doentes com cancro são frequentemente sujeitos a terapia combinada com vários fármacos antineoplásicos. Para além do tratamento farmacológico, muitos procuram alternativas recorrendo a plantas medicinais e outros produtos fitoterápicos. A combinação dos dois pode resultar em efeitos farmacológicos indesejáveis, como a ineficácia e/ou toxicidade da terapêutica, como consequência das interações planta-medicamento que podem ocorrer.

É ao nível da metabolização que se verificam frequentemente as interações farmacológicas com significado clínico, uma vez que as plantas e outros produtos naturais podem afetar as enzimas do CYP450 (Citocromo P450) através da indução ou inibição das mesmas.

As interações farmacológicas são uma questão muito importante para quem trata os doentes. O farmacêutico está preparado para intervir nesta área e, por isso, deve procurar soluções e atuar no sentido de transmitir e pôr em prática o seu conhecimento junto de outros profissionais de saúde, assegurando desta forma a efetividade e segurança da terapêutica.

Neste trabalho serão apresentados dados sobre o consumo de plantas medicinais e outros produtos naturais que foram recolhidos durante o estágio curricular, no Serviço de Oncologia do CHGUV (*Hospital General Universitario de Valencia*), em Espanha. A partir desses dados serão avaliadas possíveis interações planta-medicamento e tiradas algumas conclusões relativas ao consumo de produtos naturais. Contudo, o principal objetivo subjacente a esta avaliação será demonstrar o papel ativo que o farmacêutico pode desempenhar na promoção da saúde destes doentes.

II. O DOENTE ONCOLÓGICO E AS PLANTAS MEDICINAIS

O cancro é uma doença que se caracteriza pela proliferação anormal de células. Existem mais de 100 tipos, sendo estes classificados de acordo com o tipo de células envolvidas. De acordo com o NCI (*National Cancer Institute*) existem 4 classificações diferentes: carcinoma, leucemia, linfoma e mieloma, e cancro do sistema nervoso central. Nos dias de hoje, o cancro é considerado uma tragédia humana e uma das doenças mais prevalentes no mundo, sendo que a mortalidade associada a esta doença tem aumentado.⁽¹⁾

O tratamento do doente oncológico caracteriza-se por uma grande variabilidade interindividual na resposta ao fármaco, isto é, um fármaco que é eficaz para um doente pode exercer um efeito subterapêutico ou tóxico num outro doente com o mesmo tipo de cancro mesmo quando administrado na mesma dose e à mesma hora. Para além de todos os fatores genéticos inerentes, o uso de CAM (Medicina Alternativa e Complementar) por doentes com cancro pode contribuir para este sério problema de saúde. ⁽²⁾

CAM, segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), define-se como um grupo de cuidados de saúde que não estão integrados no sistema de saúde convencional e que incluem plantas, suplementos alimentares, medicina tradicional chinesa, meditação, entre outros. ⁽³⁾ Nas últimas décadas, o uso de CAM tem aumentando exponencialmente, sendo utilizada por cerca de 30 a 70% dos doentes oncológicos. ⁽⁴⁾

Estima-se que cerca de 40% dos doentes com cancro utilizem plantas medicinais e suplementos e que 28% está sujeito a interações planta-medicamento. Um estudo mais recente, publicado em 2013 e realizado com doentes com cancro de ovário, estima que aproximadamente 40% dos doentes está sob risco de interações planta-medicamento. ⁽⁵⁾

Os produtos naturais são utilizados por estes doentes com o objetivo de curar a doença, melhorar o estado de saúde em geral, prevenir metástases, fortalecer o sistema imunitário, prevenir recaídas e reduzir os efeitos secundários da terapêutica, o *stress* e a ansiedade. ⁽¹⁾ Como são produtos naturais, são geralmente considerados seguros por quem os utiliza. Contudo, vários efeitos adversos têm sido reportados depois do consumo de plantas. Estes efeitos adversos podem ocorrer por diferentes mecanismos, nomeadamente o efeito tóxico direto da planta, reações alérgicas, presença de contaminantes como o arsénio ou o mercúrio, e interações planta-medicamento ou planta-planta. ⁽¹⁾

III. TIPOS DE INTERAÇÕES PLANTA-MEDICAMENTO

Cerca de um terço dos fármacos convencionais são desenvolvidos a partir de plantas (por exemplo, ácido salicílico, digitálicos e morfina), o que demonstra o grande potencial que as plantas e os seus extratos têm para ser farmacologicamente ativos. ⁽⁶⁾ Para além disso, da constituição das plantas podem fazer parte vários compostos ativos, ao contrário dos fármacos sintéticos que geralmente apenas contêm um único componente ativo. Por esta razão, há maior probabilidade de interações planta-medicamento do que de interações medicamento-medicamento. ⁽³⁾

A administração concomitante de substâncias químicas e naturais pode provocar alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. As interações farmacodinâmicas são responsáveis pela alteração da ligação dos fármacos aos recetores dos órgãos-alvo e do efeito que o medicamento exerce no corpo. Esta alteração resulta num aumento (mecanismo sinérgico) ou diminuição (mecanismo antagonista) do efeito farmacológico. ⁽¹⁾⁽³⁾

Contudo, a maioria das interações planta-medicamento são do tipo farmacocinético devido ao fato de as plantas e outros produtos naturais poderem afetar as enzimas do citocromo P450 e os transportadores de fármacos como a P-gp (glicoproteína-P) e o transportador BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). ⁽²⁾⁽⁷⁾

O citocromo P450 é uma superfamília de hemoproteínas responsável pela fase I do metabolismo de vários xenobióticos e algumas substâncias endógenas como os esteroides. ⁽²⁾ As enzimas do citocromo P450 são as que mais interferem na biotransformação dos medicamentos. O fígado é o órgão com o maior teor de enzimas desse sistema; contém cerca de 90-95% do total do organismo. Os outros órgãos onde se verifica alguma atividade destas enzimas são o intestino (1-2%) e os pulmões. As CYPs (Figura nº. 1) são as enzimas responsáveis por 60-65% da biotransformação de todos os medicamentos. Destas, 30% dizem respeito à CYP3A4, que metaboliza cerca de 60% de todos os medicamentos, enquanto que 20% são metabolizados pela família CYP2C, 10-12% pela CYP1A2 e 3-6% pela CYP2E1. ⁽⁸⁾

A glicoproteína-P (P-gp) é uma proteína de transporte transmembranar que atua como uma bomba de efluxo que consome energia (dependente do ATP – Adenosina trifosfato). A expressão da P-gp pode ocorrer em vários tecidos normais, como os intestinos, fígado, rins, pulmões, endotélio do cérebro, testículos e placenta, tendo efeitos acentuados sobre a farmacocinética e farmacodinâmica de muitos fármacos. Sendo um transportador, efluxa uma grande variedade de fármacos para fora da célula e desta forma limita a eficácia de muitos fármacos como, por exemplo, os antineoplásicos. ⁽²⁾⁽⁹⁾

Estas enzimas e transportadores estão envolvidos no metabolismo e transporte de vários fármacos e, por isso, a inibição ou indução desses processos pode alterar as concentrações plasmáticas dos fármacos. Tendo em conta a margem terapêutica estreita dos antineoplásicos, pequenas alterações na concentração plasmática podem ter graves consequências clínicas, como o aumento da toxicidade ou a redução da eficácia da terapêutica. ⁽²⁾

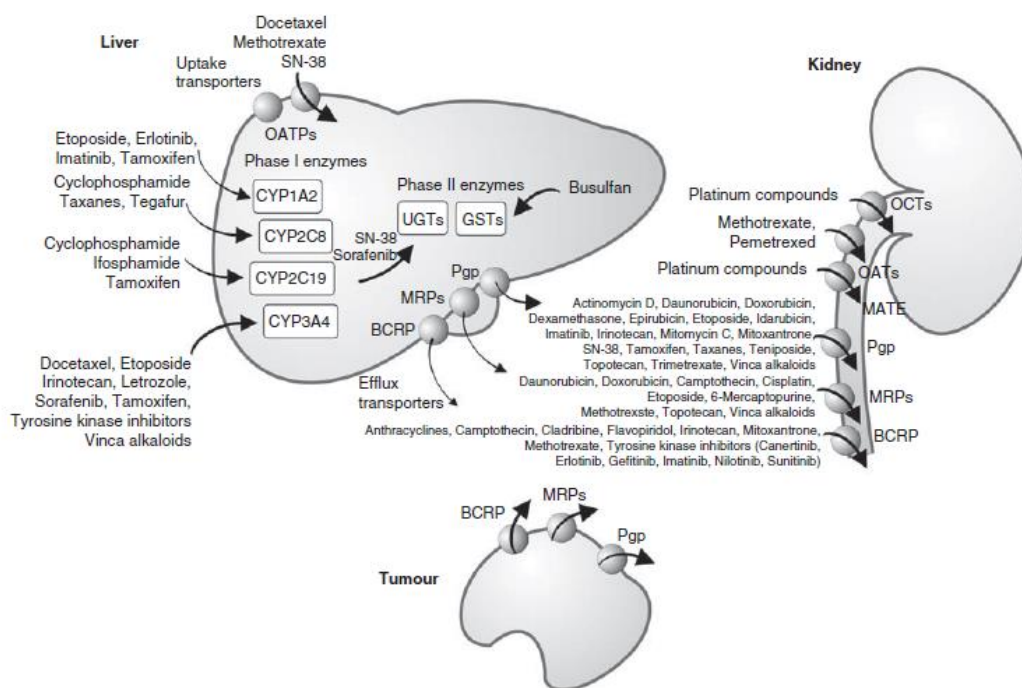


Figura n.º. I – Enzimas-chave e transportadores envolvidos na distribuição e depuração dos principais agentes antineoplásicos. ⁽⁴⁾

IV. ATUAL RELAÇÃO MÉDICO-DOENTE NO ÂMBITO DAS PLANTAS MEDICINAIS

As plantas medicinais e os produtos à base de plantas vendidos em ervanárias e outras superfícies comerciais podem ser adquiridos facilmente. Para além da fácil aquisição destes produtos, o seu uso passa na maioria das vezes despercebido pelos médicos. ⁽⁵⁾

São várias as razões mencionadas pelos doentes para não informarem o médico da toma destes produtos. Os doentes consideram que o consumo de plantas não é relevante porque estas são naturais, outros referem que o médico não os questionou acerca disso e outros temem a falta de compreensão e aprovação do médico. ⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾

Foi feito um estudo nos EUA (Estados Unidos da América) que avaliou os conhecimentos, atitudes e práticas dos oncologistas relativamente ao uso de plantas e suplementos por doentes com cancro. Este estudo revelou que, em média, cerca de 41% dos oncologistas discute o uso de plantas e suplementos com os seus doentes, sendo que apenas 26% das discussões são iniciadas pelo médico. Dois em cada três oncologistas referiu não ter conhecimentos suficientes para responder às questões colocadas pelos doentes sobre este tema, enquanto 59% referiu nunca ter tido nenhum tipo de formação nesta área. ⁽⁵⁾

Tendo em conta a grande prevalência de consumo de plantas e suplementos e o risco de interações associado, torna-se essencial promover a educação dos médicos oncologistas e outros profissionais de saúde para assim facilitar a comunicação entre o doente e o profissional de saúde no sentido de garantir a qualidade e a segurança do tratamento.

Uma vez que os produtos fitoterápicos são produtos de venda livre, médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde têm responsabilidade de informar os doentes no que diz respeito à segurança e possíveis interações com outros fármacos. ⁽⁵⁾

V. PROJETO DESENVOLVIDO NO CHGUV

No âmbito do tema desta monografia e tendo em conta a atual falta de comunicação entre o médico e o doente num tema que se considera de grande importância, foi apresentada no início do estágio curricular uma proposta de trabalho ao Serviço de Farmácia do CHGUV. Esta proposta consistia na avaliação do consumo de plantas medicinais e as potenciais interações que poderiam ocorrer usando como amostragem um determinado grupo de doentes que poderiam ser selecionados de um dos três serviços, nomeadamente Serviço de Cirurgia (pré-operatório), Serviço de Medicina Interna ou Serviço de Oncologia. Por fim e em concordância com o farmacêutico-adjunto do Serviço de Farmácia do CHGUV, optou-se por estudar os doentes do serviço de Oncologia, quer pelo grande interesse demonstrado pelo chefe de serviço que de imediato aprovou a proposta, quer pela maior facilidade em comunicar com estes doentes, que também era um dos *end-points* deste trabalho.

- **Objetivos**

Os principais objetivos deste estudo são avaliar o consumo de plantas medicinais no Serviço de Oncologia de CHGUV, identificar combinações planta-medicamento com potencial risco de interação e tentar perceber quais as razões que levam os doentes a consumir este tipo de produtos concomitantemente com a quimioterapia.

- **Método**

Entre os dias 28 de Janeiro e 23 de Fevereiro de 2015 realizou-se um breve questionário aos doentes, tendo sido entrevistados 80 doentes no total. (Consultar Anexo I)

Com base nas respostas obtidas e na história clínica de cada doente criou-se uma base de dados onde constam os seguintes dados:

- i. Data da entrevista

- ii. Número de história clínica
- iii. Sexo
- iv. Idade
- v. Estilo de vida (café, álcool e tabaco)
- vi. Situação Clínica
- vii. Bioquímica (Hemácias, Hemoglobina, Linfócitos, Neutrófilos, Glucose, Fosfatase Alcalina, GOT (glutamato-oxaloacetato-transaminase), GPT (glutamato-piruvato-transaminase), GGT (gamaglutamiltransferase), LDH (lactatodesidrogenase), Bilirrubina Total, Ureia, Creatinina, Proteína C reativa, Fibrinogénio, Proteínas, Sódio, Ferro, Cálcio)
- viii. Antecedentes pessoais (se relevante)
- ix. Medicamentos
- x. Plantas Medicinais| Produtos de Ervanária| Suplementos Alimentares| Alimentos Funcionais| Sumos de Fruta
- xi. Tempo e Frequência de Consumo
- xii. Motivo de Consumo
- xiii. Efeito
- xiv. Observações
- xv. Possíveis Interações

Toda esta informação, bem como o questionário, foram posteriormente facultados ao serviço de Enfermagem em Oncologia, para que seja dada continuidade ao estudo, pois os médicos do serviço, juntamente com o Serviço de Farmácia, pretendem uma amostra maior para posterior publicação dos dados recolhidos.

Com o apoio do farmacêutico responsável pela unidade de Ensaios Clínicos dos Serviços Farmacêuticos do CHGUV elaborou-se um esboço do tipo de estudo que poderá ser feito a partir dos dados recolhidos, cujo objetivo será avaliar o impacto do consumo de plantas medicinais em doentes com o mesmo tipo de neoplasia (Figura n.º 2). A amostra a utilizar, embora pequena, servirá para avaliar se este tipo de estudo é passível de ser realizado.

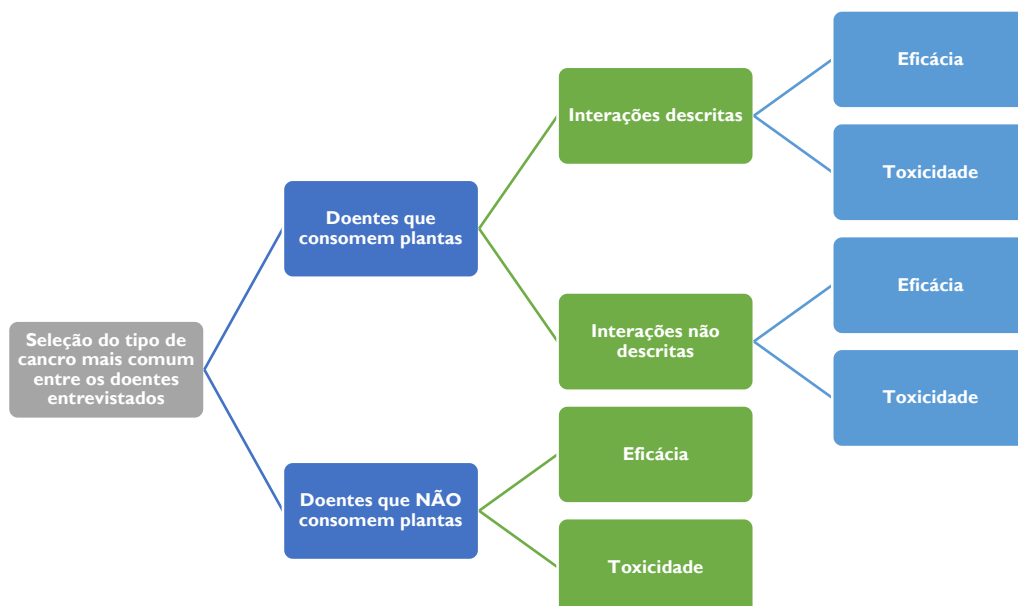


Figura n.º 2 – Esquema demonstrativo da metodologia seguida para avaliar o impacto do consumo de plantas medicinais em doentes com o mesmo tipo de neoplasia.

• Resultados

Dos 80 doentes entrevistados, a prevalência de consumo de plantas medicinais foi de 60%, sendo que em 75% destes doentes o consumo é diário. Dos 48 doentes que afirmaram consumir plantas medicinais, cerca de 77% utiliza mais do que um tipo de planta.

O efeito calmante (19 %) e a melhoria do estado de saúde (10%) são, de uma forma geral, as principais razões apontadas pelos doentes para justificar o consumo de produtos à base de plantas (Figura n.º 3).

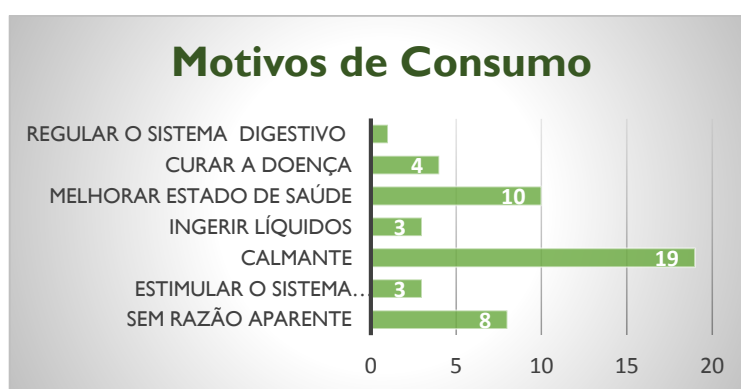


Figura n.º 3 – Motivos de consumo de produtos naturais

As plantas medicinais mais consumidas pelos doentes entrevistados são o alho (*Allium sativum*), a camomila (*Matricaria recutita*), a planta do chá (*Camellia sinensis*) e o poejo (*Mentha*

pulegium). Contudo, tendo em consideração a amostra pequena que foi trabalhada, são inúmeras as plantas medicinais consumidas pelos doentes, como é possível ver na tabela n.º I.

Tabela n.º I – Informação de todas as plantas medicinais (34) referidas pelos doentes entrevistados (n = 80).

Plantas Consumidas Pelos Doentes Entrevistados			
Alcachofra	5	Funcho	1
Alcaçuz	3	Gengibre	3
Alecrim	1	Ginseng	1
Alho	7	Graviola	1
Aloé Vera	3	Hipericão	1
Anis	1	Linho	2
Arando	3	Onagra	2
Boldo	1	Poejo	20
Camomila	26	Roiboos	1
Cavalinha	3	Salvia	2
Chá Verde	20	Sene	1
Cogumelos MTC	2	Sésamo	2
Curcuma	3	Tanchagem	1
Dente-de-Leão	1	Tília	5
Equinácea	2	Unha-de-gato	1
Espinho Branco	1	Urtiga	1
Espirulina	2	Valeriana	5
Mistura de plantas desconhecida			10

Relativamente ao tipo de neoplasia prevalente entre os 80 doentes entrevistados, verificou-se que 25% dos doentes (20 doentes) tinham cancro de mama, sendo em relação a este grupo que se tentou avaliar a viabilidade do estudo proposto. Contudo, apenas entraram no estudo 18 doentes devido à falta de análises bioquímicas de 2 doentes. (Consultar Anexo II).

As interações foram avaliadas relativamente aos medicamentos antineoplásicos utilizados na terapêutica do cancro da mama.

A tabela n.º 2 lista os fármacos antineoplásicos prescritos aos doentes e a tabela n.º 3 as plantas medicinais por eles utilizadas:

Tabela n.º 2 - Fármacos antineoplásicos e corticóides usados nos doentes com cancro da mama envolvidos neste estudo

Fármaco	Número de doentes
Ciclofosfamida	15
Doxorrubicina	13
Paclitaxel	12
Trastuzumab	6
Epirrubicina	5
Fluorouracilo	5
Docetaxel	1
Paclitaxel Albumina	1

Tabela n.º 3 – Plantas Medicinais usadas pelos doentes com cancro da mama envolvidos neste estudo

Plantas Consumidas Pelos Doentes Com Cancro de Mama			
Alho	1	Dente-de-Leão	1
Aloé Vera	1	Equinácea	1
Boldo	1	Espirulina	2
Camomila	10	Graviola	1
Cavalinha	1	Poejo	5
Chá Verde	3	Tília	2
Cogumelos MTC	1	Unha-de-gato	1
Curcuma	1	Valeriana	2

Tendo em conta as plantas consumidas e a terapia prescrita, verificou-se que em 9 dos 18 doentes com cancro de mama existem eventuais interações descritas na literatura.

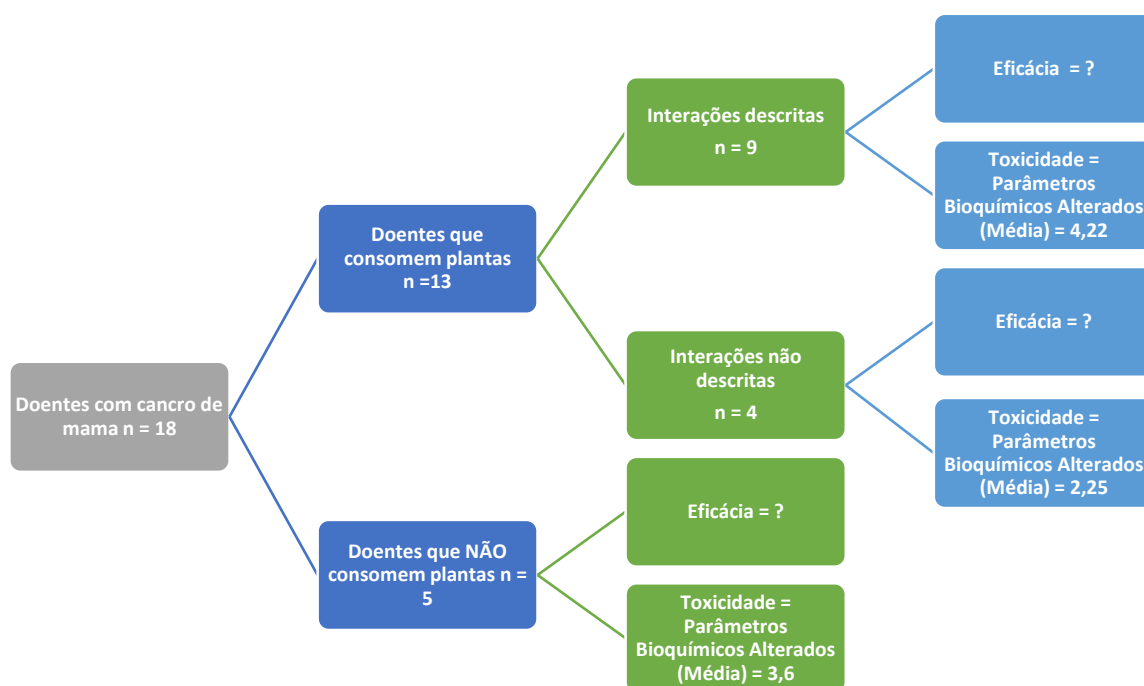


Figura n.º 4 – Resultados obtidos com 18 doentes de cancro da mama relacionando o consumo ou o não consumo de produtos à base de plantas medicinais

Observando a figura n.º4, verifica-se que os resultados apontam para uma toxicidade ligeiramente superior nos doentes que estão sob risco de interações planta-medicamento. Contudo, os doentes que não consomem qualquer tipo de plantas medicinais têm um número médio de parâmetros alterados superior aos doentes que consomem mas não estão sujeitos a interação, o que se pode dever à gravidade da neoplasia e às próprias características individuais do doente, condicionando a forma como o organismo reage à terapêutica, às plantas e à própria doença. Características como o tipo de metabolizador, a idade e o sexo, podem influenciar a força da interação planta-medicamento. Verificou-se num estudo, por exemplo, que a indução da atividade da CYP3A4 pelo hipericão é maior em homens do que em mulheres. ⁽³⁾ Para além disso, verificou-se durante os questionários que os doentes nem sempre estão à vontade para falar e acabam por omitir informação, o que vai também influenciar os resultados.

Relativamente à eficácia da terapêutica esta é difícil de avaliar, pois exige mais recursos para que sejam determinadas as concentrações plasmáticas dos fármacos e tempo para se determinar os *outcomes* do tratamento.

As potenciais interações neste grupo de doentes estão resumidas no esquema da Figura n.º 5.

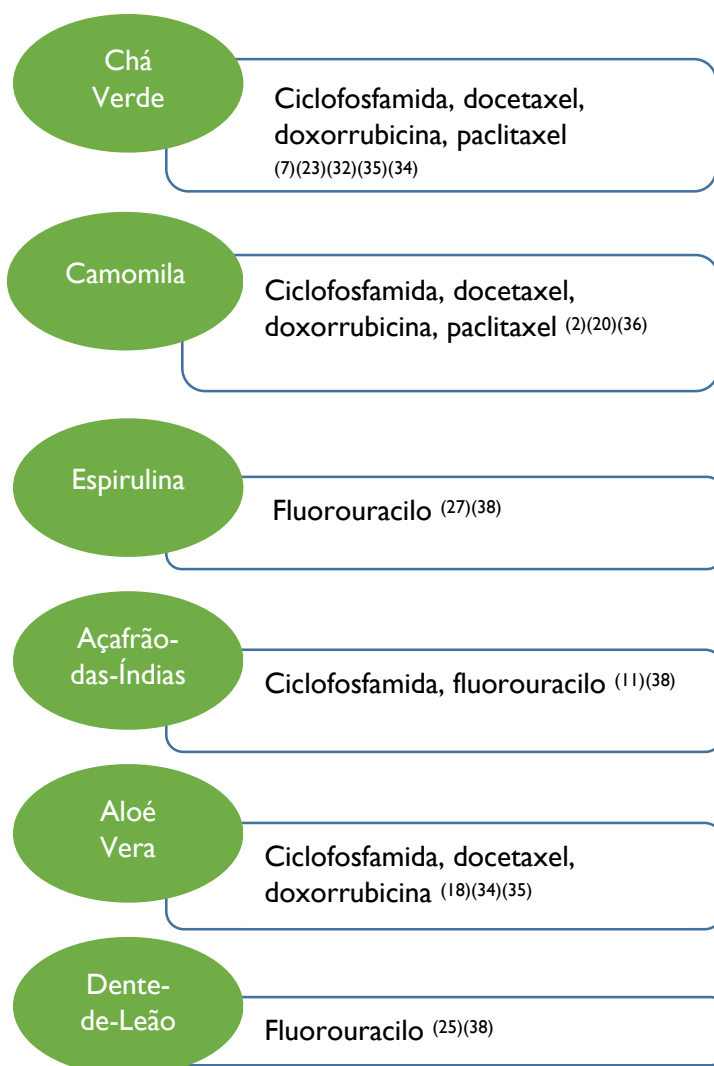


Figura n.º 5 – Esquema relacionando as várias plantas medicinais e os fármacos com os quais existe um potencial de interação.

• Conclusão

Apesar de estarmos perante uma amostra pequena, verifica-se que os doentes utilizam com frequência uma grande variedade de plantas medicinais. São várias as razões apontadas para justificar o seu consumo, embora a maioria refira o efeito calmante que as infusões lhes proporcionam e a melhoria do estado de saúde em geral. De todas as plantas consumidas pelos doentes com cancro de mama, apenas de seis há interações descritas na literatura, nomeadamente o chá verde (*Camelia sinensis*), a camomila (*Matricaria recutita*), a espirulina

(*Spirulina platensis*), a curcuma (*Curcuma longa*), o aloé vera (*Aloe barbadensis*) e o dente-de-leão (*Taraxacum officinale*).⁽²⁾⁽⁷⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁰⁾⁽²³⁾⁽²⁵⁾⁽²⁷⁾⁽³²⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁸⁾

Embora seja necessária uma amostra maior e o modelo de estudo tenha de ser melhorado para ter em conta todos as variáveis que podem influenciar os resultados, foi possível verificar uma toxicidade superior em doentes que consomem plantas medicinais. Este resultado, juntamente com os padrões de consumo verificados, alerta para a importância do profissional de saúde estar atento e atuar no sentido de evitar o uso concomitante e irracional de plantas medicinais com a quimioterapia.

VI. OUTRAS INTERAÇÕES PLANTA-MEDICAMENTO

Dada a grande variedade de plantas consumidas pelos doentes em geral, efetuou-se uma revisão de literatura sobre plantas medicinais utilizadas frequentemente por doentes com cancro e possíveis interações tendo em conta o padrão de consumo dos inquiridos. Infelizmente, nem todas as plantas estão estudadas, pelo que apenas serão mencionadas aquelas cuja informação está disponível, independentemente de se verificar um maior ou menor consumo pelos doentes.

Açafrão-das-Índias (*Curcuma longa*)

Nas ervanárias, o açafrão-das-índias é frequentemente aconselhado na fase inicial de cancro do cólon retal e na leucemia, contudo não há evidências que comprovem o seu efeito benéfico.⁽¹¹⁾ Além disso, é também tradicionalmente utilizado para dores de estômago, feridas na pele e como anti-inflamatório. O seu uso prolongado pode provocar náusea, irritação gástrica, diarreia e hemorragias.

O açafrão-das-índias interage principalmente com a doxorubicina e a ciclofosfamida.⁽¹¹⁾ Ele inibe a CYP1A2 (interagindo com a dacarbazina e o erlotinib) e induz a CYP 2A6 (interagindo com a ciclofosfamida, tegafur, ifosfamida), sendo estas interações suportadas por estudos in vivo.⁽¹²⁾ Também inibe a CYP 3A4.⁽⁷⁾⁽¹³⁾ Relativamente à P-gp, os estudos são contraditórios.⁽⁷⁾

Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*)

O alcaçuz é utilizado devido às suas propriedades gastroprotetoras, anti-inflamatórias e antialérgicas.⁽²⁾ Como planta medicinal é utilizado no tratamento da úlcera péptica e tosse (ação expetorante).⁽⁷⁾⁽¹⁴⁾ Adicionalmente, defende-se que tenha propriedades anticancerígenas, embora não haja ainda evidência disso.

O alcaçuz poderá interagir com alguns antineoplásicos, pois causa indução da CYP3A4 e inibição da P-gp.⁽⁷⁾⁽¹¹⁾ Os seus efeitos adversos são geralmente hipocaliémia, hipertensão e edema pulmonar.⁽¹⁵⁾

Alecrim (*Rosmarinus officinalis*)

O alecrim é utilizado como planta medicinal devido às suas propriedades estimulante, antirreumática, diurética, analgésica e antiepiléptica. Além disso, é usado na prevenção do cancro. Esta planta exerce uma ação inibitória sobre a CYP3A4 e a P-gp, tendo inibido em alguns estudos o efluxo de doxorubicina e vimblastina mediado por este transportador.⁽⁷⁾

Alho (*Allium sativum*)

Nos dias de hoje, o alho é mais utilizado pelas suas propriedades anti-hipertensivas e antilipídicas do que propriamente pelas suas propriedades antineoplásicas e antimicrobianas.⁽¹¹⁾

O alho, quando consumido em quantidades excessivas, pode causar hemorragias, principalmente se utilizado concomitantemente com anticoagulantes orais ou antiagregantes plaquetários.⁽¹¹⁾ Para além disso, diminui a eficácia de alguns fármacos antineoplásicos e inibe a CYP2E1, sendo esta interação suportada por evidência clínica.⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽¹¹⁾ Estudos *in vitro* em células humanas indicam que é também inibidor da CYP2C19 e CYP3A4.⁽⁷⁾ Os estudos relativos à interação entre o alho e P-gp apresentam resultados divergentes: um estudo anterior revelou um efeito inibitório sobre a P-gp, enquanto que outro estudo mais recente sugere um efeito indutivo de um extrato de alho sobre a atividade da P-gp intestinal.⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾ No entanto, qualquer das situações pode alterar a eficácia dos medicamentos que necessitem deste transportador.

Embora alguns estudos epidemiológicos demonstrem que o risco de cancro de estômago e do cólon diminui naqueles que consomem grandes quantidades de alho, não há estudos clínicos suficientes que suportem estes efeitos. O seu benefício no tratamento ou prevenção do cancro permanece, então, desconhecido.⁽¹¹⁾

Aloé Vera (*Aloe barbadensis*)

A Aloé Vera é tradicionalmente utilizada no tratamento da obstipação, herpes labial, feridas na pele, e ainda para aliviar queimaduras e melhorar as lesões provocadas pela Psoríase.⁽¹⁶⁾ Parte deste efeito deve-se ao β -sitosterol, um composto da planta que possui atividade angiogénica. No entanto, em doentes tumorais, esta atividade angiogénica pode

trazer graves problemas no desenvolvimento da patologia, pelo que a aloé vera está contraindicada neste tipo de doentes. ⁽¹⁷⁾

Um estudo realizado em 2012 com isoenzimas humanas recombinantes demonstrou que o aloé inibe a atividade das CYP3A4 e 2D6. ⁽¹⁸⁾ Para além disso, devido à sua atividade laxante, pode aumentar a motilidade intestinal, diminuindo o tempo de permanência dos fármacos no trato gastrointestinal, alterando a absorção por esta via. ⁽¹⁹⁾

Alguns efeitos secundários frequentes são dores de estômago e cólicas. O uso prolongado de aloé vera pode causar diarreia, problemas renais, hematúria, hipocaliémia, fraqueza muscular, perda de peso e problemas cardíacos. ⁽¹⁶⁾

Camomila (*Matricaria recutita*)

Uma das plantas mais populares para o tratamento da dispepsia, cólica e inflamação é a camomila, sendo também utilizada devido à sua ação calmante.

A camomila pode inibir as isoenzimas CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4, responsáveis pelo metabolismo de determinados fármacos antineoplásicos como, por exemplo, a ciclofosfamida, o paclitaxel ou o fluorouracilo. Desta forma, aumenta as concentrações plasmáticas destes fármacos e, conseqüentemente, os efeitos adversos e toxicidade da terapêutica. ⁽²⁰⁾

Devido à possível atividade estrogénica no organismo, não deve ser utilizada por doentes com cancro de mama, ovário, útero ou qualquer outra condição que possa ser agravada pela exposição ao estrogénio. ⁽²¹⁾

Cavalinha (*Equisetum arvense*)

A cavalinha é tradicionalmente utilizada no tratamento da retenção de líquidos, cálculos biliares e renais, infeções do trato urinário, incontinência urinária e distúrbios renais e biliares em geral. ⁽²²⁾

Estudos *in vitro* demonstraram um efeito inibitório sobre a CYP1A2. ⁽⁶⁾

Chá Verde (*Camellia sinensis*)

O chá verde é principalmente utilizado para a prevenção do cancro, especialmente da próstata (devido às suas propriedades antioxidantes); prevenção de doenças cardíacas e doenças gastrointestinais; e para perda de peso. Estima-se que cerca de 24 a 30% dos doentes oncológicos o consomem. ⁽⁷⁾ A título de curiosidade, 16 dos 80 doentes entrevistados no CHGUV consomem chá verde, o que corresponde a cerca de 20% dos doentes, estando este valor próximo dos valores estimados.

Embora existam publicações que sugerem que o consumo de chá verde por longos períodos de tempo confere proteção contra doenças cardíacas e contra o cancro, nomeadamente através da demonstração da atividade antitumoral no cancro de próstata e pulmão em estudos de Fase I e Fase II, não há evidências clínicas suficientes que demonstrem que o chá verde é eficaz na prevenção ou tratamento do cancro, nomeadamente no cancro do pulmão. ⁽⁷⁾⁽²³⁾

Os polifenóis presentes na planta do chá podem conduzir a efeitos adversos significativos devido ao aumento das concentrações plasmáticas de vários fármacos antineoplásicos (por exemplo, antraciclinas e taxanos). Através da inibição de algumas isoenzimas do citocromo P450, o chá verde pode diminuir a eficácia de alguns fármacos e, por essa razão, doentes que recebem quimioterapia devem ter um cuidado acrescido, em particular se medicados com bortezomib. ⁽⁷⁾⁽²³⁾ O chá verde é inibidor da CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e P-gp. Estas interações são suportadas por estudos *in vitro*. ⁽⁷⁾

Estima-se que para que o chá verde exerça o seu efeito quimiopreventivo seja necessário ingerir o equivalente a 1,5L de chá diariamente. Contudo, com base em alguns estudos, o intervalo da dose terapêutica varia consideravelmente desde um copo diário até 10 ou mais copos de chá por dia. ⁽²³⁾ A toma de grandes quantidades de chá verde pode resultar em problemas gástricos, diarreia e câibras musculares. ⁽¹¹⁾

Cogumelo Reishi (*Ganoderma lucidum*)

O cogumelo Reishi é muito utilizado na Medicina Tradicional Chinesa que acredita que este pode fortalecer o corpo, prolongar a vida e reforçar o sistema imunitário. Defende-se ainda que é eficaz como anticancerígeno, contudo tal efeito ainda não foi demonstrado. ⁽¹¹⁾

O cogumelo Reishi inibe a CYP2E1, CYP1A2 e CYP3A, pelo que não deve ser utilizado concomitantemente com fármacos antineoplásicos metabolizados por estas isoenzimas. ⁽¹¹⁾

Os efeitos adversos observados com maior frequência são náuseas, vômitos, toxicidade hepática e aumento da tendência para hemorragia. ⁽²⁴⁾

Dente-de-Leão (*Taraxacum officinale*)

A grande popularidade do uso do dente-de-leão para fins medicinais está intimamente relacionada com o seu trabalho ao nível do fígado para estimular a eliminação das toxinas do sangue e a desobstrução dos canais biliares. Para além disso, é considerado por muitos um poderoso diurético. ⁽²⁵⁾

O dente-de-leão pode inibir a CYP1A2, resultando numa diminuição da velocidade de metabolização de fármacos como, por exemplo, o fluorouracilo, aumentando os seus efeitos adversos e toxicidade. ⁽²⁵⁾

Equinácea (*Echinacea purpurea*)

Devido às suas propriedades imunoestimulantes, a equinácea é muito utilizada para a prevenção e tratamento de infeções (por exemplo, infeções do trato respiratório), bem como de constipações. ⁽³⁾⁽⁴⁾ Relativamente ao tratamento de cancro, não há evidências que suportem esse efeito.

A equinácea diminui a eficácia de alguns fármacos metabolizados no fígado devido à indução da CYP3A4 e não está recomendada a sua toma concomitante com quimioterapias efetivas em EGFR-TKI (*Endothelial growth factor receptor – tyrosine kinase inhibitor*). Por precaução, está contraindicada a toma simultânea desta planta com os seguintes fármacos: erlotinib, irinotecano, topotecano, ciclofosfamida, etopósido, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, vincristina ou vimblastina. ⁽¹¹⁾

Vários estudos sugerem que a equinácea induz o metabolismo de fármacos mediado pela CYP3A e CYP1A2, pelo que se recomenda cuidado quando a equinácea é co-administrada com fármacos de estreita margem terapêutica ou reduzida biodisponibilidade oral. ⁽⁴⁾ A equinácea pode causar hipersensibilidade, inclusive anafilaxia. ⁽¹¹⁾

Erva de S. João (*Hypericum perforatum*)

A erva de S. João é conhecida em todo o mundo pelas suas propriedades antidepressivas, sendo também utilizada no tratamento da ansiedade e na síndrome pré-menstrual. ⁽⁴⁾

Esta planta interage praticamente com todos os fármacos antineoplásicos por indução da CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 e glicoproteína-P. ⁽²⁾⁽⁹⁾ A indução destas isoenzimas e da P-gp é causada pela hiperforina através da ativação do recetor X do pregnano. ⁽³⁾ Foram reportadas interações entre a erva de S. João e os antineoplásicos irinotecano, imatinib e docetaxel. Como resultado destas interações verificou-se uma diminuição da concentração plasmática dos fármacos e, conseqüentemente, a redução da eficácia da terapêutica. ⁽²⁾⁽³⁾ Embora raros, os efeitos adversos observados com maior frequência são reações alérgicas na derme, obstipação, boca seca, desordens gastrointestinais, tontura, astenia e distúrbios de sono. ⁽⁴⁾

Espirulina (*Spirulina platensis*)

A espirulina é muito utilizada por ser uma fonte de proteínas, vitamina B12 e ferro. As grandes vantagens da espirulina estão também na sua elevada riqueza em carotenoides que têm capacidades antioxidantes e diferentes efeitos benéficos para o nosso organismo, nomeadamente a melhoria do sistema imunitário, melhoria dos níveis de colesterol e diminuição do *stress* oxidativo. ⁽²⁶⁾

Foi realizado um estudo com ratos que consistiu na administração oral de espirulina diariamente durante 5 semanas, tendo-se verificado a inibição da atividade enzimática da CYP1A2 e CYP2E1 em comparação com os grupos de controlo. ⁽²⁷⁾

Associado ao consumo de espirulina estão alguns efeitos colaterais, nomeadamente problemas digestivos, dor abdominal, náuseas, vômitos, problemas hepáticos, fraqueza, sede e taquicardia. ⁽²⁶⁾

Funcho (*Foeniculum vulgare*)

O funcho é tradicionalmente utilizado devido aos seus efeitos como antiflatulento, antiespasmódico e expetorante. ⁽²⁸⁾ Estudos *in vitro* demonstraram um potente efeito inibitório sobre a CYP3A4 e a CYP2D6. ⁽⁶⁾

Gengibre (*Zingiber officinale*)

O gengibre é muito utilizado no tratamento de náuseas e dispepsia, pois atua como agonista dos recetores colinérgicos do trato gastrointestinal, exercendo um efeito procinético. ⁽⁷⁾ Estudos de fase II/III, realizados com 600 participantes, demonstraram que a adição de gengibre a medicamentos antieméticos é eficaz na prevenção da náusea aguda e tardia devido à quimioterapia. Um estudo realizado com extrato de gengibre demonstrou o seu efeito inibitório ao nível da CYP2C19 e CYP3A4. ⁽⁷⁾ O 6-gingerol, um dos principais componentes ativos do gengibre, demonstrou inibir a glicoproteína-P. ⁽⁷⁾

Os efeitos adversos frequentes incluem desconforto abdominal, azia e diarreia. ⁽²⁹⁾

Ginseng (*Panax ginseng*)

O ginseng é tradicionalmente utilizado como anti-hipertensor, antilipídico, antioxidante, imunoestimulante, antineoplásico e para combater a fadiga, a fraqueza e a depressão. ⁽⁴⁾⁽⁷⁾ Alguns estudos retrospectivos fornecem dados limitados acerca da diminuição do risco de desenvolvimento de cancro através do consumo de ginseng. ⁽⁷⁾

Uma vez que algumas preparações à base de ginseng contêm substâncias com atividade estrogénica, esta planta está contraindicada em doentes com cancro de mama e de útero.

O ginseng, devido à indução da CYP3A4 e interação com fármacos alvo do EGFR-TKI, não deve ser tomado concomitantemente com alguns antineoplásicos. ⁽⁷⁾ Doentes medicados com gefitinib, erlotinib, irinotecano, topotecano, ciclofosfamida, etopósido, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, vincristina ou vimblastina devem ter cuidado e evitar a toma de ginseng. ⁽¹¹⁾ Há um caso de hepatotoxicidade descrito devido à interação entre o ginseng e o imatinib. ⁽³⁾ Outros estudos indicam que, de uma forma geral, o ginseng apresenta baixo risco de interações com medicamentos, embora seja necessária precaução com fármacos de estreita margem terapêutica metabolizados pela CYP2C9 devido à possibilidade de indução desta isoenzima. ⁽⁴⁾⁽⁷⁾ Estudos *in vitro* indicam que o ginseng inibe também a P-gp. ⁽⁷⁾

Os efeitos adversos mais frequentes são nervosismo e agitação. ⁽¹¹⁾

Onagra (*Oenothera biennis*)

A Onagra é utilizada para o tratamento da sintomatologia da pós-menopausa, dor e neuropatia e não exerce qualquer efeito no tratamento do cancro.

Não há evidência clínica significativa de interações com fármacos antineoplásicos. Contudo, uma vez que se liga a proteínas plasmáticas, a onagra pode alterar a eficácia dos fármacos. O seu uso concomitante com quimioterapia não está recomendado. ⁽¹¹⁾

Os efeitos adversos associados ao seu consumo são dores de cabeça, náuseas e aumento do risco de complicações na gravidez. ⁽³⁰⁾

Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*)

Devido aos seus efeitos imunoestimulantes e antivirais, tem sido utilizada para o tratamento de certas condições médicas como a artrite reumatóide e SIDA. Estudos *in vitro* sugerem a inibição da CYP3A4, contudo não foram realizados qualquer tipo de estudos clínicos que comprovem este efeito. ⁽³⁾

Os efeitos adversos mais comuns são dores de cabeça, tonturas e vómitos. ⁽³¹⁾

Urtiga (*Urtica dioica*)

De acordo com os resultados obtidos *in vitro* e *in vivo*, não há evidência clínica de que a urtiga seja eficaz na prevenção da proliferação das células no cancro da próstata e que tenha um efeito protetor relativamente aos efeitos adversos da cisplatina. Para além disso, há um artigo de revisão que indica que a urtiga poderá interagir com fármacos antineoplásicos que são metabolizados pelo sistema enzimático do citocromo P450. ⁽¹¹⁾ Os efeitos adversos

conhecidos são dor abdominal, diarreia, febre, ginecomastia, galactorreia e hipoglicemia. Alguns dos seus efeitos adversos podem ser confundidos com os efeitos secundários da quimioterapia. Esta planta contém proteínas tóxicas que podem causar alergia. ⁽¹¹⁾

Valeriana (*Valleriana officinalis*)

A valeriana está indicada para distúrbios de sono e ansiedade. Não desempenha nenhum papel no tratamento do cancro.

Esta planta interage com vários antineoplásicos devido à inibição da CYP2C9 e indução da CYP2C19. Doentes medicados com tamoxifeno, ciclofosfamida, etopósido e tenipósido não devem utilizar valeriana. Os efeitos adversos mais frequentes são dores de cabeça, agitação e problemas cardíacos. ⁽¹¹⁾

Tabela nº4 – Potenciais interações entre plantas medicinais e fármacos antineoplásicos mediadas por enzimas do citocromo P450

Nome popular	Nome científico	Mecanismo de Ação	Enzima CYP450	Exemplo de Fármaco Antineoplásico
Açafrão-das-índias	<i>Curcuma longa</i>	Inibição ⁽¹²⁾	CYP1A2	Dacarbazina Erlotinib ⁽¹²⁾
Camomila	<i>Matricaria recutita</i>	Inibição ⁽²⁰⁾		Fluouracilo ⁽²⁰⁾
Cavalinha	<i>Equisetum arvense</i>	Inibição ⁽⁶⁾		Tamoxifeno ⁽⁴⁾⁽³⁶⁾
Cogumelo Reishi	<i>Ganoderma lucidum</i>	Inibição ⁽¹¹⁾		
Dente-de-Leão	<i>Taraxacum officinale</i>	Inibição ⁽²⁵⁾		
Equinácea	<i>Echinacea purpurea</i>	Indução ⁽⁴⁾		
Espirulina	<i>Spirulina platensis</i>	Inibição ⁽²⁷⁾		
Açafrão-das-índias	<i>Curcuma longa</i>	Inibição ⁽¹²⁾	CYP2A6	Ciclofosfamida ⁽¹¹⁾ Ifosfamida, tegafur ⁽¹²⁾
Erva de S. João	<i>Hypericum perforatum</i>	Indução ⁽²⁾⁽⁹⁾	CYP2B6	Ciclofosfamida ⁽²⁾⁽³²⁾⁽³³⁾ Tamoxifeno ⁽²⁾⁽³³⁾
Aloé Vera	<i>Aloe barbadensis</i>	Inibição ⁽¹⁸⁾	CYP2D6	Doxorrubicina ⁽³⁴⁾
Camomila	<i>Matricaria recutita</i>	Inibição ⁽²⁰⁾		Ciclofosfamida ⁽²⁰⁾
Chá Verde	<i>Camellia sinensis</i>	Inibição ⁽⁷⁾		Doxorrubicina Bortezomib ⁽⁷⁾⁽²³⁾⁽³⁴⁾
Funcho	<i>Foeniculum vulgare</i>	Inibição ⁽⁶⁾		Doxorrubicina ⁽³⁴⁾
Açafrão-das-índias	<i>Curcuma longa</i>	Inibição ⁽⁷⁾	CYP3A4	Doxorrubicina ⁽¹¹⁾⁽³⁴⁾
Alcaçuz	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Indução ⁽⁷⁾⁽¹¹⁾		

Nome popular	Nome científico	Mecanismo de Ação	Enzima CYP450	Exemplo de Fármaco Antineoplásico
Alecrim	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Inibição ⁽⁷⁾	CYP3A4	Doxorrubicina, Vimblastina ⁽⁷⁾
Alho	<i>Allium sativum</i>	Inibição ⁽⁷⁾		Tamoxifeno ⁽²⁾⁽³³⁾
Aloé Vera	<i>Aloe barbadensis</i>	Inibição ⁽¹⁸⁾		Docetaxel ⁽³⁵⁾
Camomila	<i>Matricaria recutita</i>	Inibição ⁽²⁰⁾		Paclitaxel ⁽²⁾⁽³³⁾
Chá Verde	<i>Camellia sinensis</i>	Inibição ⁽⁷⁾		Irinotecano ⁽⁴⁾
Equinácea	<i>Echinacea purpurea</i>	Indução ⁽⁴⁾⁽¹¹⁾		Doxorrubicina ⁽¹¹⁾
Erva de S. João	<i>Hypericum perforatum</i>	Indução ⁽²⁾⁽⁹⁾		Ciclofosfamida ⁽²⁾⁽³²⁾⁽³³⁾ Docetaxel ⁽³⁵⁾
Funcho	<i>Foeniculum vulgare</i>	Inibição ⁽⁶⁾		Paclitaxel Ciclofosfamida ⁽²⁾⁽³³⁾
Gengibre	<i>Zingiber officinale</i>	Inibição ⁽⁷⁾		Irinotecano ⁽¹¹⁾
Ginseng	<i>Panax ginseng</i>	Indução ⁽¹¹⁾		Vincristina ⁽²⁾⁽³²⁾
Unha-de-gato	<i>Uncaria tomentosa</i>	Inibição ⁽³⁾		
Alho	<i>Allium sativum</i>	Inibição ⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽¹¹⁾	CYP2E1	Dacarbazina ⁽¹¹⁾
Cogumelo Reishi	<i>Ganoderma lucidum</i>	Inibição ⁽¹¹⁾		Tamoxifeno ⁽³⁶⁾
Espirulina	<i>Spirulina platensis</i>	Inibição ⁽²⁷⁾		
Camomila	<i>Matricaria recutita</i>	Inibição ⁽²⁰⁾	CYP2C9	Paclitaxel ⁽²⁰⁾
Chá Verde	<i>Camellia sinensis</i>	Inibição ⁽⁷⁾		Ciclofosfamida ⁽²⁾⁽³²⁾⁽³³⁾
Erva de S. João	<i>Hypericum perforatum</i>	Indução ⁽²⁾⁽⁹⁾		Ciclofosfamida ⁽¹¹⁾
Valeriana	<i>Valleriana officinalis</i>	Indução ⁽¹¹⁾		
Alho	<i>Allium sativum</i>	Inibição ⁽⁷⁾	CYP2C19	Teniposido ⁽³⁷⁾
Chá Verde	<i>Camellia sinensis</i>	Inibição ⁽⁷⁾		Ciclofosfamida ⁽¹¹⁾
Erva de S. João	<i>Hypericum perforatum</i>	Indução ⁽²⁾⁽⁹⁾		Teniposido ⁽¹¹⁾⁽³⁷⁾
Gengibre	<i>Zingiber officinale</i>	Inibição ⁽⁷⁾		
Valeriana	<i>Valleriana officinalis</i>	Indução ⁽¹¹⁾		

Tabela nº 5 – Potenciais interações entre plantas medicinais e fármacos antineoplásicos mediadas pelo transportador P-gp.

Nome popular	Nome científico	Mecanismo de Ação	Exemplo de Fármaco Antineoplásico
Alcaçuz	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Inibição ⁽⁷⁾⁽¹¹⁾	Doxorrubicina ⁽¹¹⁾
Alecrim	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Inibição ⁽⁷⁾	Doxorrubicina, Vimblastina ⁽⁷⁾
Chá Verde	<i>Camellia sinensis</i>	Inibição ⁽⁷⁾	Bortezomib ⁽⁷⁾
Erva de S. João	<i>Hypericum perforatum</i>	Indução ⁽²⁾⁽⁹⁾	Irinotecano ⁽²⁾⁽³⁾⁽¹¹⁾ Imatinib ⁽²⁾⁽³⁾

VII. CONCLUSÃO

Várias plantas e suplementos têm sido estudados em ensaios clínicos, mas muitos permanecem por compreender e outros por estudar. Devido a esta lacuna na investigação e tendo em conta a falta de confiança e comunicação entre doentes e profissionais de saúde, como foi possível verificar no trabalho desenvolvido no CHGUV, os doentes poderão estar a consumir produtos naturais pensando que são inócuos, quando na verdade podem causar um dano desnecessário. Os profissionais de saúde devem questionar e alertar os doentes para a importância da partilha de informação relativa ao consumo de produtos naturais, assim como devem consultar estudos de interações planta-medicamento para determinar a segurança do uso concomitante de determinada planta medicinal com a terapêutica proposta.

Uma vez que os estudos de interações com antineoplásicos são escassos, o profissional de saúde deve basear-se nos casos clínicos disponíveis com a CYP ou transportador em causa. Quando estes dados são extrapolados para os antineoplásicos, os efeitos potenciais noutras enzimas e/ou transportadores não devem ser menosprezados, pois múltiplas proteínas estão envolvidas na absorção, metabolismo e eliminação dos antineoplásicos. ⁽²⁾ Se não existirem estudos clínicos, estudos pré-clínicos em animais podem também ser consultados no que diz respeito a interações com transportadores de fármacos. No que diz respeito a interações envolvendo as enzimas do citocromo, os estudos em animais são pouco úteis dadas as grandes diferenças interespecies na regulação da atividade e expressão enzimática. Por último, na ausência quer de estudos clínicos quer de estudos animais, estudos *in vitro* podem ser utilizados para detetar potenciais interações. Contudo, é necessário ter em consideração que a extrapolação de dados é sempre complicada e incerta.⁽²⁾

Todas as plantas e produtos naturais até agora testados em estudos clínicos não revelaram eficácia no tratamento e /ou tratamento de suporte ao cancro, exceto o gengibre, que demonstrou ser eficaz na redução das náuseas associadas à quimioterapia. ⁽¹⁾

Os farmacêuticos estão na vanguarda da terapia medicamentosa, sendo os profissionais de saúde que possuem um conhecimento mais detalhado de todos os medicamentos, bem como conhecimentos de fitoterapia e farmacognosia. Estão, por isso, numa posição-chave para descobrir e prevenir interações planta-medicamento, bem como para aconselhar, melhorando assim os *outcomes* dos doentes e diminuindo o risco de reações adversas.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SAFARZADEH, E.; SHOTORBANI, S.S.; BARADARAN, B. - **Herbal Medicine as Inducers of Apoptosis in Cancer Treatment**. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 4 (Suppl 1) (2014) 421–427.
2. GOEY, A.K.L.; BEIJNEN, J.H.; SCHELLENS, J.H.M. - **Herb-drug interactions in oncology**. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 95 (2014) 354–355.
3. IZZO, A.A. - **Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data**. *Medical Principles and Practice*. 21 (2012) 404-428.
4. HAEFELI, W.E.; CARLS, A. - **Drug interactions with phytotherapeutics in oncology**. *Expert Opinion Drug Metab. Toxicol*. 10(3) (2014) 359–377.
5. LEE, R.T.; BARBO, A.; LOPEZ, G.; BERTRANDT, A.; LIN, H.; OLOPADE, O.; CURLIN, F. - **National survey of US oncologists' knowledge, attitudes, and practice patterns regarding herb and supplement use by patients with cancer**. *Journal of Clinical Oncology*. 32 (2014) 4095–4101.
6. LANGHAMMER, A.J.; NILSEN, O.G. - **In vitro Inhibition of Human CYP1A2 , CYP2D6 , and CYP3A4 by Six Herbs Commonly Used in Pregnancy**. *Phytotherapy Research*. 28 (2014) 603–610.
7. CHO, H.J.; YOON, I.S. - **Pharmacokinetic Interactions of Herbs with Cytochrome P450 and P-glycoprotein**. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*. (2015).
8. INSTITUTO DE FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA. - **Interações farmacológicas**. FMUP. (2003) [Acedido a 15 de Maio de 2015]. Disponível na Internet: http://medicina.med.up.pt/farmacologia/pdf/Interaccoes_farmacologicas.pdf
9. GRABOWSKY, J. A. - **Drug interactions and the pharmacist: focus on everolimus**. *The Annals of Pharmacotherapy*. 47 (2013) 1055–1063.
10. WERNER, S.M. - **Patient safety and the widespread use of herbs and supplements**. *Frontiers in Pharmacology*. 5:142 (2014).
11. ARSLAN, D.; TURAL, D.; AKAR, E. - **Herbal administration and interaction of cancer treatment**. *Journal of Palliative Medicine*. 16(11) (2013). 1466–76.

12. CHEN, Y.; LIU, W.H.; CHEN, B.L.; FAN, L.; HAN, Y.; WANG, G.; HU, D.L.; TAN, Z.R.; ZHOU, G.; CAO, S.; ZHOU, H.H. - **Plant Polyphenol Curcumin Significantly Affects CYP1A2 and CYP2A6 Activity in Healthy, Male Chinese Volunteers.** *The Annals of Pharmacotherapy.* 44 (2010).
13. HOU, X.I.; TAKAHASHI, K.; KINOSHITA, N.; QIU, F.; TANAKA, K.; KOMATSU, K.; TAKAHASHI, K.; AZUMA, J. - **Possible inhibitory mechanism of Curcuma drugs on CYP3A4 in 1 α ,25 dihydroxyvitamin D3 treated Caco-2 cells.** *International Journal of Pharmaceutics.* 337 (2010) 169–177.
14. FOULADBAKHSI, J.M.; AHN, B.C.; BALNEAVES, L.; JENUWINE, E. - **Understanding CAM Natural Health Products : Implications of Use Among Cancer Patients and Survivors.** *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology.* 4 (2015) 289–306.
15. WebMD. **Licorice.** [Acedido a 20 de Julho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-881/licorice.aspx?activeingredientid=881&activeingredientname=licorice>
16. WebMD. **Aloe.** [Acedido a 20 de Julho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-607-ALOE.aspx?activeIngredientId=607&activeIngredientName=ALOE&source=2>
17. CHOI, S.; KIM, K.W.; CHOI, J.S.; HAN, S.T.; PARK, Y.I.; LEE, S.K.; KIM, J.S.; CHUNG, M.H. - **Angiogenic activity of beta-sitosterol in the ischaemia/reperfusion-damaged brain of Mongolian gerbil.** *Planta Medica.* 68(4) (2002) 330–355.
18. DJUV, A.; NILSEN, O. - **Aloe Vera Juice: IC50 and Dual Mechanistic Inhibition of CYP3A4 and CYP2D6.** *Phytotherapy Research.* 26(3) (2012) 445–51.
19. POSADZKI, P.; WATSON, L.; ERNST, E. - **Herb–drug interactions: an overview of systematic reviews.** *British Journal of Clinical Pharmacology.* 75 (2012) 603–618.
20. GANZERA, M.; SCHNEIDER, P.; STUPPNER, H. - **Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents of human cytochrome P450 enzymes.** *Life Science.* 78 (2006) 856–861.
21. WebMD. **Chamomile.** [Acedido a 20 de Julho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.webmd.com/vitamins-and-supplements/lifestyle-guide-11/supplement-guide-chamomile>
22. WebMD. **Horsetail.** [Acedido a 15 de Julho de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-843-Equisetum+arvense+HORSETAIL.aspx?activeIngredientId=843&activeIngredientName=Equisetum+arvense+\(HORSETAIL\)&source=2](http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-843-Equisetum+arvense+HORSETAIL.aspx?activeIngredientId=843&activeIngredientName=Equisetum+arvense+(HORSETAIL)&source=2)

23. FRITZ, H.I.; SEELY, D.; KENNEDY, D.A.; FERNANDES, R.; COOLEY, K.; FERGUSON, D.- **Green Tea and Lung Cancer: A Systematic Review.** Integrative Cancer Therapies. 12 (2012) 7-24.
24. WebMD. **Reishi Mushroom.** [Acedido a 20 de Julho de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-905-Ganoderma+Lucidum+REISHI+MUSHROOM.aspx?activeIngredientId=905&activeIngredientName=Ganoderma+Lucidum+\(REISHI+MUSHROOM\)&source=2](http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-905-Ganoderma+Lucidum+REISHI+MUSHROOM.aspx?activeIngredientId=905&activeIngredientName=Ganoderma+Lucidum+(REISHI+MUSHROOM)&source=2)
25. MedlinePlus. **Dandelion** [Acedido a 20 de Julho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/706.html>
26. WebMD. **Blue - Green Algae** [Acedido a 18 de Julho de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-923-Spirulina+BLUEGREEN+ALGAE.aspx?activeIngredientId=923&activeIngredientName=Spirulina+\(BLUE-GREEN+ALGAE\)&source=2](http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-923-Spirulina+BLUEGREEN+ALGAE.aspx?activeIngredientId=923&activeIngredientName=Spirulina+(BLUE-GREEN+ALGAE)&source=2)
27. SAVRANOGLU, S.; TUMER, T. B. - **Inhibitory effects of spirulina platensis on carcinogen-activating cytochrome P450 isozymes and potential for drug interactions.** International Journal of Toxicology. 32 (2013) 376-384.
28. WebMD. **Fennel.** [Acedido a 18 de Julho de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-311-Foeniculum+Vulgare+FENNEL.aspx?activeIngredientId=311&activeIngredientName=Foeniculum+Vulgare+\(FENNEL\)&source=2](http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-311-Foeniculum+Vulgare+FENNEL.aspx?activeIngredientId=311&activeIngredientName=Foeniculum+Vulgare+(FENNEL)&source=2)
29. WebMD. **Ginger.** [Acedido a 20 de Julho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-961-GINGER.aspx?activeIngredientId=961&activeIngredientName=GINGER&source=2>
30. WebMD. **Evening Primrose Oil.** [Acedido a 18 de Julho de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-1006-Oenothera+Biennis+EVENING+PRIMROSE+OIL.aspx?activeIngredientId=1006&activeIngredientName=Oenothera+Biennis+\(EVENING+PRIMROSE+OIL\)&source=2](http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-1006-Oenothera+Biennis+EVENING+PRIMROSE+OIL.aspx?activeIngredientId=1006&activeIngredientName=Oenothera+Biennis+(EVENING+PRIMROSE+OIL)&source=2)
31. WebMD. **Cat's Claw.** [Acedido a 18 de Julho de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-395-Uncaria+tomentosa+CAT%27S+CLAW.aspx?activeIngredientId=395&activeIngredientName=Uncaria+tomentosa+\(CAT%27S+CLAW\)&source=2](http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-395-Uncaria+tomentosa+CAT%27S+CLAW.aspx?activeIngredientId=395&activeIngredientName=Uncaria+tomentosa+(CAT%27S+CLAW)&source=2)
32. GAUI, M. - **Interações medicamentosas no paciente oncológico.** Onco&. agosto/setembro 2010 (2010) 19–23.
33. ZHOU, S.; CHAN, E.; PAN, S.Q.; HUANG, M.L.E. - **Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort.** J Psychopharmacology. 18 (2004) 262–276.

34. DrugBank. **Doxorubicin**. [Acedido a 27 de Agosto de 2015]. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00997>
35. DrugBank. **Docetaxel**. [Acedido a 27 de Agosto de 2015]. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01248>
36. DrugBank. **Tamoxifen**. [Acedido a 27 de Agosto 2015]. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00675>
37. DrugBank. **Teniposide**. [Acedido a 28 de Agosto de 2015]. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00444>
38. DrugBank. **Fluorouracil**. [Acedido a 28 de Agosto de 2015]. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00544>

ANEXOS

ANEXO I



ENCUESTA DE UTILIZACION PLANTAS MEDICINALES

Unidad Nutrición Clínica. Servicio de Farmacia. Servicio Oncología

Fecha: _____ **(Información Confidencial Paciente Encuestador)**

Enfermo: _____ **NHC:** _____ **Sexo:** F M

Edad _____

1. Está tomando alguna planta medicinal, producto de herboristería, alimento funcional, suplemento alimentare o zumos de frutas y/o verduras? No Sí Qué y cuánto tiempo?

Planta Medicinal	
Producto de Herboristería	
Alimento Funcional	
Suplemento Alimentario	
Zumos de frutas y/o verduras	

2. Porque toma las plantas?

3. Toma medicamentos por cuenta propia?

Medicamentos por cuenta propia ¿(Cuales ¿)	Posología (Cómo?)
4. Cómo describe el efecto de las plantas sobre su medicación o sobre su enfermedad?	

Peor que antes No hay cambios Mejor que antes

5. Bebe café? No Sí Cuántos al día? _____

6. Bebe alcohol? No Sí Qué cantidad al día? _____

7. Fumador? No Sí Cuantos cigarrillos al día? _____

ANEXO II

- Dados recolhidos no CHGUV relativos aos 18 doentes com cancro de mama.