



Mariana Santiago Galante

Plantas medicinais como alternativas terapêuticas seguras no tratamento de inflamações musculoesqueléticas em doentes tratados com varfarina

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Fevereiro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mariana Santiago Galante

Plantas medicinais como alternativas terapêuticas seguras no tratamento de inflamações musculoesqueléticas em doentes tratados com varfarina

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Fevereiro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O tutor da Monografia,

(Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha)

A aluna,

(Mariana Santiago Galante)

Declaração

Eu, Mariana Santiago Galante, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010124962, 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 afirmação 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, 29 de fevereiro de 2016.

(Mariana Santiago Galante)

Agradecimentos

Talvez não seja capaz de referenciar todos os que, ao longo deste percurso, contribuíram para que conseguisse chegar ao fim desta etapa da minha vida e alcançar o objetivo de ser farmacêutica. Mas serei certamente capaz de agradecer, e tenho de o fazer, àqueles que sempre acreditaram em mim, que me deram ânimo e que, por muitas e variadas razões, marcaram a minha formação.

Em primeiro lugar, à minha avó Lourdes.

Aos meus pais e irmão, por todos os sacrifícios e lutas para que eu pudesse concluir o Mestrado Integrado, por compreenderem o *stress* em época de exames, por acreditarem nas minhas capacidades e por aceitarem que tivesse de terminar o curso mais tarde que o suposto.

Ao meu namorado Fábio, companheiro e amigo, confidente e ouvinte das minhas preocupações e medos, por aceitar as minhas ausências em horas de estudo e por perceber, ao longo destes anos, que a minha entrega e dedicação era por um bem maior.

Ao resto da minha família que sempre me deu força e acreditou em mim.

Às amigadas que fiz na Faculdade, porque todas sabemos que, por mais duro e longo que seja o caminho, um dia chegaremos ao fim com mérito e glória.

Aos meus amigos, que me fizeram apaixonar por Coimbra e me proporcionaram uma vivência académica cheia de histórias e experiências.

Ao professor Artur Figueirinha, por me acompanhar e orientar nesta etapa tão importante do curso.

Aos professores do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pelos conhecimentos transmitidos e, sobretudo, por serem fantásticos representantes da classe farmacêutica e excecionais na arte de transmitir e ensinar Ciência.

Às vezes desejo muito ser uma profissional de sucesso. Imagino-me a dar palestras para auditórios cheios de gente, aqui e no estrangeiro. Imagino-me a organizar grandes eventos e a ganhar prémios. A ser reconhecida, não por mera fama, mas por ser alguém de confiança, alguém que tem uma mensagem importante para deixar aos outros, alguém com sabedoria e conhecimento. Imagino-me a conferenciar com cientistas de todo o mundo, em importantes congressos de saúde.

Quero muito ser uma farmacêutica com saber, acima de tudo. Quero que as pessoas acreditem em mim e tenham plena confiança no meu trabalho e no meu empenho.

Não quero mudar o mundo. Mas quero, pelo menos, com o meu trabalho e a minha profissão, contribuir para mudar o mundo de alguém.

Índice

Resumo	8
Abstract	8
Lista de abreviaturas	9
Introdução	10
1. Afeções inflamatórias musculoesqueléticas mais frequentes	11
1.1. Mecanismo de resposta inflamatória	11
1.2. Tratamento convencional da inflamação em afeções musculoesqueléticas	12
1.3. Utilização de AINEs em doentes tratados com varfarina	12
1.3.1. Mecanismo de ação da varfarina	13
1.3.2. Indicações e usos terapêuticos da varfarina	13
1.3.3. Monitorização da terapêutica	13
1.3.4. Interações da varfarina com AINEs	14
1.3.5. Perfil do doente tratado com varfarina	14
2. Plantas com atividade anti-inflamatória que possam representar alternativas terapêuticas seguras em doentes tratados com varfarina	15
2.1. Harpagófito (<i>Harpagophytum procumbens</i>)	17
2.1.1. Compostos ativos responsáveis pela ação anti-inflamatória	17
2.1.2. Atividade anti-inflamatória	17
2.1.3. Produtos contendo harpagófito comercializados em Portugal	18
2.1.4. Interações com fármacos: segurança em doentes tratados com varfarina	18
2.2. Arnica (<i>Arnica montana</i> L.)	19
2.2.1. Compostos ativos responsáveis pela ação anti-inflamatória	19
2.2.2. Atividade anti-inflamatória	19
2.2.3. Utilização de produtos contendo arnica em Portugal	19
2.2.4. Interações com fármacos: segurança em doentes tratados com varfarina	20
2.3. Consolda (<i>Symphytum officinale</i>)	20
2.3.1. Compostos ativos responsáveis pela ação anti-inflamatória	20
2.3.2. Atividade anti-inflamatória	20
2.3.3. Utilização de produtos contendo consolda em Portugal	20
2.3.4. Interações com fármacos: segurança em doentes tratados com varfarina	21
2.4. Género <i>Capsicum</i> L.	21
2.4.1. Compostos ativos responsáveis pela ação anti-inflamatória	21
2.4.2. Atividade anti-inflamatória	21

2.4.3.	<i>Utilização de produtos contendo capsaicina em Portugal.....</i>	22
2.4.4.	<i>Interações com fármacos: segurança em doentes tratados com varfarina.....</i>	22
3.	Papel do farmacêutico na prevenção e monitorização de interações	23
4.	Conclusão.....	24
5.	Bibliografia.....	25

Resumo

As plantas medicinais têm cada vez maior importância na farmacoterapêutica porque representam uma fonte de compostos com importantes ações farmacológicas, quer para tratamento de doenças como para o alívio de sintomas, como é o caso de algumas desordens musculoesqueléticas.

Os Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) são os fármacos mais prescritos para as afeções musculoesqueléticas, apesar dos efeitos adversos que apresentam quando usados de forma crónica e das interações com outros fármacos, nomeadamente com os anticoagulantes. A interação dos AINEs com a varfarina é clinicamente relevante e deve ser evitada sempre que possível.

Os doentes tratados com anticoagulantes que necessitem de tratamento para problemas no sistema musculoesquelético têm poucas opções terapêuticas, uma vez que a associação entre a varfarina e os AINEs está contraindicada devido ao risco aumentado de hemorragia.

As plantas com atividade anti-inflamatória podem ser opções seguras para a resolução da inflamação. Vários estudos demonstram eficácia dos produtos contendo extratos destas plantas e evidenciam segurança na sua utilização concomitante com as terapêuticas anticoagulantes.

Abstract

The medicinal plants have become increasingly important in pharmacotherapy because they represent a source of compounds with important pharmacological actions, either for treating diseases or for relief of symptoms, such as some musculoskeletal disorders.

The nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) are the most prescribed drugs for the musculoskeletal affections, despite the adverse effects that show when used chronically and interactions with other drugs, especially with anticoagulants. The interaction of NSAIDs with warfarin is clinically relevant and should be avoided whenever possible.

Patients treated with anticoagulants who need treatment for problems in the musculoskeletal system have few therapeutic options, once the association between warfarin and NSAIDs are contraindicated because of increased risk of bleeding.

Plants with anti-inflammatory activity can be safe options for the resolution of inflammation. Several studies demonstrate efficacy of products containing extracts of these plants and evidence security in concomitant use with anticoagulants therapies.

Lista de abreviaturas

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteróides
IL – Interleucina
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral- α
COX – Cicloxigenase
INR – *Internacional Normalized Ratio*
VKORCI – Complexo da vitamina K epóxido redutase
TP – Tempo de protrombina
ISI – Índice de Sensibilidade Internacional
CYP450 – Complexo enzimático citocromo P450
TXA₂ – Tromboxano A₂
PGE₂ – Prostaglandina E2
LOX – Lipoxigenase
NF-kB – Fator Nuclear kappa B
ESCOF – *European Scientific Cooperative on Phytotherapy*
EMA – *European Medicines Agency*
PGI₂ – Prostaciclina

Introdução

A utilização das plantas para curar doenças é uma prática milenar, que serviu de base à descoberta e síntese de muitos fármacos. Hoje em dia, são inúmeras as evidências científicas que comprovam o seu potencial terapêutico, por exemplo, para combater ou tratar as doenças cardiovasculares, a diabetes, o cancro, os distúrbios psicológicos e do sono e as afeções do aparelho musculoesquelético (Yuan *et al.*, 2006).

Relativamente a estas últimas, tem havido um grande interesse da comunidade científica em investigar a potencialidade das plantas no tratamento e alívio sintomático de doenças musculoesqueléticas, já que representam uma importante causa de morbilidade e deficiência ou perda de atividade em indivíduos por todo o mundo (Mobasheri, 2012). As propriedades anti-inflamatórias de algumas plantas têm sido estudadas e as mesmas são empregues, com resultados satisfatórios, no tratamento dos quadros patológicos que cursam com inflamação (Yuan *et al.*, 2006). Sabe-se que a atividade anti-inflamatória se deve, sobretudo, à presença de fitoquímicos como alcalóides, terpenóides, flavonóides, entre outros (Beg *et al.*, 2011), que se encontram em diversas famílias do reino vegetal.

Com o conhecimento cada vez maior dos benefícios das plantas e devido à severidade dos efeitos adversos dos fármacos usados nas patologias musculoesqueléticas, a prática clínica tem vindo a incrementar o uso de produtos à base de plantas para o tratamento destas manifestações. O facto de, em muitos casos, serem doenças crónicas, requerendo terapias de longa duração e causando maior frequência e gravidade de interações entre fármacos, tem como consequência a necessidade de utilizar produtos mais seguros e menos associados a efeitos secundários (Mobasheri, 2012).

Os Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) são os mais prescritos para alívio dos sintomas das doenças musculoesqueléticas e para travar a inflamação. Contudo, apresentam muitas interações com outros fármacos, nomeadamente com a varfarina.

Os indivíduos medicados com anticoagulantes orais podem recorrer às plantas com atividade anti-inflamatória, disponíveis em várias formulações, para alívio sintomático das afeções musculoesqueléticas, já que os AINEs não são considerados seguros pelo risco de hemorragias que representam quando usados em associação com a varfarina (Choi *et al.*, 2010).

Esta Monografia tem como principal objetivo reunir informação sobre as alternativas terapêuticas à base de plantas que se possam apresentar a estes doentes para que, de forma segura e eficaz, possam tratar e aliviar os sintomas das afeções musculoesqueléticas.

I. Afeções inflamatórias musculoesqueléticas mais frequentes

O sistema musculoesquelético engloba os sistemas muscular e esquelético. O aparelho muscular é responsável pelos movimentos do corpo humano e sua postura. É formado pelos músculos, os quais se ligam aos ossos e tendões. O sistema esquelético é formado por ossos, cartilagens, ligamentos e articulações e a sua função é proteger e suportar o corpo, permitindo a sua movimentação (Seeley *et al.*, 2003).

Em Portugal, as doenças musculoesqueléticas mais prevalentes são a dor lombar aguda, a doença periarticular, a osteoartrite do joelho e as osteoartrites da mão e da anca (Branco *et al.*, 2016). Afetam maioritariamente os idosos, porque o envelhecimento é uma das principais razões para a degeneração óssea, muscular e articular. A lesão e desgaste das estruturas resultam num quadro doloroso, imobilidade da zona afetada e inflamação (Castel-Branco *et al.*, 2013; Seeley *et al.*, 2003).

I.1. Mecanismo de resposta inflamatória

A inflamação é um mecanismo de defesa do organismo. É um processo complexo de resposta a uma lesão, no qual participam inúmeros compostos bioquímicos, nomeadamente mediadores que são ativados quando ocorre dano nos tecidos. Sumariamente, caracteriza-se pelo aparecimento de quatro sinais principais: rubor (vermelhidão), edema (inchaço), calor e dor (Beg *et al.*, 2011; Ferrero-Miliani *et al.*, 2007).

Depois de uma agressão tecidual, são libertados ou ativados mediadores químicos, como interleucinas (IL), interferão e histamina, que desencadeiam reações responsáveis pela vasodilatação e aumento do fluxo de sangue, possibilitando a chegada de fagócitos e leucócitos à zona lesada, originando rubor e calor. A chegada de células ao local afetado induz a produção de mediadores inflamatórios como citocinas, prostaglandinas e leucotrienos (Seeley *et al.*, 2003).

Algumas citocinas proinflamatórias, como o TNF- α (Fator de Necrose Tumoral- α), levam ao aumento da permeabilidade vascular (Reikerås e Borgen, 2014), permitindo que as proteínas da coagulação e glóbulos brancos deixem o sangue e passem para os tecidos, o que gera alterações osmóticas entre os dois meios, com saída de solutos e de água dos vasos sanguíneos para os tecidos afetados que, ao ficar intumescidos, originam um edema. A pressão que o edema causa nos tecidos resulta na estimulação dos neurónios e ocorrência de dor (Seeley *et al.*, 2003).

O processo inflamatório também envolve a formação de radicais livres, compostos altamente instáveis que, quando em excesso, são capazes de induzir danos celulares. Durante

a resposta inflamatória, os leucócitos fagocitários produzem espécies radicalares derivadas do oxigénio, como o superóxido (O_2^-) e o radical hidroxilo (OH), cuja acumulação induz peroxidação dos lípidos da membrana, oxidação degradativa de componentes celulares e outros efeitos tóxicos para o organismo. A presença de antioxidantes capazes de neutralizar os radicais livres é um fator importante para impedir as lesões celulares induzidas por estas espécies que, em algumas doenças inflamatórias, podem ser irreversíveis e conduzir a processos inflamatórios crónicos (Conner e Grisham, 1996; Young e Woodside, 2001).

O sistema musculoesquelético tem a capacidade de se adaptar e responder aos danos que possa sofrer, recuperando a homeostase, a não ser que uma perturbação longa e severa do seu metabolismo e um deficiente estado antioxidante conduzam ao agravamento do quadro inflamatório e origem perda de mobilidade e atividade dos músculos e do sistema esquelético (Beiter *et al.*, 2015; Conner e Grisham, 1996).

1.2. Tratamento convencional da inflamação em afeções musculoesqueléticas

O tratamento mais comum para o processo inflamatório são os anti-inflamatórios, quer esteróides como os não esteróides. Os primeiros são sobretudo usados em inflamação crónica, enquanto que os últimos são usados para os quadros de inflamação aguda e de resolução simples (Seeley *et al.*, 2003).

Os AINEs integram vários grupos, diferentes na estrutura química, mas semelhantes nos mecanismos de ação e atividade farmacológica. Alguns dos mais utilizados incluem os derivados do ácido acético (diclofenac), derivados do ácido propiónico (ibuprofeno e naproxeno) e os salicilatos (ácido acetilsalicílico) (Hardman JG, Limbird LE, 2003). A ação antipirética, analgésica e anti-inflamatória dos AINEs justifica a importância clínica no tratamento sintomático das desordens musculares e esqueléticas, sobretudo no alívio da dor e da inflamação (Hardman JG, Limbird LE, 2003). Estes fármacos atuam por inibição da síntese das prostaglandinas, devido ao efeito sobre a ciclooxigenase (COX), enzima que transforma o ácido araquidónico presente nas membranas em diversos tipos de prostaglandinas (Castel-Branco *et al.*, 2013).

Os AINEs incluem moléculas que se ligam à COX, nomeadamente a COX-2, uma das isoformas desta enzima, inibindo-a e, conseqüentemente, inibindo o processo inflamatório. Tal acontece porque a expressão da COX-2 é induzida por citocinas inflamatórias quando ocorre uma inflamação (Seibert *et al.*, 1994).

1.3. Utilização de AINEs em doentes tratados com varfarina

A varfarina é comercializada em Portugal sob forma de varfarina sódica (Varfine, 5 mg

comprimidos) e está indicada para a profilaxia e tratamento de doenças tromboembólicas. A posologia inicial em adultos é de 10 mg por dia, durante 2 dias, e a dose de manutenção habitual é de 2,5 mg a 10 mg por dia, sendo necessário monitorizar o INR (*Internacional Normalized Ratio*), pois dele depende o ajuste de doses da varfarina (Bristol-Myers Squibb, 2015; Hardman JG, Limbird LE, 2003).

1.3.1. Mecanismo de ação da varfarina

A varfarina é um anticoagulante oral cujo mecanismo de ação está diretamente relacionado com a cascata da coagulação sanguínea. Os fatores da coagulação II, VII, IX e X são proteínas da cascata e encontram-se inativos, a não ser que sejam carboxilados os seus resíduos glutâmicos. Este processo tem lugar no retículo endoplasmático rugoso e exige a presença da vitamina K na forma reduzida. O complexo da vitamina K epóxido redutase (VKORC1) é a enzima que regenera a vitamina K, ou seja, permite a obtenção da forma reduzida a partir da forma oxidada. A varfarina inibe a VKORC1, o que diminui a obtenção de vitamina K reduzida ou funcional. As doses terapêuticas da varfarina são capazes de inibir, indiretamente, os fatores da coagulação, o que justifica o seu efeito anticoagulante e antitrombótico (Hardman JG, Limbird LE, 2003; Johnson *et al.*, 2011).

1.3.2. Indicações e usos terapêuticos da varfarina

A varfarina é utilizada para profilaxia e tratamento da trombose das veias profundas e tromboembolismo pulmonar, prevenção do tromboembolismo em doentes com fibrilhação auricular ou submetidos a valvuloplastias e como adjuvante na profilaxia do embolismo sistémico após enfarte do miocárdio (Holmes *et al.*, 2009).

Apesar dos efeitos adversos, interações e necessidade de monitorização, a varfarina continua a ser muito utilizada porque tem elevada biodisponibilidade oral e o seu uso ao longo de 50 anos não evidenciou efeitos graves na saúde, a não ser aqueles relacionados com a coagulação e sangramento (Bauer, 2013).

1.3.3. Monitorização da terapêutica

Uma vez que a varfarina é um fármaco de janela terapêutica estreita, é muito importante a sua monitorização terapêutica, da qual depende o ajuste da posologia para cada doente.

O INR é uma medida do risco de hemorragia usada em doentes submetidos a tratamentos com anticoagulantes. A sua monitorização depende da realização de análises sanguíneas periódicas, com a avaliação do tempo de protrombina (TP), isto é, o tempo que o plasma sanguíneo demora a coagular depois de adicionar fator tecidual, obtido de animais. O INR é

calculado através de uma fórmula que relaciona o TP do paciente com um TP de referência e com um valor designado Índice de Sensibilidade Internacional (ISI), que depende do produtor dos reagentes usados nos aparelhos laboratoriais (Hardman JG, Limbird LE, 2003).

O TP pode ser prolongado quando alguns fatores da coagulação dependentes da vitamina K estão diminuídos, por exemplo, por causa da varfarina. Nos doentes tratados com anticoagulantes, o valor de INR deve situar-se entre 2,0 e 3,0 (na maioria das situações) sendo que, quando aumentado, indica perigo de sangramento que obriga a um ajuste de doses do fármaco anticoagulante (Guidelines and Protocols Advisory Committee, 2015; Hardman JG, Limbird LE, 2003).

1.3.4. Interações da varfarina com AINEs

A varfarina é um dos fármacos mais descritos pela quantidade de interações que possui com outros fármacos, com alimentos e com compostos de origem natural, como os que estão presentes nas plantas medicinais.

Os AINEs, por exemplo, são quase sempre citados porque possuem interações clínicas relevantes com a varfarina (Guidelines and Protocols Advisory Committee, 2015). Enquanto que esta última é habitualmente prescrita para as doenças tromboembólicas, os AINEs são a primeira linha no controlo da inflamação de origem musculoesquelética (Choi *et al.*, 2010), o que vem realçar a importância de conhecer as interações e perigos relacionados com a associação dos dois fármacos no mesmo indivíduo.

Os AINEs têm uma elevada afinidade para as proteínas plasmáticas e o seu metabolismo depende do complexo enzimático citocromo P450 (CYP450), fatores que vão influenciar a *clearance* e os níveis plasmáticos da varfarina, pois este fármaco é igualmente metabolizado pelo CYP450. A interação, do tipo farmacocinética, inibe o metabolismo da varfarina, conduzindo a sérios riscos de hemorragia, sobretudo gastrointestinal. Além disto, os AINEs inibem a formação do TXA₂, um antiagregante plaquetar, o que aumenta o risco hemorrágico (Hardman JG, Limbird LE, 2003).

1.3.5. Perfil do doente tratado com varfarina

As doenças musculoesqueléticas afetam maioritariamente a população idosa. As funções muscular e articular vão diminuindo com a idade, sendo os idosos os que mais sofrem com as patologias deste grupo (Castel-Branco *et al.*, 2013). A idade avançada e a tendência para o aparecimento de múltiplas patologias, algumas delas crónicas, contribuem para que muitos idosos sejam polimedicados. As terapêuticas complexas, incluindo 5 ou mais fármacos, são comuns neste grupo etário pela necessidade de aliviar os sintomas e melhorar a sua

qualidade de vida. Contudo, a polimedicação aumenta a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. Além disto, as funções orgânicas dos idosos estão diminuídas ou alteradas, pelo que a metabolização e a excreção dos fármacos estão comprometidas, aumentando o risco de interações. As interações são ainda mais importantes quando, da terapêutica de cada doente, fazem parte fármacos com janelas terapêuticas estreitas, como é o caso da varfarina (Midlöv, Eriksson e Kragh, 2009).

O número de idosos tratados com varfarina também é considerável, pois estes são os que apresentam maior prevalência de doenças cardiovasculares e episódios tromboembólicos. A fibrilhação auricular, por exemplo, é uma arritmia crónica que, em Portugal, afeta 2,5% da população com mais de 40 anos e cuja terapêutica de primeira escolha é a varfarina (Vaz et al., 2013).

Os idosos constituem, portanto, uma população de risco porque, por um lado, são afetados pelos problemas musculoesqueléticos, cujo tratamento de referência são os AINEs e, por outro, porque sofrem fenómenos tromboembólicos que remetem para a necessidade de terapia anticoagulante. Daqui resulta a importância de encontrar e conhecer algumas alternativas terapêuticas, tirando partido das ações anti-inflamatórias das plantas, sem alterar o perfil farmacológico da varfarina nem comprometer a segurança dos doentes.

2. Plantas com atividade anti-inflamatória que possam representar alternativas terapêuticas seguras em doentes tratados com varfarina

São muitas as plantas que se sabem ter propriedades anti-inflamatórias. Os compostos que produzem, tais como alcalóides, glicosídeos, terpenóides, esteróides e compostos fenólicos são responsáveis, entre outros efeitos, por interagir com as COX e com a produção de citocinas e por inibir a síntese de mediadores inflamatórios (Beg et al., 2011). Além disto, também se conhecem os seus efeitos antioxidantes e analgésicos que, em conjunto, são efetivos no tratamento e alívio dos sintomas musculoesqueléticos (Chrubasik, Roufogalis e Chrubasik, 2007).

A Tabela I faz referência às principais plantas e seus compostos com ação anti-inflamatória, mecanismos pelos quais é atribuída esta ação e mecanismo de interação com a varfarina, caso esteja descrito na literatura.

Designação da planta	Compostos anti-inflamatórios	Mecanismo de ação	Interação com a varfarina	Mecanismo de interação
<i>Ananas comosus</i> (Abacaxi)	Bromelaína	Aumento da atividade fibrinolítica sérica, redução do fibrinogénio plasmático e dos níveis de PGE ₂ e TXA ₂	Sim	Inibição da agregação plaquetar e aumento do TP
<i>Boswellia serrata</i> (Boswelina)	Ácidos triterpénicos (ácidos α- e β-boswélícos)	Inibição da 5-LOX e redução da síntese de leucotrienos	Sem evidência	Não aplicável
<i>Curcuma longa</i> (Açafrão-da-Índia)	Curcumina Óleos essenciais voláteis	Inibição do metabolismo da COX, da LOX, das IL, do TNF e do NF-kB, inibição da agregação plaquetar e efeitos antioxidantes	Possível	Aumento do risco de hemorragia relacionado com o efeito antiagregante plaquetar e inibição do CYP450
<i>Salix spp.</i> (Salgueiro)	Salicina	Inibição da COX e da síntese de prostaglandinas	Sim	Inibição irreversível da agregação plaquetar
<i>Urtica dioica</i> (Urtiga-comum)	Quercetina, kaempferol e derivados do ácido cafeico	Inibição da 5-LOX e da COX, da secreção de TNF-α e inibição da ativação do NF-kB	Sem evidência	Não aplicável
<i>Zingiber officinale</i> (Gengibre)	Gingerol, capsaicina, ácido cafeico e curcumina	Inibição da síntese de prostaglandinas e leucotrienos, inibição dos genes de mediadores inflamatórios e efeitos antioxidantes	Sim	Inibição da agregação plaquetar e promoção da fibrinólise
<i>Arnica montana</i> L. (Arnica), <i>Capsicum</i> L. (Género <i>Capsicum</i> L.), <i>Harpagophytum procumbens</i> (Harpagófito) e <i>Symphytum officinale</i> (Consolda) serão abordados nos subcapítulos seguintes.				

Tabela I – Resumo das principais plantas com atividade anti-inflamatória e respetivo mecanismo de interação com a varfarina (PGE₂: prostaglandina E2; LOX: lipoxigenase; NF-kB: Fator Nuclear-kappa B) (Cichoke, 2013; Hardman JG, Limbird LE, 2003; Murray, 2013; Pavan et al., 2012; Siddiqui, 2011; Yarnell e Abascal, 2013).

Seguidamente serão descritas as plantas que fazem parte da composição de alguns produtos aprovados pelo Infarmed, para comercialização nas farmácias, constituindo opções seguras no aconselhamento aos doentes tratados com anticoagulantes que solicitem medicamentos para alívio sintomático e da inflamação nas afeções musculoesqueléticas.

2.1. Harpagófito (*Harpagophytum procumbens*)

O harpagófito, ou garra-do-Diabo, é uma planta da família das Pedaliáceas, encontrada nas regiões da África subsariana. Caracteriza-se pelo aspeto invulgar dos seus frutos, que apresentam extremidades afiadas, semelhantes a garras, e por isso o nome comum porque é conhecida. A partir do caule brotam, horizontalmente, tubérculos de armazenamento ou raízes secundárias que, graças aos compostos que contém, são utilizadas há centenas de anos, na forma de infusões, decocções, pós secos e extratos, para quadros de artrite com dor associada, febre, dor pós-parto, tratamento de úlceras e dor menstrual (Mncwangi *et al.*, 2012).

Atualmente, na Europa, o harpagófito tem reconhecido o seu uso tradicional na inflamação crónica. As monografias da ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) e da EMA (*European Medicines Agency*) aprovam o uso da garra-do-Diabo para o tratamento da osteoartrite, lombalgia e dor articular moderada nas formas sólidas ou líquidas para uso oral (Committee on Herbal Medicinal Products, 2008; Mncwangi *et al.*, 2012).

2.1.1. Compostos ativos responsáveis pela ação anti-inflamatória

As raízes secundárias do harpagófito são ricas em iridóides glicosídicos, sobretudo o harpagósido, o harpagido e o procumbido, aos quais se atribuem as propriedades medicinais desta planta (Mncwangi *et al.*, 2012).

2.1.2. Atividade anti-inflamatória

Vários estudos têm sido realizados com o harpagófito para avaliar as propriedades dos iridóides extraídos das raízes da planta, bem como a sua eficácia como anti-inflamatórios.

Os estudos *in vitro* evidenciam a ação anti-inflamatória, nomeadamente pela supressão da produção de interleucinas (IL-6) e prostaglandinas (PGE₂). Os extratos alcoólicos inibem a expressão da COX-2, pela presença do harpagósido. Também a inibição da produção do TNF- α surge como evidência (Fiebich *et al.*, 2012; Mncwangi *et al.*, 2012), bem como a inibição da expressão de genes mediadores da inflamação pelo harpagósido (*Harpagophytum procumbens* (*Devil's Claw*), 2008).

Os ensaios clínicos usando voluntários humanos têm revelado uma forte evidência da sua utilidade em episódios de dor lombar, artrites e desordens reumáticas (Mncwangi *et al.*, 2012).

O efeito antioxidante dos extratos está demonstrado pela evidência de que o harpagófito aumenta a atividade da superóxido dismutase, da catalase e da glutathione peroxidase, enzimas responsáveis pela defesa antioxidante do organismo. Admite-se que os flavonóides, também presentes nos extratos, possam atuar como quelantes de iões que originam radicais livres e evitar a oxidação celular. O efeito anti-inflamatório do harpagófito é complementado pelas suas atividades protetoras da oxidação (Mncwangi *et al.*, 2012).

2.1.3. Produtos contendo harpagófito comercializados em Portugal

O único medicamento comercializado em Portugal contendo raiz de harpagófito é um medicamento tradicional à base de plantas, do grupo dos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, designado por Harpadol Arkocápsulas 435 mg cápsulas. Cada cápsula contém 435 mg de raiz de *H. procumbens*, expressos em 1,2% de harpagósido, indicado para o tratamento da dor articular ligeira (Denner, 2007).

Para o tratamento inicial, devem tomar-se 2 cápsulas às três principais refeições, enquanto que no tratamento de manutenção se deve tomar apenas 1 cápsula ao pequeno-almoço, almoço e jantar (Committee on Herbal Medicinal Products, 2008).

2.1.4. Interações com fármacos: segurança em doentes tratados com varfarina

Existem estudos que revelam uma possível interação entre o extrato de harpagófito com anticoagulantes. A explicação para este risco parece relacionar-se com o metabolismo de ambos os compostos: o harpagófito tem efeito inibidor do CYP450, o qual metaboliza também a varfarina. Deste modo, pode existir contraindicação na sua associação, já que a inibição do complexo enzimático pela planta aumenta a concentração de fármaco no sangue, havendo risco hemorrágico. Contudo, não existem evidências clínicas de episódios hemorrágicos provocados pela utilização simultânea da varfarina com produtos contendo harpagófito (Denner, 2007; Ge, Zhang e Zuo, 2014).

A monografia da planta emitida pela EMA indica um período de utilização não superior a 4 semanas, sobretudo pelos efeitos adversos a nível gastrointestinal (Committee on Herbal Medicinal Products, 2008) e a utilização do harpagófito com a varfarina, se necessária, deverá ser reavaliada e devidamente monitorizada, de forma a evitar riscos para a saúde dos utilizadores.

2.2. Arnica (*Arnica montana* L.)

A Arnica é uma planta nativa da Europa Central, pertencente à família das Asteráceas. O uso das suas flores, de coloração amarelo-alaranjada, tem aumentado gradualmente graças às propriedades anti-inflamatórias que as tornam úteis para o tratamento de condições patológicas dolorosas, complicações pós-operatórias, sintomas da osteoartrite e doenças traumáticas (Cunha, 2006; Iannitti *et al.*, 2014).

2.2.1. Compostos ativos responsáveis pela ação anti-inflamatória

As moléculas às quais se atribuem efeitos anti-inflamatórios são a helenalina e outras lactonas sesquiterpénicas, como a dihidrohelenalina e seus ésteres (Iannitti *et al.*, 2014).

2.2.2. Atividade anti-inflamatória

Os extratos alcoólicos contendo helenalina têm sido usados para situações inflamatórias em doenças reumáticas, entorses e distensões, feridas e inflamações superficiais cutâneas (Berges *et al.*, 2009; Iannitti *et al.*, 2014).

A ação anti-inflamatória deve-se à capacidade da helenalina para inibir a expressão do NF- κ B, cuja ativação induz o processo inflamatório. Os estudos *in vitro* revelam que a helenalina inibe a quimiotaxia, ou seja, o recrutamento de leucócitos para o local da inflamação, inibe a atividade da LOX e dos leucotrienos e a produção de óxido nítrico no tecido vascular (Iannitti *et al.*, 2014).

2.2.3. Utilização de produtos contendo arnica em Portugal

Existem várias formulações de aplicação tópica contendo arnica, indicadas para reduzir a sintomatologia das afeções do sistema musculoesquelético. Um estudo realizado com 174 pacientes demonstrou que a aplicação de um gel contendo arnica, para a osteoartrite, apresentou os mesmos benefícios que o tratamento com ibuprofeno (Cameron e Chrubasik, 2013).

A EMA aprova a utilização de formas semissólidas para uso cutâneo porque a administração oral de extratos de arnica tem efeitos adversos cutâneos associados a alergias às Asteráceas. Os estudos realizados em pacientes com artrites na mão, tratados com gel contendo arnica, revelaram uma frequência de efeitos adversos muito baixa, manifestada por alergias e sensibilização da pele após aplicação do produto (Committee on Herbal Medicinal Products, 2013; Iannitti *et al.*, 2014).

2.2.4. *Interações com fármacos: segurança em doentes tratados com varfarina*

Não se sabe, até à data, se os extratos contendo arnica interagem com a varfarina. Contudo, uma vez que as formulações disponíveis são para aplicação tópica e a absorção sistémica dos compostos ativos dos extratos da planta é diminuída, a interação com a varfarina não está descrita (Committee on Herbal Medicinal Products, 2013; Ramsay *et al.*, 2005).

2.3. **Consolda (*Symphytum officinale*)**

A consolda, uma planta da família das Boragináceas originária da Europa, é tradicionalmente usada pelas suas propriedades anti-inflamatórias, nomeadamente em fraturas ósseas, inflamação das articulações, hematomas e entorses. As raízes são usadas há vários séculos em preparações para aplicação externa, sob forma de extratos etanólicos, pois nestas estruturas estão contidas moléculas com atividade anti-inflamatória (Stickel e Seitz, 2000).

2.3.1. *Compostos ativos responsáveis pela ação anti-inflamatória*

As raízes da consolda armazenam alantoína e ácidos fenólicos, aos quais se atribuem as suas propriedades anti-inflamatórias. Os ácidos fenólicos mais abundantes são os ácidos rosmarínico, clorogénico e cafeico (Staiger, 2012).

2.3.2. *Atividade anti-inflamatória*

A alantoína estimula a proliferação e regeneração dos tecidos e o ácido rosmarínico causa a inibição da ativação das proteínas do complemento, o que leva ao efeito anti-inflamatório dos extratos (Stickel e Seitz, 2000). Vários estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que o ácido rosmarínico é capaz de inibir a síntese de prostaglandinas e da prostaciclina (PGI₂) (Staiger, 2012).

Os ensaios clínicos realizados em humanos revelaram eficácia e boa tolerabilidade dos produtos contendo extratos de consolda em distensões, mialgias e osteoartrite, com significativa redução da dor e inchaço e melhoria da função articular (Staiger, 2013).

2.3.3. *Utilização de produtos contendo consolda em Portugal*

Em Portugal é comercializado um creme contendo consolda. Designa-se Elás 350 mg/g creme e contém extrato etanólico de raiz de *Symphytum officinale*. Está indicado para o tratamento da dor em entorses e contusões ligeiras (Committee on Herbal Medicinal Products, 2015a). Deverá ser aplicado em adultos e idosos, duas vezes por dia, na região afetada se esta não apresentar lesões ou feridas. (Committee on Herbal Medicinal Products, 2015b).

2.3.4. Interações com fármacos: segurança em doentes tratados com varfarina

Até à data, os estudos não revelaram interações entre os extratos contendo consolida e a varfarina. Uma vez que os produtos são de aplicação tópica, a sua utilização não demonstrou, por enquanto, a ocorrência de riscos quando usados com a terapêutica anticoagulante (Committee on Herbal Medicinal Products, 2015b).

2.4. Género *Capsicum* L.

As plantas do género *Capsicum* L., *Capsicum annuum* e *Capsicum frutescens*, da família das Solanáceas, caracterizam-se pelos seus frutos doces (pimentos) e frutos picantes (piripíris), cuja pungência se deve à presença da capsaicina (Szallasi e Blumberg, 1999). Este composto tem sido explorado graças às evidências da sua ação como analgésico para a dor neuropática, fibromialgia e artrite reumatóide e como anti-inflamatório na osteoartrite (Derry *et al.*, 2014; Rollyson *et al.*, 2014).

A EMA contempla uma monografia relativa aos frutos do *Capsicum annuum* baseada no uso bem estabelecido, referenciando a utilização de emplastos e formas semissólidas para a dor muscular (Committee on Herbal Medicinal Products, 2014).

2.4.1. Compostos ativos responsáveis pela ação anti-inflamatória

A ação analgésica e anti-inflamatória dos frutos do género *Capsicum* L. deve-se à presença, nas suas sementes, dos capsaicinóides. A capsaicina, a dihidrocapsaicina e a novivamida ligam-se aos recetores da dor e são responsáveis pela sensação de “calor” atribuída às malaguetas, cuja pungência e ação farmacológica depende da quantidade em que se encontram nos frutos (Rollyson *et al.*, 2014).

2.4.2. Atividade anti-inflamatória

A ação anti-inflamatória dos capsaicinóides deve-se ao agonismo no recetor vanilóide e à capacidade de depleção no neuropeptídeo P, substância relacionada com a dor (Jorge *et al.*, 2011). O recetor vanilóide é uma proteína que reage perante o “calor” induzido pela capsaicina e está, também ele, envolvido nos estímulos físicos e químicos da dor (Szallasi e Blumberg, 1999). A capsaicina é uma substância lipófila que, quando se liga aos nociceptores da pele, induz a libertação de moléculas proinflamatórias, como a substância P.

Numa fase inicial, ocorre excitação neuronal seguida de um aumento da sensibilidade ao estímulo nociceptivo. Depois há um período de diminuição da sensibilidade à dor que, com a utilização crónica dos capsaicinóides, dá lugar a uma dessensibilização reversível que conduz ao alívio da dor (Derry *et al.*, 2014).

2.4.3. Utilização de produtos contendo capsaicina em Portugal

As preparações em creme contendo capsaicina são úteis para a osteoartrite e artrite reumatóide (Derry *et al.*, 2014). A aplicação cutânea alivia a dor, após utilizações sucessivas, em situações pós-cirúrgicas, neuralgias e nas desordens musculares e articulares (Anogianaki *et al.*, 2006).

As formulações eficazes e mais vantajosas são as que permitem a aplicação tópica da capsaicina, sobretudo pomadas, cremes, géis e emplastos. Quando aplicada na pele, a absorção sistémica é quase nula e a ação farmacológica reduz-se ao local da aplicação (Derry *et al.*, 2014), uma vez que a capsaicina é absorvida a nível cutâneo e os efeitos adversos resumem-se a ardor e eritema (Rollyson *et al.*, 2014).

Um estudo com mais de 1550 voluntários com afeções musculoesqueléticas utilizando emplastos contendo 0,025% de capsaicina demonstrou uma melhoria dos sintomas em mais de 30% em relação ao placebo (Jorge *et al.*, 2011).

Em Portugal comercializam-se os emplastos térmicos da Hansaplast, contendo 112-167 mg de extrato alcoólico de *Capsicum annum*, correspondente a 4,8 mg de capsaicinóides expressos em capsaicina. Pode-se colocar um emplastro por dia, por um período de 4 a 12 horas. Um novo emplastro pode ser aplicado na mesma zona 12 horas após retirar o anterior, desde que a pele não apresente lesões.

Uma outra formulação disponível é um creme, designado Neodor, contendo oleoresina de *Capsicum annum*, equivalente a 25 mg de capsaicina, indicado para alívio da dor ligeira a moderada de natureza articular, que pode ser aplicado até 4 vezes por dia na área afetada (Committee on Herbal Medicinal Products, 2015c).

2.4.4. Interações com fármacos: segurança em doentes tratados com varfarina

Não existem evidências de que a capsaicina tenha interação com a varfarina. Apesar da capsaicina apresentar efeito anticoagulante e antiplaquetário (Rollyson *et al.*, 2014), não se conhecem interações entre a capsaicina e os anticoagulantes quando esta é utilizada por via tópica (Committee on Herbal Medicinal Products, 2015c).

3. Papel do farmacêutico na prevenção e monitorização de interações

A varfarina é um fármaco amplamente usado, apesar das interações que apresenta com outros fármacos, com plantas medicinais e com alimentos. A janela terapêutica curta aumenta a importância de estar atento aos sinais de alerta e, do ponto de vista clínico, a monitorizar os seus efeitos através do controlo do INR.

O farmacêutico tem um papel importante no que respeita à monitorização dos efeitos da varfarina. Por um lado, na iniciação da terapêutica com a varfarina, cabe ao farmacêutico promover a adesão à terapêutica e enunciar os cuidados que os doentes devem ter para minimizar os riscos associados, sobretudo quais os medicamentos, suplementos alimentares e alimentos que devem evitar para não terem sangramento.

Por outro lado, devem assegurar que os utentes cumprem a terapêutica e acautelar-se quanto aos sinais e sintomas que possam revelar a ocorrência de interações, referenciando os utentes ao médico, se tal for necessário.

Finalmente, no que respeita ao ato de dispensação de produtos de venda livre, o farmacêutico deve ter a preocupação de questionar os utentes sobre as terapêuticas habituais de cada um, evitando ceder medicamentos que possam representar interações com as mesmas. No caso da varfarina, dado o enorme número de fármacos e outros produtos que com ela interagem, é muito importante conhecer o que é que pode ser ou não cedido, deixando passar essa informação aos doentes, para que estejam conscientes dos cuidados que devem ter e quais os produtos que devem evitar, salvaguardando a segurança e a sua saúde.

4. Conclusão

A associação dos AINEs com a varfarina pode originar interações clinicamente relevantes, nomeadamente pelo risco hemorrágico e, como tal, as associações devem ser evitadas ou devidamente monitorizadas se não se puderem evitar.

No que diz respeito ao tratamento e alívio sintomático das desordens musculoesqueléticas, para as quais se indica um AINE, há que ter em conta que os doentes tratados com varfarina deverão utilizar outro tipo de produtos que, simultaneamente, sejam eficazes e seguros. As plantas surgem como alternativas no tratamento destas afeições, principalmente no alívio da dor e da inflamação a elas associadas.

Os efeitos anti-inflamatórios do harpagófito estão bem documentados e parece que esta planta pode ser uma alternativa eficaz no alívio da dor e inflamação, nomeadamente em tratamentos curtos, de forma a minimizar os efeitos das interações que, teoricamente, podem ocorrer com a terapia anticoagulante. A associação dos dois compostos deverá ser estudada mais aprofundamente, para se avaliar com rigor quais os riscos inerentes.

A arnica e a consolida, uma vez que existem em formulações de uso cutâneo, para aplicar nas zonas afetadas, evidenciam eficácia na osteoartrite, mialgias, contusões e fraturas. O facto de não estarem descritas interações e as vantagens da administração por via tópica torna-as boas opções para aconselhar aos doentes tratados com varfarina e para tratamentos de curta duração.

Os emplastros e cremes contendo *Capsicum* L. evidenciam eficácia e segurança e, dado que a absorção sistémica dos capsaicinóides é muito baixa, poderão constituir formulações úteis para estes doentes.

Não existem ainda muitas opções disponíveis, aprovadas pelo Infarmed, relativas a produtos contendo extratos de plantas com ação anti-inflamatória e, algumas delas, não são totalmente aconselhadas para os doentes tratados com varfarina. Ainda assim, as preparações de uso tópico são mais comuns e representam as alternativas mais seguras, uma vez que diminuem a probabilidade de ocorrência de interações a nível sistémico.

Os compostos extraídos das plantas são complexos e exigem mais estudos e mais evidências para avaliar a sua segurança nos doentes em causa. É importante estudar todas as variáveis que influenciam a farmacodinâmica e farmacocinética da varfarina, para descartar as interações do uso concomitante com as plantas e assegurar que os produtos usados por estes doentes não põem em causa a sua saúde.

5. Bibliografia

ANOGLIANAKI, A. et al. - Capsaicin an irritant anti-inflammatory compound. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**. 21:1-2 (2006) 1–4.

BAUER, K. A - Pros and cons of new oral anticoagulants. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program**. 2013:2013) 464–70.

BEG, S. et al. - Systematic review of herbals as potential anti- inflammatory agents: Recent advances , current clinical status and future perspectives. **Pharmacognosy Reviews**. 5:10 (2011) 120–137.

BEITER, T. et al. - Exercise, skeletal muscle and inflammation: ARE-binding proteins as key regulators in inflammatory and adaptive networks. **Exercise Immunology Review**. 21:2015) 42–57.

BERGES, C. et al. - Helenalin suppresses essential immune functions of activated CD4+ T cells by multiple mechanisms. **Molecular Immunology**. 46:15 (2009) 2892–2901.

BRANCO, J. C. et al. - Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. **RMD Open**. 2:1 (2016) e000166.

BRISTOL-MYERS SQUIBB - COUMADIN® (warfarin sodium) Medication Guide. USA 2015.

CAMERON, M.; CHRUBASIK, S. - Topical herbal therapies for treating osteoarthritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 5 (2013).

CASTEL-BRANCO, M. M. et al. - As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. **Acta Farmacêutica Portuguesa**. 2:2 (2013) 79–87.

CHOI, K. H. et al. - Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. **Journal of Korean Medical Science**. 25:3 (2010) 337–341.

CHRUBASIK, J. E.; ROUFOGALIS, B. D.; CHRUBASIK, S. - Evidence of Effectiveness of Herbal Antiinflammatory Drugs in the Treatment of Painful Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain. **Phytotherapy Research**. 21:7 (2007) 675–683.

CICHOKE, A. J. - **Bromelain** [Em linha]. Fourth ed. [S.l.] : Elsevier, 2013 Disponível em WWW:URL:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437723335000717>.

COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **Community Herbal Monograph on Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri Decne, radix** [Em linha] [Consult. 29 jan. 2016]. Disponível em WWW:URL:<http://www.ema.europa.eu/ema/>.

COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **Community herbal monograph on Arnica montana L., flos** [Em linha] [Consult. 29 jan. 2016] Disponível em WWW:URL:www.ema.europa.eu/ema/.

COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - Community **herbal monograph on Capsicum annuum** [Em linha] [Consult. 29 jan. 2016] Disponível em WWW:URL:<http://www.ema.europa.eu/ema/>.

COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **Comfrey root Symphytum officinale L., radix** [Em linha], atual. 2015. a. [Consult. 28 jan. 2016]. Disponível em WWW:URL:www.ema.europa.eu/ema/.

COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **European Union herbal monograph on Symphytum officinale L., radix** [Em linha], atual. 2015. b. [Consult. 28 jan. 2016]. Disponível em WWW:URL:www.ema.europa.eu/ema/.

COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - **European Union herbal monograph on Capsicum annuum L. var. minimum (Miller) Heiser and small fruited varieties of Capsicum frutescens L., fructus** [Em linha], atual. 2015. c. [Consult. 29 jan. 2016]. Disponível em WWW:URL:www.ema.europa.eu/ema/.

CONNER, E. M.; GRISHAM, M. B. - Inflammation, free radicals, and antioxidants. **Nutrition**. 12:4 (1996) 274–277.

CUNHA, A. P. Da - *Farmacognosia e fitoquímica*. Portugal : Fundação Calouste Gulbenkian, 2006. ISBN 9789723111422.

DENNER, S. S. - A review of the efficacy and safety of devil's claw for pain associated with degenerative musculoskeletal diseases, rheumatoid, and osteoarthritis. **Holistic Nursing Practice**. 21:2007) 203–207.

DERRY, S. et al. - Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 4:september (2014) 1–39.

FERRERO-MILIANI, L. et al. - Chronic inflammation: Importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. **Clinical and Experimental Immunology**. 147:2 (2007) 227–235.

FIEBICH, B. L. et al. - Molecular targets of the antiinflammatory *Harpagophytum procumbens* (Devil's claw): Inhibition of TNF α and COX-2 gene expression by preventing activation of AP-1. **Phytotherapy Research**. 26:6 (2012) 806–811.

GE, B.; ZHANG, Z.; ZUO, Z. - Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**. 2014:2014).

BCGuidelines.ca - *Warfarin Therapy Management* [Em linha], atual. 2015. [Consult. 29 jan. 2016]. Disponível em WWW:URL:<http://www2.gov.bc.ca/>.

HARDMAN JG, LIMBIRD LE, G. A. - *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10ª Edição. ISBN 9788586804281.

Harpagophytum procumbens (Devil 's Claw) - [Em linha], atual. 2008. [Consult. 23 jan. 2016]. Disponível em WWW:URL:<http://www.altmedrev.com/>.

HOLMES, D. R. et al. - Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. **Journal of the American College of Cardiology**. 54:2 (2009) 95–109.

IANNITTI, T. et al. - Effectiveness and Safety of Arnica montana in Post-Surgical Setting, Pain and Inflammation. **American Journal of Therapeutics**. 000:2014).

JOHNSON, J. et al. - Clinical Pharmacogenetics Implementation consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. 90:4 (2011) 625–629.

JORGE, L. L.; FERES, C. C.; TELES, V. E. P. - Topical preparations for pain relief: Efficacy and patient adherence. **Journal of Pain Research**. 4:February (2011) 11–24.

MIDLÖV, P.; ERIKSSON, T.; KRAGH, A. - **Drug-related problems in the elderly**. [S.l.] : Springer Netherlands, 2009. ISBN 9789048124459.

MNCWANGI, N. et al. - Devil's Claw - A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. **Journal of Ethnopharmacology**. 143:3 (2012) 755–771.

MOBASHERI, A. - Intersection of Inflammation and Herbal Medicine in the Treatment of Osteoarthritis. **Current Rheumatology Reports**. 14:6 (2012) 604–616.

MURRAY, M. T. - **Curcuma longa (Turmeric)** [Em linha]. Fourth ed. [S.l.] : Elsevier, 2013
Disponível em
WWW:URL:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437723335000845>.

PAVAN, R. et al. - Properties and therapeutic application of bromelain: a review. **Biotechnology Research International**. 2012:2012) 976203.

RAMSAY, N. A. et al. - Complimentary and alternative medicine use among patients starting warfarin. **British Journal of Haematology**. 130:5 (2005) 777–780.

REIKERÅS, O.; BORGEM, P. - Activation of markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis in musculoskeletal trauma. **PloS One**. 9:11 (2014) e107881.

ROLLYSON, W. D. et al. - Bioavailability of capsaicin and its implications for drug delivery. **Journal of Control Release**. 196:2014) 96–105.

SEELEY, R. R.; STEPHENS, T. D.; TATE, P. - **Anatomia e Fisiologia**. 6ª Edição. [S.l.] : Lusociência, 2003. ISBN 972-8930-07-0.

SEIBERT, K. et al. - Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 91:25 (1994) 12013–7.

SIDDIQUI, M. Z. - Boswellia Serrata, A Potential Antiinflammatory Agent: An Overview. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**. 73:3 (2011) 255–261.

STAIGER, C. - Comfrey: a clinical overview. [Review]. **Phytotherapy Research**. 26:10 (2012) 1441–1448.

STAIGER, C. - Comfrey root: From tradition to modern clinical trials. **Wiener Medizinische Wochenschrift**. 163:3-4 (2013) 58–64.

STICKEL, F.; SEITZ, H. K. - The efficacy and safety of comfrey. **Public Health Nutrition**. 3:4A (2000) 501–508.

SZALLASI, A.; BLUMBERG, P. M. - Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. **Pharmacological Reviews**. 51:2 (1999) 159–212.

VAZ, A. F. et al. - **Anticoagulantes orais: recomendações para a prevenção de tromboembolismo na fibrilhação auricular** [Em linha], atual. 2013. [Consult. 17 fev. 2016]. Disponível em WWW:URL:<http://www.arslvt.min-saude.pt/>.

YARNELL, E. L.; ABASCAL, K. - **Urtica dioica (Stinging Nettle)** [Em linha]. Fourth ed. [S.l.] : Elsevier, 2013 Disponível em WWW:URL:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437723335001292>.

YOUNG, I. S.; WOODSIDE, J. V - Antioxidants in health and disease. **Journal of Clinical Pathology**. 54:2001) 176–186.

YUAN, G. et al. - Natural products and anti-inflammatory activity. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**. 15:2 (2006) 143–152.