



Nuno Rocha de Jesus

O risco de interações farmacocinéticas associado ao consumo de produtos naturais por doentes oncológicos

Monografia realizada no âmbito da unidade 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

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Nuno Rocha de Jesus

O risco de interações farmacocinéticas associado ao consumo de produtos naturais por doentes oncológicos

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

Julho de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Nuno Rocha de Jesus, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2010139758, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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, 5 de julho de 2016

(Nuno Rocha de Jesus)

A Tutora

(Professora Doutora Maria Graça Campos)

O Aluno

(Nuno Rocha de Jesus)

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais e irmã pelo apoio incondicional e por me terem ensinado a lutar para conseguir alcançar os meus objetivos.

À Sofia pela paciência e ajuda, foram preciosas em muitos momentos.

À Professora Doutra Maria Graça Campos pela orientação, ajuda e pelas oportunidades que me proporcionou ao longo do curso.

Lista de Abreviaturas

ABC – cassete de ligação de ATP

ATP – Trifosfato de Adenosina

CYP – Citocromo P450

DGS – Direção Geral de Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico

MFC – Monitorização Farmacocinética Clínica

MRP – Proteína de multirresistência a fármacos

P-gp – Glicoproteína P

SNS – Sistema Nacional de Saúde

UGT – uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase

Índice

Resumo	i
1. Introdução.....	1
1.1. Epidemiologia do Cancro	1
1.2. Etiologia e Fisiopatologia das Doenças Oncológicas	2
1.3. Prevenção de doenças oncológicas	3
1.4. Principais fármacos utilizados na terapia oncológica.....	3
1.5. Farmacocinética dos Medicamentos Antineoplásicos	6
1.6. O consumo de Plantas Medicinais entre doentes oncológicos.....	7
1.7. Interações Farmacocinéticas entre produtos naturais e antineoplásicos	8
2. Objetivos.....	9
3. Métodos.....	9
4. Resultados.....	9
5. Risco de Interação com as plantas identificadas	14
6. Críticas ao estudo	17
7. Discussão.....	18
8. Conclusão.....	20
9. Bibliografia.....	21
Anexos	25

Índice de Tabelas

Tabela 1	4
Tabela 2.....	10
Tabela 3	11
Tabela 4	11
Tabela 5	12
Tabela 6	13
Tabela 7	14

Resumo

Os doentes oncológicos recorrem frequentemente a produtos naturais concomitantemente com a quimioterapia com o objetivo de tratar a doença, aliviar os sintomas da doença ou minimizar efeitos adversos associados à medicação. Para a maior parte destes produtos não existem estudos que suportem os seus benefícios e eficácia e são usados de forma leviana pelos doentes que acreditam que por se tratar de produtos naturais não têm efeitos adversos. No entanto, os fármacos utilizados em quimioterapia apresentam margens terapêuticas estreitas, o que significa que alterações na farmacocinética destes fármacos facilmente conduzem a situações de toxicidade ou concentrações subterapêuticas, podendo ambas colocar em causa a vida do doente.

Com a presente monografia, pretende-se conhecer o perfil de consumo de uma amostra de doentes oncológicos que recebem assistência médica na cidade de Coimbra e analisar os produtos naturais sinalizados quanto ao risco de interação com medicamentos.

Constatou-se que 57,7% dos doentes inquiridos recorrem a estes produtos, sendo mais frequente o consumo por pessoas com idade superior a 65 anos. 73% destes doentes não comunicou ao médico nem ao farmacêutico que utilizava estes produtos e 53% refere que os toma por recomendação de familiares ou amigos.

Abstract

Cancer patients often use natural products concomitantly with chemotherapy in order to treat the disease, alleviating the symptoms or minimize adverse effects associated with the medication. For most of these products there are no studies that support the benefits and effectiveness and they are used lightly by patients who believe that natural products do not have adverse effects. However, the drugs used in chemotherapy have narrow therapeutic window, which means that little changes in their pharmacokinetics easily lead to situations of toxicity or subtherapeutic concentrations. Both situations jeopardize the patient's life.

The purpose of this monograph is to know the consumption profile of a sample of cancer patients who receive medical care in the city of Coimbra and to analyze the risk of interaction with drugs of herbs flagged.

It was found that 57.7% of patients surveyed consume these products. 73% of them did not report to the doctor or the pharmacist and 53% refer that it was family or friends who advised them to use it.

I. Introdução

O termo cancro não se refere a uma única doença, mas sim a um grupo de doenças caracterizadas por crescimento celular anormal¹. As células dividem-se diariamente para substituir células envelhecidas, havendo um equilíbrio entre divisão e morte celular. O cancro surge quando este equilíbrio se perde e origina uma massa designada tumor^{2; 3}.

Os tumores podem ser classificados em benignos ou malignos, sendo que apenas estes últimos correspondem a cancro. Os tumores malignos apresentam a capacidade de invadir tecidos adjacentes e de migrarem pelos sistemas sanguíneo e/ou linfático, originando tumores noutras regiões do organismo (metástases)^{1; 2}.

I.1. Epidemiologia do Cancro

A incidência das doenças oncológicas tem vindo a aumentar em Portugal, como mostra o relatório de 2015 da Direção Geral de Saúde (DGS). Este aumento deve-se principalmente ao aumento da esperança de vida e às alterações do estilo de vida da população portuguesa. Prevê-se que o cancro seja uma das doenças do futuro e que implicará não só uma clinica multidisciplinar como também uma vertente política e social⁴. Estima-se que em 2015 existiam cerca de 50000 doentes oncológicos e prevê-se que este número aumente durante os próximos anos, calculando-se que em 2035 sejam cerca de 63000⁵.

Em 2010, as neoplasias mais frequentes eram o cancro da próstata, da mama, do colon e das vias respiratórias. O cancro da mama, do colo do útero e colon-rectal apresentam meios de rastreio que podem ser aplicados à população, cabendo às unidades de cuidados de saúde primários sinalizar e convidar os utentes a realizarem estes rastreios. O número de rastreios aumentou entre 2010 e 2014. No entanto, o número de doentes que realiza o rastreio continua a ser significativamente inferior ao número de doentes que é convidado a realizá-lo⁴.

Como esperado, tem-se observado um aumento do consumo de medicamentos antineoplásicos acompanhado por um aumento de custos, sobretudo devido aos novos fármacos. No primeiro semestre de 2015, em relação ao período homólogo de 2014 constatou-se um aumento de 9,8% dos custos enquanto o aumento de consumo foi apenas de 4,5%. Observa-se uma preferência para a utilização de novos fármacos, aumentando a pressão sobre o Serviço Nacional de Saúde (SNS). É fundamental monitorizar de forma

sistemática a efetividade dos tratamentos oncológicos para garantir que o aumento do custo de tratamento é justificável⁴.

1.2. Etiologia e Fisiopatologia das Doenças Oncológicas

Num tecido normal, o número de células é controlado rigorosamente, havendo um equilíbrio entre as divisões celulares e a apoptose de células envelhecidas ou desnecessárias. A apoptose é um processo de morte celular programado, sendo um processo regulado pela célula³.

O cancro é uma doença multifatorial que resulta da influência de fatores genéticos e fatores ambientais⁶. A conversão de uma célula normal em neoplásica é designada por transformação e tem início na alteração do material genético¹. Em média, é necessário que ocorra mutação em 4 a 6 genes que beneficiem a sobrevivência celular. Por este motivo, a incidência da maioria dos tumores é maior em idades mais avançadas⁶.

O evento mutagénico pode ser desencadeado por exposições ambientais (como radiações ionizantes, raios ultravioleta ou agentes biológicos), exposições ocupacionais (por exemplo, a exposição ao benzeno), estilo de vida (destacam-se o consumo de álcool, tabaco e dieta rica em hidratos de carbono) e medicamentos. As mutações responsáveis pela transformação neoplásica podem também ser herdadas do progenitor¹; ³. Estas mutações correspondem a menos de 5% dos cancros mortais³; ⁶.

Na patogénese do cancro destacam-se duas classes de genes: proto-oncogenes e os genes supressores de tumores. Os proto-oncogenes são genes que promovem a proliferação celular. Quando mutados originam oncogenes que são mais ativos e originam a formação de tumores. Os genes supressores de tumores codificam proteínas que impedem a divisão incorreta da célula. Estes genes contribuem para o desenvolvimento de tumores quando são sub-expressos ou sofrem uma mutação que os inativa. Além destes genes, mutações nos genes que codificam proteínas envolvidas na reparação de erros no DNA também contribuem para uma maior propensão para o desenvolvimento de cancro¹; ⁶.

Após a transformação neoplásica (ou carcinogénese), ocorre uma excessiva produção de células que resulta de um aumento inadequado da divisão celular ou da incapacidade de as células anormais ou envelhecidas realizarem a apoptose. Nestas células é comum ocorrer a ativação da enzima telomerase, uma enzima que normalmente só ocorre nas células estaminais. O encurtamento dos telómeros é um mecanismo de senescência celular que

limita o número de divisões que uma célula pode fazer. A telomerase regenera as extremidades teloméricas dos cromossomas, tornando as células tumorais imortais³; ⁶.

Além disso, as células neoplásicas adquirem a capacidade de se disseminarem pelo organismo¹; ³. A metastização está associada à perda de adesão celular, à produção de enzimas que degradam a matriz extracelular, à capacidade de se moverem através da matriz degradada e à angiogénese promovida pelo tumor. Na disseminação pela corrente sanguínea, apenas 0,1% das células tumorais resiste à agressão mecânica, oxido nítrico endotelial e à vigilância imunitária. A disseminação linfática é mais favorável às células tumorais, que muitas vezes proliferam nos vasos linfáticos. As células tumorais podem ainda disseminar-se através de cavidades do organismo. Por fim, existem ainda as metástases iatrogénicas que resultam de disseminação pela agulha utilizada para fazer biopsia. A migração das células tumorais leva a que surjam tumores secundários designados metastases³.

1.3. Prevenção de doenças oncológicas

Estima-se que mais de 60% das mortes por cancro seriam evitadas através de medidas preventivas, nomeadamente redução de fatores de risco conhecidos, rastreios, diagnóstico e tratamento precoce e quimioprevenção³. Esta última metodologia baseia-se na utilização de compostos naturais ou sintéticos com o objetivo de suprimir ou reverter a carcinogénese em fases precoces, prevenindo o desenvolvimento de tumores invasivos¹; ³. A quimioprevenção diz-se primária quando é utilizada para prevenir a doença em indivíduos saudáveis de alto risco e a secundária visa a prevenção em indivíduos com lesões pré-malignas. Há ainda a quimioprevenção terciária que pretende evitar o desenvolvimento de um novo tumor primário num individuo que já desenvolveu um cancro anteriormente¹.

1.4. Principais fármacos utilizados na terapia oncológica

Existem vários tipos de tratamentos para as doenças oncológicas. O *National Cancer Institute* destaca a cirurgia, radioterapia, imunoterapia, terapias dirigidas, terapias hormonais, transplante de células estaminais e a medicina de precisão¹; ⁷.

A quimioterapia é o tipo de tratamento que utiliza fármacos com o intuito de matar ou inibir o crescimento de células tumorais⁸. Pode ser classificada em¹; ⁹:

- a) Primária: quando é utilizada como tratamento de primeira linha.

- b) Neoadjuvante: quando é utilizada para reduzir a dimensão de tumores sólidos antes da realização de radioterapia ou cirurgia.
- c) Adjuvante: quando é utilizada após um tratamento principal, como cirurgia.
- d) Paliativa: quando não existe perspetiva de cura, sendo utilizada para o controlo de sintomas e melhoria da qualidade de vida.

Na Tabela I, estão resumidos os principais medicamentos antineoplásicos, ilustrando as classes de fármacos disponíveis e a diversidade de mecanismos de ação. No entanto, não se pretende fazer uma descrição exaustiva dos fármacos utilizados em oncologia.

Tabela I – Principais mecanismos de ação dos medicamentos antineoplásicos^{10; 11}

Grupo	Subgrupos	Mecanismo de ação	Exemplos
Citotóxicos	Alquilantes e citotóxicos relacionados	Induzem alterações no DNA, impedindo a proliferação celular.	Ciclofosfamida Clorambucilo Cisplatina
	Antimetabolitos	São incorporados no material genético ou combinam-se irreversivelmente com enzimas celulares, de modo a comprometerem a divisão celular.	Metotrexato Citarabina Gemcitabina 5-Fluorouracilo Mercaptopurina
	Inibidores da Topoisomerase I e II	Inibindo estas enzimas, impedem a replicação do DNA.	Irinotecano Etoposido
	Citotóxicos que se intercalam no DNA ^a	Intercalam-se na dupla hélice de DNA e bloqueiam a ação do complexo RNA polimerase.	Aclarrubicina Epirrubicina
	Citotóxicos que interferem com a tubulina	Atuam em fases específicas do ciclo celular (metáfase). Ligam-se à tubulina e impedem a sua polimerização, não havendo formação do fuso mitótico.	Alcalóide da vinca (ex., vincristina) Paclitaxel Colchicina
	Inibidores das tirosinacinas	Inibem a oncoproteína BCR-Abl, associada à leucemia mieloide crónica (imatinib). Podem ser utilizados noutros tumores que expressem recetores com domínios de tirosinacina.	Imatinib Lapatinib
	Outros citotóxicos	-	Asparaginase Hidroxiureia

^a A maioria dos fármacos deste grupo são antibióticos antracíclicos.

Grupo	Subgrupos	Mecanismo de ação	Exemplos
Hormonas e Anti-hormonas ^b	Hormonas	Apresentam vários mecanismos de ação. São particularmente importantes no tratamento do cancro da mama, do endométrio ou da próstata.	Procabazina Análogos da GnRH
	Anti-hormonas		Aminoglutetimida Anastrozol Tamoxifeno
Modificadores da Resposta Biológica	Estimuladores do sistema imunitário	Estimulam a resposta antitumoral do sistema imunitário (por exemplo, linfócito T, células K, células NK, macrófagos e linfócitos B).	Interferão alfa-2A Interleucina-2 Filagastim
	Anticorpos Monoclonais	Apresentam diferentes mecanismos de ação de acordo com o alvo contra o qual são produzidos.	Rituximab Transtuzumab

Os fármacos utilizados em Oncologia apresentam um índice terapêutico estreito e um maior potencial para causar efeitos adversos. Raramente são a causa da morte dos doentes, mas estão frequentemente associados a efeitos adversos, que tornam os tratamentos intoleráveis¹². Estes fármacos constituem bons candidatos à realização de Monitorização Terapêutica de Fármacos (MTF), para ajuste de dose, pois apresentam¹²; ¹³:

- ✓ Índice terapêutico apertado;
- ✓ Grande variação interindividual;
- ✓ Relação concentração-efeito bem definida;
- ✓ Avaliação de ensaios clínicos viáveis e confiáveis.

Estas características são comuns a outros grupos farmacoterapêuticos, como os antibióticos, imunossuppressores, antiepiléticos e antirretrovirais, nos quais já se utiliza a MTF¹².

Embora estes fármacos apresentem diferentes mecanismos de ação, muitos efeitos adversos são comuns à maioria deles¹⁰:

- ✓ Necrose acentuada associada ao extravasamento de medicamentos IV;
- ✓ Hiperuricemia secundária a comprometimento renal;
- ✓ Náuseas e vômitos;
- ✓ Depressão da medula óssea;
- ✓ Comprometimento da resposta imunitária;
- ✓ Alopecia;
- ✓ Teratogenicidade (não devendo ser utilizados nem manuseados por grávidas).

^b São particularmente importantes no tratamento do cancro da mama, do endométrio ou da próstata.

I.5. Farmacocinética dos Medicamentos Antineoplásicos

A maioria dos fármacos antineoplásicos sofrem metabolização de Fase I e/ou II. Na Fase I, o complexo enzimático Citocromo P450 (CYP) desempenha um papel importante no metabolismo destes fármacos, principalmente as isoformas 1A, 2C e 3A. Na Fase II, ocorrem reações de conjugação, entre as quais se destaca a glucuronidação promovida pela enzima uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase (UGT)¹⁴.

São também numerosos os fármacos antineoplásicos que atuam como substrato de proteínas transportadoras como a glicoproteína P (P-gp), a proteína de resistência do cancro da mama (BCRP), a proteína de multirresistência a fármacos 1 e 2 (MRP1 e MRP2). Muitos destes transportadores, pertencentes à superfamília de transportadores de cassete de ligação de ATP (ABC), participam na absorção (no pulmão e intestino), metabolização e eliminação (rim e fígado) de vários compostos químicos e têm um papel importante na barreira hemato-encefálica, hemato-testicular e na placenta. Desta forma, estes transportadores influenciam o comportamento farmacocinético e a toxicidade dos fármacos antineoplásicos^{14, 15}.

Estes transportadores podem conferir às células resistência aos fármacos antineoplásicos, comprometendo o sucesso da quimioterapia. As células tumorais podem sobre-expressar transportadores ABC que funcionam como bombas de efluxo que reduzem a concentração de fármaco no interior da célula¹⁵. Por exemplo, a MRP1 (codificada pelo gene *ABCC1*) transporta para o exterior da célula etopósido conjugado com ácido glucurónico e doxorubicina conjugada com glutathione^{14, 16}.

O consumo de produtos naturais pode interferir com a farmacocinética dos fármacos antineoplásicos uma vez que alguns compostos bioativos tem a capacidade de inibir ou estimular enzimas de metabolização como o complexo enzimático CYP450 e proteínas transportadoras. Estas alterações farmacocinéticas podem ter implicações graves uma vez que estamos a utilizar fármacos com uma janela terapêutica estreita^{14, 15, 17}.

Os flavonoides são os compostos fenólicos mais comuns nas plantas, estando presentes na maioria dos produtos naturais, mas também nos frutos e vegetais da dieta humana, e apresentam capacidade de modular os transportadores P-gp e MRP1. Nalguns casos, esta modulação pode ser benéfica. Por exemplo, caemferol, acacetina, naringenina e genisteina são flavonoides que potenciam a ação citotóxica do metabolito SN-38 (um metabolito do irinotecan) e da mitoxantrona, pois permitem obter concentrações mais elevadas no interior de células tumorais que expressam o transportador BCRP/ABCG2¹⁵.

1.6. O consumo de Plantas Medicinais entre doentes oncológicos

O consumo de plantas medicinais ou produtos à base de plantas medicinais tende a aumentar, particularmente entre os doentes oncológicos^{14, 18, 19, 20}. Em vários países desenvolvidos a percentagem de doentes oncológicos a utilizar estes produtos ultrapassa os 50%^{14, 19}. Entre 20 a 70% dos utilizadores destes produtos não comunicam este consumo aos profissionais de saúde, porque julgam que vão obter uma resposta reprovadora ou por falta de interesse dos profissionais de saúde¹⁹.

Os produtos de fitoterapia são comumente utilizados em situações de automedicação, para resolução e prevenção de situações ligeiras. No entanto, é comum a sua utilização por portadores de doenças crónicas, como os doentes oncológicos²⁰. A utilização destes produtos por doentes oncológicos está associada à crença de que podem (1) matar células tumorais, (2) melhorar sintomas relacionados com a doença ou (3) reduzir a toxicidade provocada pela quimioterapia ou radioterapia¹⁴. Em raras ocasiões estes doentes podem utilizar as Medicinas Alternativas como substituto da Medicina Convencional²¹.

Muitas plantas medicinais demonstraram efeitos citotóxicos em estudos pré-clínicos, mas os seus benefícios na prática clínica não estão bem determinados. Na maior parte dos casos, não foram realizados estudos clínicos que sustentem a sua atividade em humanos. Por exemplo, para a maior parte dos casos não existem dados que confirmem que a toma por via oral produza *in vivo* a concentração mínima necessária para causar o efeito observado *in vitro*. Para que a fitoterapia possa ser corretamente aplicada à oncologia é necessário gerar evidência através de ensaios clínicos rigorosos¹⁷.

Outra dificuldade associada à utilização de produtos de fitoterapia é a ausência de um controlo de qualidade rigoroso (como “*fingerprinting*” de DNA, perfil químico e ensaios de atividade biológica) que permitam obter produtos padronizados¹⁴. A definição destes produtos não é pacífica, pois existem preparações à base de plantas medicinais classificadas como medicamentos, sendo sujeitos a um rigoroso controlo de qualidade, segurança e eficácia necessitando de uma Autorização de Introdução do Mercado concedida pelo INFARMED, I.P. ou outra entidade competente, enquanto outros são colocados no mercado como suplementos alimentares, não lhes sendo exigido demonstrações de eficácia, segurança ou qualidade, apenas lhes é exigido que notifiquem a DGAV^{22, 23}.

Estes produtos são de fácil acesso, podendo ser adquiridos em farmácias, locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica, supermercados, estabelecimentos como ervanárias, outros locais de venda de produtos naturais ou através da Internet. Muitos

destes produtos são já utilizados como uma componente comum da dieta, existindo uma exposição humana significativa aos mesmos^{20, 22}.

1.7. Interações Farmacocinéticas entre produtos naturais e antineoplásicos

A maioria dos fármacos antineoplásicos apresenta uma janela terapêutica estreita. Além disso é frequente verificar-se variabilidade de resposta farmacocinética inter-individual, dificultando o ajuste de dose e a prevenção de reações adversas^{12, 13}. A variabilidade farmacocinética é principalmente devida a variações na absorção, vias de metabolização ou ativação e na eliminação dos fármacos¹². Estas características dos medicamentos antineoplásicos contribuem para a elevada frequência de interações farmacológicas nos doentes oncológicos, que frequentemente são polimedicados¹².

As interações medicamentosas podem ser definidas como a ocorrência de uma resposta clínica ou farmacológica com a utilização de dois fármacos em simultâneo, que não ocorre quando se utiliza cada um dos fármacos individualmente¹⁸. Podem ser categorizadas em farmacêuticas (por exemplo, incompatibilidades físicas ou químicas), farmacocinéticas (quando interferem com os parâmetros farmacocinéticos) e farmacodinâmicas (quando se verifica adição, antagonismo ou sinergismo de efeitos)^{18, 24}. As interações podem ocorrer não só entre fármacos mas também com produtos naturais e nutrientes²⁵.

A modulação farmacocinética apresenta-se como o principal mecanismo de interações planta-medicamento. As plantas medicinais têm potencial para alterar a absorção, a metabolização e a eliminação dos fármacos. Contudo, os dados clínicos que comprovam a ocorrência destas interações são limitados, pois provêm de estudos com amostras pequenas¹⁴.

Os produtos naturais à base de plantas medicinais são entidades complexas que apresentam na sua constituição uma mistura de compostos ativos e inativos que podem ou não interagir com a quimioterapia¹⁸. Estes compostos fitoquímicos são classificados em cinco grandes famílias: carotenoides, alcaloides, compostos nitrogenados, compostos sulfurados e compostos fenólicos²⁶.

2. Objetivos

Com a presente monografia, pretende-se conhecer o perfil de consumo de uma amostra de doentes oncológicos que recebem assistência médica na cidade de Coimbra e analisar os produtos naturais sinalizados quanto ao risco de interação com medicamentos.

3. Métodos

Foram abordados 32 doentes oncológicos submetidos a quimioterapia para responderem ao inquérito apresentado no anexo I, tendo-lhes sido explicado os objetivos do estudo. 26 doentes aceitaram responder ao questionário. As entrevistas decorreram durante o período de 14 de março de 2017 a 20 de maio de 2017. O tratamento estatístico dos dados foi efetuado através do software SPSS 22.0 e MS Excel[®]. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para análise dos dados, sendo a significância estatística definida por $p\text{-value} < 0.05$. Posteriormente foi realizada uma pesquisa na base de dados do Memorial Sloan Kettering Cancer Center com o intuito de identificar mecanismos de interações, potenciais interações e outros riscos associados aos produtos naturais consumidos pelos doentes. Foi ainda realizada uma pesquisa na Pubmed[®], utilizando como palavra chave "Herb-Drug Interactions"[Mesh] AND "nome científico da planta"[Mesh].

4. Resultados

Dos 26 doentes que aceitaram responder ao inquérito, 20 eram do sexo feminino (77%) e 6 do sexo masculino (23%). A média de idades foi 59 anos (entre 20 e 81 anos).

A distribuição dos doentes por localização do tumor foi a seguinte: 42,3% mama e sistema reprodutor feminino, 30,8% sangue, 7,7% sistema respiratório, 7,7% sistema gastrointestinal, 7,7% sistemas endócrino e nervoso e 3,8 vias urinárias.

Relativamente ao consumo de produtos naturais, 15 doentes afirmaram recorrer a estes produtos (57,7%) e 11 doentes referiram não os utilizar (42,3%). Na análise estratificada da amostra por género, idade, escolaridade e localização do tumor observou-se que apenas a idade parece ter influência no consumo de produtos naturais (Tabela 2).

Tabela 2 – Caracterização da amostra

Característica	Consumo- (N=11) ^c	%	Consumo+ (N=15) ^d	%	p-value
Género					0,664
Masculino	3	27	3	25	
Feminino	8	72	12	75	
Idade					0,033
<64 anos	9	82	6	40	
>65 anos	2	18	9	60	
Escolaridade					0,643
1º Ciclo	7	64	8	53	
2º Ciclo	0	0	3	20	
3º Ciclo	1	9	1	7	
Ensino Secundário	2	18	2	13	
Ensino superior	1	9	1	7	
Localização do Tumor					0,185
Sistema Respiratório	1	9	1	7	
Sistema Gastrointestinal	1	9	1	7	
Mama e sistema reprodutor feminino	2	18	9	60	
Vias urinárias	0	0	1	7	
Sangue	4	36	2	13	
Órgãos endócrinos e sistema nervoso	2	18	0	0	

Foi ainda avaliada a ocorrência de efeitos adversos e a toma de medicação para outros problemas de saúde concomitantemente com a quimioterapia. Dos 26 doentes, 20 (76,9%) referiram sentir efeitos adversos e 21 (80,8%) referiram tomar outra medicação. Mais uma vez não se verificou diferença estatística entre consumidores de produtos naturais e não consumidores. Na tabela 3 enumeram-se os efeitos adversos referidos pelos doentes. Na tabela 4 encontram-se disponíveis os grupos farmacoterapêuticos dos fármacos tomados concomitantemente com a quimioterapia.

^c Grupo de doentes que não consome produtos naturais

^d Grupo de doentes que consome produtos naturais

Tabela 3 – Efeitos adversos referidos pelos doentes

Sintoma	N = 20	%
Náuseas/Vómitos	12	60
Ansiedade	11	55
Alterações de peso	10	50
Obstipação	8	40
Diarreia	6	30
Dor	5	25
Insónia	5	25
Reação alérgica	5	25
Fraqueza/cansaço fácil	4	20
Alterações hematológicas	3	15
Infeções	3	15
Sonolência	3	15
Alterações da cor da pele	2	10
Edema/inchaço	2	10
Problemas respiratórios	2	10
Perda de cabelo/pilosidade	2	10
Tonturas	2	10
Impotência sexual	1	5

Tabela 4 – Grupos farmacoterapêutico utilizados para além da quimioterapia

Grupo farmacoterapêutico	N=21	%
Antiácidos	11	52
Analgésicos	8	38
Anti-hipertensores	7	33
Ansiolíticos	6	29
Anticoagulantes	5	24
Antidepressivos	5	24
Antidiabéticos	5	24
Laxantes	5	24
Antimicrobianos	4	19
Aparelho respiratório	4	19

Antidislipidémicos	3	14
Antigotosos	3	14
Antiarrítmico	2	10
Anti-histamínico	2	10
Anti-inflamatórios	2	10
Antifúngicos	2	10
Cálcio	2	10
Hormonas da Tiróide	2	10
Venotrópicos	2	10
Anticonvulsivantes	1	5
Antiemético	1	5
Antivírico	1	5
Ferro	1	5

As plantas medicinais identificadas encontram-se enumeradas na tabela 5 com a respetiva frequência entre os doentes. Muitos doentes referiram ter experimentado várias plantas medicinais ao longo do tratamento oncológico. Devido ao curto tempo de cada entrevista não foi possível distinguir o consumo passado e presente.

Tabela 5 – Plantas medicinais consumidas pelos doentes

Planta Medicinal	N = 15	%
Aloé vera	7	46,7
Aveia	5	33,3
Sumo de Beterraba	4	26,7
Alho	3	20,0
Carqueja	3	20,0
Equinácea	2	13,3
Funcho	2	13,3
Sementes de Girassol	2	13,3
Soja	2	13,3
Alecrim	1	6,7
Bagas Goji	1	6,7
Canela	1	6,7

Erva de S. João	1	6,7
Erva Príncipe	1	6,7
Ginseng	1	6,7
Ginkgo	1	6,7
Graviola	1	6,7
Hortelã-pimenta	1	6,7
Pau d'Arco	1	6,7
Poejos	1	6,7
Sementes de Chia	1	6,7
Sementes de Linhaça	1	6,7
Sene	1	6,7

Foi possível constatar que os 15 doentes que consumiam plantas medicinais (em suplementos alimentares) também consumiam algum tipo de chá (infusão de plantas medicinais). No entanto, apenas duas doentes referiram consumir chá diariamente, em quantidade superior a 1,5L e com um objetivo terapêutico. Uma doente utilizava infusão de camomila como carminativo. Um doente utilizava infusão de tília como ansiolítico.

Tabela 6 – Chás e Infusões consumidos pelos doentes oncológicos

Chá ou infusão	N= 15	%
Cidreira	15	100,0
Tília	13	86,7
Camomila	9	60,0
Limão	3	20,0
Preto	2	13,3
Flor de Laranjeira	1	6,7
Maçã	1	6,7
Trigo	1	6,7
Verde	1	6,7

Dos 15 doentes que consomem produtos de fitoterapia, 11 (73%) não comunicou ao médico nem ao farmacêutico. Quando questionados pelo motivo, referiram não ter havido oportunidade, falta de interesse por parte do médico ou que consideram que essa informação não é relevante. Em relação a quem aconselhou o consumo destes produtos: 8

doentes (53%) referem terem sido os familiares/amigos a recomendarem, 2 (13%) referem ter recorrido a ervanárias, 1 (7%) por aconselhamento médico e 1 (7%) por aconselhamento de um enfermeiro.

5. Risco de Interação com as plantas identificadas

Tabela 7 – Interações encontradas na bibliografia

Planta Medicinal	Mecanismo de Interação ²⁷	Potenciais interações com a quimioterapia ou outra medicação descritas ²⁷	Outros Riscos ²⁷
Alecrim <i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Inibe as isoformas 2C9 e 3A4 do CYP450 <i>in vitro</i> , devido à presença de ácido rosmarínico ²⁸ .	Não encontrado.	Pode causar dermatite de contacto e crises de asma ²⁹ .
Alho <i>Allium sativum</i> L.	Induz o CYP3A4 ¹⁹ ; ³⁰ .	Pode reduzir atividade do etopósido, paclitaxel, vinblastina e vincristina ¹⁹ .	Aumenta o risco de hemorragia em doentes com supressão medular ¹⁹ .
<i>Aloe vera</i> L.	Inibe as isoformas 3A4 e 2D6 do CYP450.	Potencia o efeito hipoglicémico da insulina e de fármacos antidiabéticos orais ³¹ .	Aumenta o risco de hemorragia. Aumenta risco de hepatite tóxica. Aumenta a angiogénese.
Aveia <i>Avena sativa</i> L.	Não encontrado.	Não encontrado.	Não encontrado.
Bagas Goji <i>Lycium barbarum</i> L.	Induz o CYP3A4, através da ativação do receptor X do pregnano.	Pode potenciar o efeito da varfarina.	Risco de reação alérgica alimentar.
Canela <i>Cinnamomum zeylanicum</i> J.Presl	Inibe as isoformas 2C9 e 3A4 do CYP450.	Potencia o efeito hipoglicemiante dos fármacos antidiabéticos.	A presença de cumarina está associada a um efeito anticoagulante. Aumenta o risco de hepatotoxicidade quando associado com estatinas.

Carqueja <i>Baccharis trimera</i> Less	Não encontrado.	Não encontrado.	Não encontrado.
Equinácea <i>Echinacea purpurea</i> L.	Inibe o CYP3A4.	Pode diminuir a ativação do tamoxifeno (pró-fármaco). Aumenta a toxicidade do etopósido (trombocitopenia).	Pode antagonizar o efeito imunossupressor.
	Inibe a P-gp.	Não encontrado.	
Erva de S. João <i>Hypericum perforatum</i> L.	Induz o CYP3A4 ¹⁹ .	Pode reduzir os níveis séricos de irinotecan, etopósido, paclitaxel, vinblastina, vincristina e ciclofosfamida, ciclosporina e imatinib ¹⁹ . Também pode reduzir os níveis de antirretrovirais, diltiazem, nifedipina, varfarina, clopidogrel, estatinas, contraceptivos orais e alguns antidiabéticos.	Pode potenciar os efeitos dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina e dos antidepressivos tricíclicos, podendo causar síndrome serotoninérgico.
	Induz a P-gp ¹⁹ .	Pode causar diminuição dos níveis de etoposido ¹⁹ , digoxina e interferão alfa.	
Erva Príncipe <i>Cymbopogon citratos</i> (DC) Stapf.	Induz a enzima Glutathione-S-transferase.	Não encontrado.	Não encontrado.
Funcho <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Inibe o CYP3A4 ¹⁹ .	Pode aumentar a toxicidade de etopósido, paclitaxel, vinblastina e vincristina ¹⁹ .	Apresenta atividade antiplaquetar, pelo que pode aumentar o risco de hemorragia ¹⁹ .
	Apresenta atividade estrogénica ¹⁹ .	Pode diminuir a atividade do tamoxifeno ¹⁹ .	
Ginseng <i>Panax ginseng</i> L.	Inibe a P-gp ¹⁹ .	Pode aumentar os níveis do etopósido ¹⁹ .	Pode causar hepatotoxicidade após o uso de imatinib ¹⁹ .
	Aumenta a sensibilidade do BCRP ¹⁹ .	Pode favorecer a resistência ao paclitaxel ¹⁹ .	
	Indução do CYP3A4.	Não encontrado.	
Ginkgo <i>Ginkgo biloba</i> L.	Provoca inibição ligeira do CYP450 ¹⁹ ; ³⁰ .	Aparentemente sem relevância clínica. Pode aumentar a toxicidade do paclitaxel ¹⁹ .	Aumenta o risco de hemorragia ¹⁹ . Por inibir a enzima monoamina oxidase pode causar crises maníacas.

Graviola <i>Annona muricata</i> L.	Inibe a P-gp.	Não encontrado.	Potencia o efeito de antidiabéticos e anti-hipertensores.
Hortelã-pimenta <i>Mentha x piperita</i> L.	Inibe várias isoformas do CYP450 (1A2, 2C9, 2C19 E 3A4) ¹⁹ .	Pode aumentar a toxicidade do etoposido, paclitaxel, vinblastina, vincristina e ciclofosfamida ¹⁹ .	A aplicação tópica do óleo essencial aumenta a absorção do 5-Fluoruracilo.
Pau d'Arco* <i>Tabebuia</i> sp.	Não encontrado.	Não encontrado.	Aumenta o risco de hemorragias. A utilização por longos períodos pode apresentar toxicidade reprodutiva.
Poejos <i>Mentha pulegium</i> L.	Flavonoides podem complexar com iões.	Diminui a absorção e biodisponibilidade do Ferro.	Não encontrado.
Sementes de Chia <i>Salvia</i> sp	Inibe CYP1A2, 2C9 e 3A4, mas apresenta baixo potencial para causar interações farmacocinéticas ³² .	Potencia o efeito de medicamentos antidiabéticos e anti-hipertensores.	Risco de obstrução do esófago.
Sementes de Girassol <i>Helianthus annuus</i> L.	Não encontrado.	Não encontrado.	Não encontrado.
Sementes de Linhaça <i>Linum usitatissimum</i> L.	Apresenta fito-estrogénios.	Pode reduzir o efeito dos fármacos anti-estrogénicos em doentes com cancro da mama com recetor dos estrogénios positivo (ER+).	Aumenta o risco de hemorragia ¹⁹ .
	Inibem a CYP3A4.		
Sene <i>Cassia angustifolia</i> L.	Inibe a P-gp.	Não encontrado.	A presença de alcaloides pode causar hépatotoxicidade ³³ . A presença de cádmio pode causar insuficiência renal ³³ .

Soja <i>Glycine max</i> L. Merrill	Apresenta atividade estrogénica.	Pode antagonizar o efeito do tamoxifeno em tumores hormono-dependentes.	Não encontrado.
	Induz o CPYP3A4.	Não encontrado.	
	Induz a P-gp.	Não encontrado.	
Sumo de Beterraba <i>Beta</i> sp	Não encontrado	Não encontrado	Não encontrado

*Observações:

(I) O Lapachol, um metabolito do Pau d'Arco, apresentou elevada atividade anti-tumoral em estudos pré-clínicos. No entanto, os ensaios clínicos foram interrompidos durante a fase I por inefetividade terapêutica³⁴.

6. Críticas ao estudo

A pequena dimensão da amostra não permite tirar conclusões com significância estatística. No entanto podemos constatar que o consumo de plantas medicinais é uma realidade entre os doentes oncológicos portugueses.

O ambiente em que as entrevistas foram realizadas não foi o mais apropriado. No hospital, a presença do médico poderá ter influenciado a resposta dos utentes, uma vez que a maior parte dos utentes que referiu tomar estes produtos também afirmou não o ter comunicado ao médico. Nos inquéritos realizados em farmácia comunitária, os utentes mostraram-se apressados e pouco disponíveis para responder. Em ambas as situações, os utentes não traziam consigo a informação de que outras medicações tomavam nem tão pouco sabiam o nome dos fármacos antineoplásicos que estavam a realizar.

Desta forma, conclui-se que a entrevista deve ser planeada atempadamente com o utente, num espaço que confira privacidade e conforto e na ausência do médico, para que ele forneça todos os dados necessários ao estudo. Esta entrevista conduzida por farmacêuticos constitui uma oportunidade para realizar a revisão da medicação e assim esclarecer dúvidas que possam existir, identificar erros de medicação e avaliar a segurança e efetividade da terapia. A informação recolhida deve ser partilhada com o clínico responsável pelo caso.

Nalguns casos, os utentes referiram serem os próprios a cultivarem e/ou colherem a planta. Devemos ter em conta o risco de confusão entre espécies morfológicamente semelhantes e as contaminações com pesticidas e poluentes que podem existir.

7. Discussão

Os avanços no tratamento do cancro, nomeadamente na quimioterapia, permitiram aumentar a taxa de cura³⁵. No entanto, estes doentes continuam a procurar possibilidades adicionais que complementem o tratamento. Em geral, o recurso a produtos naturais tende a aumentar entre os doentes oncológicos^{14; 19; 21; 22; 36}. Um estudo realizado em Israel refere que muitos profissionais de saúde que trabalham na área de oncologia não se sentem adequadamente informados sobre estes produtos¹⁹. Desta forma, muitos doentes seguem os conselhos de familiares, de amigos, de informações recolhidas na internet, em livros ou de profissionais de medicina não convencionais e é difícil avaliar a qualidade das informações obtidas^{19; 35}.

O potencial de interação entre produtos naturais e medicamentos é atribuído principalmente à metabolização pelos CYP450, entre os quais se destaca a isoforma 3A4. Também se destaca os transportadores como a P-gp que modulam a absorção, eliminação e as concentrações intracelulares de alguns fármacos^{14; 19}. Todavia os estudos disponíveis apresentam frequentemente resultados contraditórios, resultando na recomendação de que estes produtos devem ser evitados durante a fase ativa dos tratamentos. Esta recomendação poderá não ser aceitável para o doente, para os seus familiares ou comunidade e poderá dificultar a comunicação entre médico e doente¹⁹.

Há ainda a considerar o facto de as plantas medicinais e os produtos à base de plantas medicinais constituírem uma complexa mistura de compostos bioativos, que apresentam variações na sua composição de lote para lote, ao contrário dos medicamentos da medicina convencional ou de medicamentos à base plantas. Na medicina convencional, utilizam-se compostos normalmente isolados e em concentrações bem definidas ao contrário do que acontece com o uso de partes de plantas ou de extratos não padronizados. Por exemplo, a indução de CYP3A4 pela Erva de São João (*Hypericum perforatum*) depende do seu conteúdo em hiperforina^{17; 37}.

Por outro lado, as concentrações dos extratos utilizadas *in vitro* nem sempre são obtidas *in vivo*, devido, por exemplo, à fraca solubilidade de alguns compostos bioativos ou à degradação pelo meio ácido do estômago, pelo que poderão não se verificar os efeitos observados *in vitro*. Os dados relativos à modulação de CYP obtidos por experimentação animal são limitados, uma vez que existe uma grande variabilidade inter-espécie^{17; 37}.

Os estudos clínicos de interações entre produtos naturais e medicamentos antineoplásicos são escassos e deve-se ter em atenção o risco de se extrapolar resultados de interações com outros medicamentos. Por exemplo, o midazolam é metabolizado no

CYP3A4, sendo a sua atividade influenciada por vários extratos de plantas que inibem ou estimulam este complexo enzimático. Extrapolar que o mesmo acontece para um outro fármaco metabolizado na CYP3A4 seria negligenciar o papel de outras proteínas na metabolização do fármaco e poderia levar-nos a conclusões erradas^{17; 37}.

O autor Andrew Vickers debruçou-se sobre a questão de quais os agentes da medicina não convencional utilizados na terapia do cancro que deveriam ser propostos para estudos clínicos e formulou 5 princípios³⁸:

1. Existem demasiados produtos a serem propostos como antineoplásicos, não havendo possibilidade de estudar todos em ensaios clínicos;
2. A opinião dos doentes e dos profissionais de saúde é frequentemente enviesada;
3. Os dados laboratoriais podem determinar quais os produtos promissores que devem ser estudados em ensaios clínicos;
4. Os dados preliminares dos estudos laboratoriais são essenciais para confirmar a segurança antes de se considerar os ensaios clínicos;
5. A maioria dos produtos será inefetiva e deverá ser descartada o mais rapidamente possível.

A maioria das interações entre produtos naturais e medicamentos é de natureza farmacocinética³⁹. A Monitorização Farmacocinética Clínica (MFC) dos fármacos antineoplásicos poderá ser uma ferramenta para a otimização da terapêutica, evitando a utilização de doses subterapêuticas, estabelecendo relação entre sintomas apresentados pelo doente e a dose de antineoplásico, detetando interações medicamentosas, vigiando a adesão à terapêutica e permitindo a individualização da dose em doentes de alto-risco^{12; 13}.

8. Conclusão

Apesar da reduzida dimensão da amostra, a prevalência do consumo de plantas medicinais foi de 57,7% dos doentes, similar à prevalência encontrada na bibliografia. Quando analisados os produtos naturais consumidos pelos doentes, concluímos que as interações farmacológicas que podem ocorrer são de natureza farmacocinética, apesar de existirem algumas interações descritas de natureza farmacodinâmica.

O consumo de produtos naturais pode ter um efeito positivo, negativo ou neutro quando utilizado com a quimioterapia, tornando-se urgente aconselhar o doente. Um aconselhamento apropriado depende da comunicação e da relação de confiança entre o doente e o profissional de saúde³⁵.

Não foi possível esclarecer quantos doentes consomem mais do que um produto natural em simultâneo. Os produtos naturais podem interagir entre si, aumentando o risco de hepatotoxicidade, nomeadamente quando os produtos utilizados apresentam na sua constituição alcaloides²⁵.

Em muitas situações, a informação disponível carece de confirmação clínica, nomeadamente através de ensaios clínicos^{17; 30; 38}, dificultando a tarefa de orientar o doente quanto à atitude a tomar. No entanto, a proibição ou desaconselhamento generalizado destes produtos poderá não ser bem aceite pelo doente ou pelos seus familiares, pelo que os profissionais de saúde devem fundamentar a sua opinião no momento de esclarecer o doente¹⁹.

Além disso, os doentes referiram obter os produtos naturais através de ervanárias, supermercados ou através de cultivo, o que revela o fácil acesso destes produtos e levanta preocupação quanto à qualidade dos mesmos.

Na amostra analisada, nenhum dos doentes oncológicos recorreu ao aconselhamento farmacêutico e desconhecem-se os motivos. O farmacêutico é o profissional de saúde com um conhecimento mais profundo sobre os medicamentos pelo que é o profissional a privilegiar no que diz respeito à prevenção de interações farmacológicas e no aconselhamento ao doente⁴⁰. No entanto, o farmacêutico, sobretudo o de farmácia comunitária, é visto como um profissional que vive entre o negócio e o profissionalismo, o que o pode dificultar a aceitação do seu aconselhamento pelo doente⁴¹. No caso do farmacêutico hospitalar esta situação não se aplica e por isso este profissional pode fazer uma intervenção mais proactiva no sentido de alertar para as situações referidas nesta monografia e fazer um acompanhamento que permita avaliar com mais eficácia as potenciais falhas terapêuticas.

9. Bibliografia

1. KIRSTEIN, Mark - Neoplastic Disorders and Their Treatment: General Principles. Em **Applied Therapeutics - The Clinical Use of Drugs**. 19. ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, (2009). ISBN 978-0-7817-6555-8. p. 1-32.
2. **Cancer** - [Em linha]. [S.l.] : National Library of Medicine, [s.d.] [Consult. 25 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/cancer.html>.
3. RABAÇA, Carlos - Fisiopatologia Oncológica. Em **Fisiopatologia: Fundamentos e Aplicações**. p. 293-316.
4. MIRANDA, Nuno *et al.* - **Doenças Oncológicas em números – 2015**. Lisboa : [s.n.]
5. IARC 2016 - **GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide** [Em linha] Disponível em WWW:<URL:http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx>.
6. REGATEIRO, Fernandi - Genes e Cancro. Em **Manual de Genética Médica**. I. ed. Coimbra : Imprensa da Universidade de Coimbra, (2007). ISBN 978-989-26-0436-7. p. 377-395.
7. **Types of Cancer Treatment - National Cancer Institute** - [Em linha] [Consult. 3 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>.
8. **Types of Cancer Treatment: Chemotherapy - National Cancer Institute** - [Em linha] [Consult. 3 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>.
9. PORTAL DE INFORMAÇÃO PORTUGÊS DE ONCOLOGIA PEDIATRICA - **Quimioterapia** [Em linha], atual. (2016). [Consult. 22 jan. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.pipop.info/gca/?id=47>.
10. OSSWALD, Walter *et al.* - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Em **Prontuario Terapêutico 9**
11. CHABNER, Bruce *et al.* - Antineoplásicos. Em **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro : Mc Graw-Hill, (2005). ISBN 8586804282. p. 1041-1083.
12. GAO, Bo *et al.* - Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. **Journal of Clinical Oncology**. ISSN 0732183X. 30:32 (2012) 4017-4025. doi: 10.1200/JCO.2012.43.5362.

13. PACI, Angelo *et al.* - Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part I - Cytotoxics. **European Journal of Cancer**. ISSN 18790852. 50:12 (2014) 2010-2019. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.014.
14. HE, Shu-Ming *et al.* - Effects of herbal products on the metabolism and transport of anticancer agents. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**. ISSN 1744-7607. 6:10 (2010) 1195-213. doi: 10.1517/17425255.2010.510132.
15. LESLIE, Elaine M.; DEELEY, Roger G.; COLE, Susan P. C. - Multidrug resistance proteins: Role of P-glycoprotein, MRPI, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. **Toxicology and Applied Pharmacology**. ISSN 0041008X. 204:3 (2005) 216-237. doi: 10.1016/j.taap.2004.10.012.
16. DI, P. A. *et al.* - Modulation by flavonoids of cell multidrug resistance mediated by P-glycoprotein and related ABC transporters. **Cell Mol Life Sci**. 59:2 (2002) 30-22.
17. GOEY, A. K. L.; BEIJNEN, J. H.; SCHELLENS, J. H. M. - Herb–Drug Interactions in Oncology. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. ISSN 0009-9236. 95:4 (2014) 354 doi: 10.1038/clpt.2014.18.
18. CHENG, Chung-Wah *et al.* - Evidence-based management of herb-drug interaction in cancer chemotherapy. **Explore (New York, N.Y.)**. ISSN 15508307. 6:5 (2010) 324-329. doi: 10.1016/j.explore.2010.06.004.
19. BEN-ARYE, Eran *et al.* - Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: A study of Middle Eastern oncology health care professionals. **Cancer**. ISSN 10970142. 122:4 (2015) 598-610. doi: 10.1002/cncr.29796.
20. TURKMENOGLU, Fatma Pinar *et al.* - Evaluation of herbal product use and possible herb–drug interactions in Turkish elderly. **Complementary Therapies in Clinical Practice**. ISSN 17443881. 23:March (2016) 46-51. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.03.004.
21. TUNA, S.; DIZDAR, O.; CALIS, M. - The prevalence of usage of herbal medicines among cancer patients. **Journal of B.U.ON**. ISSN 11070625. 18:4 (2013) 1048-1051.
22. MENDES, Eva Et Al - O uso de terapêuticas à base de plantas por doentes oncológicos. **Acta Médica Portuguesa**. 23:(2010) 901-908.
23. INFARMED - Produtos-fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos. (2016) 1-10.
24. LEE, C. D. R. Colleen - Herbs and Cytotoxic Drugs : Recognizing Herb Use by Patients. **Clinical Journal of Oncology Nursing**. 9:4 (2004) 481-488.
25. BLOCK, Keith I. - Significance of natural product interactions in oncology. **Integrative cancer therapies**. ISSN 1552-695X. 12:1 (2013) 4-6. doi:

10.1177/1534735412467368.

26. MANDLEKAR, Sandhya; HONG, Jin-Liern; KONG, Ah-Ng Tony - Modulation of metabolic enzymes by dietary phytochemicals: a review of mechanisms underlying beneficial versus unfavorable effects. **Current drug metabolism**. ISSN 1389-2002. 7:6 (2006) 661-75. doi: 10.2174/138920006778017795.
27. **Search About Herbs - Memorial Sloan Kettering Cancer Center** - [Em linha] [Consult. 29 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.mskcc.org/cancer-care/treatments/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>.
28. DICKMANN, Leslie J.; VANDENBRINK, Brooke M.; LIN, Yvonne S. - In vitro hepatotoxicity and cytochrome P450 induction and inhibition characteristics of carnosic acid, a dietary supplement with antiadipogenic properties. **Drug Metabolism and Disposition**. ISSN 00909556. 40:7 (2012) 1263-1267. doi: 10.1124/dmd.112.044909.
29. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - Community herbal monograph on Rosmarinus officinalis L., aetheroleum. 44:July 2010 (2011) 0-5.
30. YANG, An-Kui *et al.* - Herbal interactions with anticancer drugs: mechanistic and clinical considerations. **Current medicinal chemistry**. ISSN 09298673. 17:16 (2010) 1635-1678. doi: 10.2174/092986710791111279.
31. **Drug Interactions Checker - Drugs.com** - [Em linha] [Consult. 29 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.drugs.com/drug_interactions.php>.
32. ZHOU, Xuelin; CHAN, Kelvin; YEUNG, John H. K. - Herb-drug interactions with Danshen (*Salvia miltiorrhiza*): A review on the role of cytochrome P450 enzymes. **Drug Metabolism and Drug Interactions**. ISSN 07925077. 27:1 (2012) 9-18. doi: 10.1515/dmdi-2011-0038.
33. VANDERPERREN, Bénédicte *et al.* - Acute liver failure with renal impairment related to the abuse of senna anthraquinone glycosides. **Annals of Pharmacotherapy**. ISSN 10600280. 39:7-8 (2005) 1353-1357. doi: 10.1345/aph.1E670.
34. HUSSAIN, H. *et al.* - Lapachol: an overview. **Arkivoc**. ISSN 1551-7012. 2007:ii (2007) 145-171. doi: 10.3998/ark.5550190.0008.204.
35. PIHLAK, R. *et al.* - Complementary medicine use among cancer patients receiving radiotherapy and chemotherapy: Methods, sources of information and the need for counselling. **European Journal of Cancer Care**. ISSN 09615423. 23:2 (2014) 249-254. doi: 10.1111/ecc.12132.
36. TURKMENOGLU, Fatma Pinar *et al.* - Evaluation of herbal product use and possible

herb–drug interactions in Turkish elderly. **Complementary Therapies in Clinical Practice**. ISSN 17443881. 23:2016) 46-51. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.03.004.

37. GOEY, Andrew K. L. *et al.* - Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. **Cancer Treatment Reviews**. ISSN 03057372. 39:7 (2013) 773-783. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.12.008.

38. VICKERS, Andrew J. - Which botanicals or other unconventional anticancer agents should we take to clinical trial? **Journal of the Society for Integrative Oncology**. ISSN 1715894X. 5:3 (2007) 125-129. doi: 10.2310/7200.2007.011.

39. YAP, K. Y. *et al.* - Utilizing mobile networks for the detection of clinically relevant interactions between chemotherapy regimens and complementary and alternative medicines. **J Altern Complement Med**. ISSN 1557-7708. 18:2 (2012) 165-174. doi: 10.1089/acm.2010.0846.

40. GRABOWSKY, Jennifer A - Drug interactions and the pharmacist: focus on everolimus. **The Annals of pharmacotherapy**. ISSN 1542-6270. 47:7-8 (2013) 1055-63. doi: 10.1345/aph.1R769.

41. GREGÓRIO, João; VELEZ LAPÃO, Luís - Uso de cenários estratégicos para planeamento de recursos humanos em saúde: o caso dos farmacêuticos comunitários em Portugal 2010-2020. **Revista Portuguesa de Saude Publica**. ISSN 08709025. 30:2 (2012) 125-142. doi: 10.1016/j.rpsp.2012.12.003.

Anexos

- (1) Questionário sobre consumo de plantas medicinais
- (2) Panfleto distribuído durante as entrevistas. Disponível em:
http://www.oipm.uc.pt/download/flyers/I-flyers_oncologicos.pdf



Questionário sobre o consumo de Plantas Medicinais

PU: _____ Idade: __ Sexo: M __ F __ Escolaridade: _____ Data diagnóstico ___/___/___

Área/Profissão: _____ Localidade: _____ Distrito: _____

Consome ou consumiu plantas medicinais/produtos naturais durante o tratamento oncológico?

Sim __ Não __

Costuma beber chás ou infusões? Sim __ Não __

Se respondeu sim em pelo menos uma das perguntas anteriores, indique quais e a respetiva frequência.

Chave para caracterização da frequência de consumo: 1= ocasionalmente; 2= 1 a 3 vezes por mês; 3= 1 a 3 vezes por semana; 4= todos os dias; 0= outra/observação. As observações devem ser anotadas no verso da página.

Plantas Medicinais			
Tília <input type="checkbox"/>	Alcachofra <input type="checkbox"/>	Aloé Vera <input type="checkbox"/>	Alho <input type="checkbox"/>
Cidreira <input type="checkbox"/>	Alecrim <input type="checkbox"/>	Equinácea <input type="checkbox"/>	Soja <input type="checkbox"/>
Camomila <input type="checkbox"/>	Alfavaca <input type="checkbox"/>	Ginkgo <input type="checkbox"/>	Abacate <input type="checkbox"/>
Chá Verde <input type="checkbox"/>	Alfazema <input type="checkbox"/>	Ginseng <input type="checkbox"/>	Sumo de Limão <input type="checkbox"/>
Chá Preto <input type="checkbox"/>	Carqueja <input type="checkbox"/>	Mangostão <input type="checkbox"/>	Guaraná <input type="checkbox"/>
Hipericão-do-gerês <input type="checkbox"/>	Cáscara-sagrada <input type="checkbox"/>	<i>Serenoa repens</i> <input type="checkbox"/>	Sumo de Mirtilos <input type="checkbox"/>
Erva de S. João <input type="checkbox"/>	Dente de Leão <input type="checkbox"/>	<i>Tribulus terrestris</i> <input type="checkbox"/>	Sumo de uva <input type="checkbox"/>
Erva Príncipe <input type="checkbox"/>	Funcho <input type="checkbox"/>	Morinda/Noni <input type="checkbox"/>	Sumo de Beterraba <input type="checkbox"/>
Barbas de Milho <input type="checkbox"/>	Freixo <input type="checkbox"/>	Chlorella <input type="checkbox"/>	Geleia Real <input type="checkbox"/>
Boldo <input type="checkbox"/>	Hortelã-pimenta <input type="checkbox"/>	Cardo Mariano <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Píncaros de Cereja <input type="checkbox"/>	Jasmim <input type="checkbox"/>	Condurango <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malvas <input type="checkbox"/>	Sabugueiro <input type="checkbox"/>	Valeriana <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erva Cavalinha <input type="checkbox"/>	Sene <input type="checkbox"/>	Propólis <input type="checkbox"/>	Outros suplementos
Calêndula <input type="checkbox"/>	Anis Estrelado <input type="checkbox"/>	Arnica <input type="checkbox"/>	Fitoterapia Chinesa <input type="checkbox"/>
Urtiga <input type="checkbox"/>	Centella Asiática <input type="checkbox"/>	Linhaça <input type="checkbox"/>	Homeopáticos <input type="checkbox"/>
Erva de S. Roberto <input type="checkbox"/>	Maitake <input type="checkbox"/>	Plantago /Psyllium <input type="checkbox"/>	Complexos Vitamínicos <input type="checkbox"/>
Pau D' Arco <input type="checkbox"/>	Angélica <input type="checkbox"/>	Goma Guar <input type="checkbox"/>	Suplementos Minerais <input type="checkbox"/>

Quando começou a utilizar estes produtos?

Depois de começar os tratamentos oncológicos _____ Já utilizava anteriormente _____

Quem lhe recomendou esse produto?

Televisão _____ Internet _____ Amigos/Familiares _____ Farmacêutico _____ Enfermeiro _____ Médico _____
Especialista de medicina alternativa _____ Qual? _____ Outro _____ Qual? _____

Comunicou ao seu médico o uso destes produtos? Sim __ Não __ Se não, porque motivo? _____

Obteve os resultados esperados? Sim __ Não __

Onde costuma adquirir este tipo de produtos?

Internet __ Farmácia __ Parafarmácia __ Ervanária __ Supermercado __ Outros __ Quais? _____

Costuma incluir na sua alimentação algum produto natural:

Soja? __ Sementes? __ Quais? _____

Outros produtos _____

Alguma vez lhe foi proposto fazer uma revisão da medicação? Sim__ Não__ **E acompanhamento farmacoterapêutico?** Sim__ Não__ **Considera que seria benéfico para si fazê-lo?** Sim__ Não__

Sente ou já sentiu efeitos adversos relacionados com a medicação oncológica? Sim__ Não__

Chave para caracterização da frequência de consumo: **1**= ocasionalmente; **2**= 1-3 vezes por mês; **3**= 1-3vezes por semana; **4**= sempre que tomo o medicamento; **0**= outro (por favor especifique no espaço em baixo)

Náuseas <input type="checkbox"/>		Insónia <input type="checkbox"/>		Impotência sexual <input type="checkbox"/>		Alteração da cor da pele <input type="checkbox"/>	
Vómitos <input type="checkbox"/>		Ansiedade <input type="checkbox"/>		Reação alérgica <input type="checkbox"/>		Alterações de sensibilidade <input type="checkbox"/>	
Tonturas <input type="checkbox"/>		Depressão <input type="checkbox"/>		Infeções <input type="checkbox"/>		Perda de cabelo/pilosidade <input type="checkbox"/>	
Fraqueza <input type="checkbox"/>		Dor <input type="checkbox"/>		Hipertensão <input type="checkbox"/>		Alterações digestivas <input type="checkbox"/>	
Alucinações <input type="checkbox"/>		Febre <input type="checkbox"/>		Edema/inchaço <input type="checkbox"/>		Problemas respiratórios <input type="checkbox"/>	
Sonolência <input type="checkbox"/>		Perda de peso <input type="checkbox"/>		Ganho de peso <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
Arritmias <input type="checkbox"/>		Perda de apetite <input type="checkbox"/>		Aumento de apetite <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

Para além do tratamento oncológico, faz outro tipo de medicação? **1**= ocasionalmente; **2**= 1 a 3 vezes por mês; **3**= 1 a 3 vezes por semana; **4**= todos os dias; **0**= outra/observação.

Anti-hipertensivos <input type="checkbox"/>		Analgésicos <input type="checkbox"/>		Antidepressivos <input type="checkbox"/>	
Diuréticos <input type="checkbox"/>		Anti-inflamatórios <input type="checkbox"/>		Anti-asmáticos <input type="checkbox"/>	
Anti-agregantes plaquetares <input type="checkbox"/>		Antibióticos <input type="checkbox"/>		Anti-ácidos <input type="checkbox"/>	
Anticoagulantes <input type="checkbox"/>		Ansiolíticos <input type="checkbox"/>		Corticosteróides <input type="checkbox"/>	
Laxantes <input type="checkbox"/>		Pílula <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
Anti-histamínicos <input type="checkbox"/>		Sedativos <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

Por favor indique o nome do(s) medicamento(s) e posologia que costuma fazer:

Obrigado pela sua colaboração!

O presente inquérito foi elaborado no âmbito da realização da Monografia do Estágio Curricular para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob supervisão da Professora Doutora Maria da Graça Campos, coordenadora do Observatório de Interações Planta-Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (OIPM/FFUC)

Consentimento Informado

Por favor, leia com atenção o seguinte texto. Não hesite em solicitar mais informações se não estiver completamente esclarecido/a.

Declaro ter compreendido os objetivos de quanto me foi proposto e explicado pelo estagiário Nuno Rocha de Jesus, estudante nº 2010139758, sob orientação da Professora Doutora Maria da Graça Campos, telefone 965407726, email mgcampos@ff.uc.pt, ter-me sido dada oportunidade de fazer todas as perguntas sobre o assunto e para todas elas ter obtido resposta esclarecedora e ter-me sido dado tempo suficiente para refletir sobre esta proposta. Autorizo/Não autorizo (riscar o que não interessa) a consulta de dados do meu Processo Único para avaliação da efetividade e segurança terapêutica.

Caso seja detetada alguma interação planta-medicamento, pretendo ser contactado. Sim__ Não__

Assinatura _____

Contacto: _____

NÃO MISTURE PRODUTOS NATURAIS COM MEDICAMENTOS

DOENTES ONCOLÓGICOS

O tratamento do cancro traz uma grande alteração no estado clínico do doente. Se à terapêutica forem associados produtos naturais não receitados, as consequências podem ser muito graves podendo até causar morte.



PROMOTOR



OBSERVATÓRIO
DE INTERAÇÕES
PLANTA-
MEDICAMENTO



FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA



FINANCIAMENTO



APOIO



DOENTES ONCOLÓGICOS

Na tentativa de complementar a terapêutica ou aliviar efeitos adversos decorrentes da mesma, os doentes oncológicos tendem a recorrer, com alguma frequência, a Plantas Medicinais.

As Plantas Medicinais são fármacos como qualquer outro medicamento e só devem ser usadas quando necessárias e devidamente aconselhadas por um profissional de saúde, em especial na oncologia.

Consulte o seu médico ou farmacêutico ou ligue para a linha de apoio

239 488 505/484

ou visite a página web

www.oipm.uc.pt

PLANTAS MEDICINAIS E ALIMENTOS QUE ALTERAM O EFEITO DOS MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

Açafrão-das-Índias, Açaí, Alcaçuz, Aloé, Bagas de Goji, Cardo Mariano, Chá Preto, Chá Verde, Dente-de-leão, Equinácea, Hipericão, Mangostão, Noni e Pau d'Arco — podem alterar o efeito terapêutico dos medicamentos, por potenciação da toxicidade ou por diminuição da eficácia.

Aipo, Alcachofra, Aloé, Bétula, Boldo, Cáscara Sagrada, Cavalinha, Dente-de-Leão, Ruibarbo, Sene, Urtiga e Uva-ursina — plantas com atividade laxante e/ou diurética, que podem diminuir a absorção dos medicamentos ou aumentar a sua eliminação do organismo, diminuindo o efeito terapêutico.

PLANTAS MEDICINAIS A EVITAR EM PRÉ-OPERATÓRIO

Alfalfa, Alho, Aloé, Angélica, Bagas de Goji, Camomila, Cardo Mariano, Castanheiro-da-Índia, Clorela, Gengibre, Ginkgo, Palmeto, Pirliteiro (Espinheiro-alvar) — podem aumentar o risco de hemorragias, pelo que devem ser evitadas no contexto pré-operatório.

PLANTAS COM ATIVIDADE HORMONAL

Alfalfa, Alcaçuz, Algas, Angélica, Ginseng, Linho, Soja, Trevo vermelho — podem potenciar o desenvolvimento de tumores hormono-dependentes, como cancro da mama, ovário, útero, próstata e tiróide.

PLANTAS QUE PROMOVEM A ANGIOGÉNESE

Podem promover o crescimento de novos vasos sanguíneos, alimentando o desenvolvimento de tumores.

Nota: O facto de uma planta (alimento ou fármaco/planta medicinal) não se encontrar nas que aqui são referidas, não significa que a sua utilização conjunta com medicamentos seja segura.

PLANTAS “DESINTOXICANTES”

Aumentam a metabolização e a eliminação dos medicamentos, diminuindo a sua eficácia terapêutica.

Os sumos e os “chás” são extratos concentrados de constituintes químicos cujo efeito no organismo pode ser muito intenso, dependente da planta de que são feitos e da quantidade que se toma.