

Maria Luísa Félix Teixeira

# Potencialidades e Limitações da Fitoterapia no Doente Oncológico

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pela Professora Doutora Lúcia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto e apresentada à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2014



Eu, Maria Luísa Félix Teixeira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009027547, 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, 20 de junho de 2014

---

(Maria Luísa Félix Teixeira)

A tutora,

---

(Professora Doutora Lúcia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto)

A aluna,

---

(Maria Luísa Félix Teixeira)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Doutora Lúcia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto pela orientação, disponibilidade e transmissão de conhecimentos que tanto contribuíram para a concretização desta monografia.

Agradeço também aos meus pais, irmãos e tia Fátima, pelo incentivo e apoio incondicional ao longo destes cinco anos de formação académica.

## RESUMO

O diagnóstico e tratamento do cancro estão associados a importantes implicações a nível físico e psicológico, que afetam consideravelmente a qualidade de vida dos doentes oncológicos, e para as quais o recurso a fitoterapia pode ser benéfico.

As afeções mucocutâneas decorrentes de alguns tratamentos oncológicos podem ser prevenidas e/ou tratadas com preparações tópicas à base de gel de *Aloe vera*, *Calendula officinalis* ou *Matricaria recutita*. Existe evidência clínica que comprova a eficácia e segurança destes agentes terapêuticos em contexto oncológico.

O uso de *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão, no contexto oncológico, é fortemente limitado pelos conhecidos mecanismos de interação planta-medicamento. Quanto à *Valeriana officinalis*, apesar do seu perfil de segurança muito favorável, carece ainda de evidência clínica de qualidade que comprove a sua eficácia no tratamento dos distúrbios do sono no doente oncológico.

A *Uncaria tomentosa* e a *Echinacea spp* têm a potencialidade de controlar a leucopenia induzida pelos tratamentos antineoplásicos. O uso destas plantas deve ser muito bem ponderado, uma vez que é possível a ocorrência de interações que podem comprometer a eficácia e segurança dos tratamentos oncológicos.

## ABSTRACT

Diagnosis and treatment of cancer is associated with important physical and psychological implications, that greatly affect the cancer patients quality of life, and for which the use of herbal medicine can be beneficial.

Mucocutaneous disorders caused by some cancer treatments can be prevented and/or treated with topical preparations based on *Aloe vera* gel, *Matricaria recutita* or *Calendula officinalis*. There is clinical evidence supporting the efficacy and safety of these therapeutic agents in oncological context.

The use of *Hypericum perforatum* in treatment of depression, in context of oncology, is limited by its known mechanisms of drug-plant interaction. As for *Valeriana officinalis*, despite its very favorable safety profile, still lacks quality clinical evidence demonstrating their efficacy in the treatment of sleep disorders.

*Uncaria tomentosa* and *Echinacea spp* have the capability to control the leukopenia induced by antineoplastic treatments. The use of these plants should be carefully considered, since it is possible the occurrence of interactions that may compromise the safety and efficacy of cancer treatments.

## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

*A.vera* – Aloe vera

ACS – *American Cancer Society* (Sociedade Americana de Cancro)

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

*C. officinalis* – *Calendula officinalis*

COX-2 – cicloxigenase-2

CYP 450 – Citocromo P 450

*E. purpurea* – *Echinacea purpurea*

et al. – e outros

GABA – Ácido Gama Aminobutírico

gp-P – Glicoproteína P

*H. perforatum* – *Hypericum perforatum*

IARC – *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional para Pesquisa de Cancro)

LPCC – Liga Portuguesa Contra o Cancro

*M. recutita* – *Matricaria recutita*

MAO – monoaminoxidasas

mg – miligramas

n – Número de indivíduos da amostra

OMAS – Oral Mucositis Assesment Scale

OMS – Organização Mundial de Saúde

SU – *Stanford University* (Universidade de Stanford)

*U. tomentosa* – *Uncaria tomentosa*

*V. officinalis* – *Valeriana officinalis*

## ÍNDICE

AGRADECIMENTOS .....	iii
RESUMO .....	iv
ABSTRACT .....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	v
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. O CANCRO .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Fisiopatologia e Epidemiologia .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Opções terapêuticas e principais efeitos adversos .....</b>	<b>2</b>
<b>3. A FITOTERAPIA NO DOENTE ONCOLÓGICO.....</b>	<b>3</b>
<b>3.1. Afeções mucocutâneas .....</b>	<b>4</b>
a. <i>Aloe barbadensis</i> Miller.....	4
b. <i>Calendula officinalis</i> L.....	7
c. <i>Matricaria recutita</i> (L.) Rauscher .....	9
<b>3.2. Perturbações do sono e do humor .....</b>	<b>11</b>
a. <i>Hypericum perforatum</i> L.....	11
b. <i>Valeriana officinalis</i> L.....	14
<b>3.3 Alterações sanguíneas: Leucopenia.....</b>	<b>17</b>
a. <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) D.C.....	17
b. Equináceas.....	20
<b>4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>22</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>23</b>

## I. INTRODUÇÃO

O interesse do uso de plantas pelo seu potencial curativo tem acompanhado a humanidade há vários milénios. O uso de fitoterapia, inicialmente empírico, foi mais tarde fundamentado a nível científico com o aparecimento de publicações especializadas a nível internacional e de grande rigor (CUNHA et al., 2012).

De facto, são várias as plantas que despertam interesse nas mais diversas áreas terapêuticas. A presente monografia pretende analisar as potencialidades e limitações da fitoterapia no doente oncológico, mais precisamente no tratamento das alterações físicas e psicológicas consequentes ao diagnóstico e tratamento do cancro.

Para que a fitoterapia possa ser corretamente implementada no tratamento destas situações, é necessário que haja evidência científica que comprove a sua eficácia e segurança (CRAMER et al., 2013). Assim, nesta monografia é feita também uma análise da evidência clínica atualmente disponível que avalia a utilização de diversas plantas em contexto oncológico.

Na realidade, um número substancial de doentes oncológicos usa terapêuticas complementares, entre as quais a fitoterapia, para melhorar os sintomas relacionados com a sua doença ou com a terapêutica. A problemática do uso destas terapêuticas deve-se ao facto de serem implementadas indiscriminadamente, sem que nenhum elemento da equipa clínica que acompanha o doente tenha conhecimento de tal uso (CRAMER et al., 2013).

A investigação científica atual sugere que o uso de determinadas plantas em situações específicas no contexto oncológico pode ser benéfico, realçando o interesse do uso de medicamentos à base de plantas nos doentes oncológicos. É portanto necessário que a equipa clínica que os acompanha tenha conhecimentos nesta área, para implementar de forma fundamentada estas terapêuticas.

A prática de oncologia integrativa (do inglês *integrative oncology*), isto é, a combinação do uso de terapêuticas convencionais com terapêuticas complementares que tenham demonstrado efetividade e segurança, leva a melhores resultados terapêuticos, uma vez que ambas as terapêuticas são implementadas pela mesma equipa clínica, sendo as ocasionais interações ou outros problemas decorrentes destas mais facilmente detetados e resolvidos (CRAMER et al., 2013).



## **2. O CANCRO**

Cancro, tumor ou neoplasia são termos genéricos utilizados para definir um conjunto de doenças que podem afetar qualquer parte do organismo (OMS, 2014).

### **2.1. Fisiopatologia e Epidemiologia**

Uma das características que define o cancro é a rápida formação de células anormais que proliferam além dos limites considerados normais e podem invadir outros órgãos do corpo humano, num processo designado por metástase (OMS, 2014). Os fluídos presentes nos vasos linfáticos, nos vasos sanguíneos e/ou nas cavidades corporais transportam as células dos locais primários para locais distantes, onde estas se ligam e iniciam a formação de uma nova massa tumoral (DAMJANOV, 2000).

A transformação de uma célula normal numa célula tumoral resulta da interação entre fatores genéticos individuais com carcinogéneos pertencentes a três categorias distintas: carcinogéneos físicos, químicos ou biológicos (OMS, 2014). As manifestações clínicas de cancro dependem da localização do cancro, do seu tamanho e da forma como afeta os órgãos e tecidos. De forma genérica, estas manifestações podem incluir perda de peso sem razão aparente, febre, fadiga, dor e alterações cutâneas (ACS, 2012).

O cancro é uma das doenças com maior incidência em Portugal e no Mundo, estando associado a importantes implicações a nível físico, psicológico e social (LPCC, 2009). De facto, segundo a Globocan (OMS), ocorreu em 2012 um aumento de 1,4 milhões de novos casos de cancro e 0,6 milhões de mortes relacionadas com o cancro relativamente a 2008; o que revela a necessidade da intervenção do profissional de saúde na área oncológica (IARC, 2013).

### **2.2 Opções terapêuticas e principais efeitos adversos**

O cancro é tratado utilizando várias estratégias terapêuticas, dependendo da situação clínica de cada doente e do tipo de cancro. Os tratamentos mais utilizados são a quimioterapia, a cirurgia e/ou a radioterapia (SU, 2014).

A quimioterapia corresponde ao uso de fármacos antineoplásicos para tratar o cancro. Na maioria dos casos a quimioterapia interfere com a capacidade de crescimento e reprodução das células neoplásicas. É comum a utilização da combinação de vários fármacos antineoplásicos para tratar tipos de cancro específicos (SU, 2014).

Uma vez que os fármacos quimioterápicos atuam por via sistémica, são citotóxicos não só para as células neoplásicas, mas também para todas as células de crescimento acelerado. As células precursoras das células sanguíneas situadas na medula óssea, os folículos pilosos, as células da mucosa oral, trato digestivo e sistema reprodutivo são as células normais mais

frequentemente danificadas por estes fármacos. Os efeitos secundários mais comuns à quimioterapia incluem anemia, fadiga, alopecia, náusea e vômito e aumento da incidência de infeção e hemorragia (ACS, 2013b).

A radioterapia é, por norma, um tratamento local, correspondente ao uso de partículas de elevada energia (ex.: *raios-x*) para destruir ou danificar as células cancerígenas (ACS, 2013a).

Apesar dos avanços nas técnicas de irradiação, muitos doentes sofrem ainda de efeitos adversos provocados por este tratamento (RYAN, 2012). As células mais radiosensíveis do organismo têm rápida proliferação e são suficientemente oxigenadas, nomeadamente as células da medula óssea, sistema gastrointestinal, pele, músculo e cérebro (RYAN, 2012). Os efeitos secundários mais comuns à radioterapia são a fadiga, afeções cutâneas, alopecia, alterações na contagem das células sanguíneas e distúrbios gastrointestinais (ACS, 2013a).

No tratamento do cancro, bem como em todos os ramos da terapêutica, deve fazer-se um balanço entre benefício esperado e os riscos prováveis da medicação. É compreensível que devam aceitar-se maiores riscos de toxicidade quando se espera uma cura ou remissão considerável da doença do que quando se esperam apenas efeitos paliativos (BEGONHA et al., 2006).

É importante referir ainda que, para além das manifestações clínicas do cancro propriamente dito e dos efeitos adversos da terapêutica antineoplásica mencionados anteriormente, o doente oncológico está também predisposto a um conjunto de desordens psicológicas tais como ansiedade, medo ou depressão. Os doentes com sintomas físicos como dor, náusea ou fadiga extrema estão mais propensos a sofrer de desordens emocionais (ACS, 2013c).

### **3. A FITOTERAPIA NO DOENTE ONCOLÓGICO**

Um elevado número de doentes oncológicos usa terapêuticas complementares, entre as quais a fitoterapia, para melhorar os sintomas relacionados com a sua doença ou com a terapêutica. No entanto, para que a fitoterapia possa ser corretamente implementada no tratamento destas situações, é necessário que haja evidência científica que comprove a sua eficácia e segurança.

Assim, nesta monografia são abordadas as potencialidades e limitações da fitoterapia em situações comuns no doente oncológico, tais como: afeções mucocutâneas, perturbações do sono e do humor e alterações sanguíneas.

### 3.1. Afeções mucocutâneas

A principal função da pele é estabelecer uma barreira física e imunológica efetiva contra o ambiente envolvente. As células da pele, altamente proliferativas e oxigenadas, são extremamente sensíveis à radiação. Durante a radioterapia, a primeira dose de radiação destrói uma percentagem de queratinócitos na camada basal, resultando numa alteração das propriedades de autorrenovação da epiderme (SU, 2014).

A severidade das afeções cutâneas moderadas a severas, que ocorrem em cerca de 95% dos doentes oncológicos submetidos a radioterapia (RYAN, 2012), varia entre descamação e eritema moderado, até estados descamativos mais severos e ulceração (SALVO et al., 2010). Considera-se que não existe evidência suficiente que suporte o uso preferencial de um agente tópico em particular, tornando o recurso à fitoterapia numa opção terapêutica válida. (SALVO et al., 2010).

A mucosite oral, isto é, a inflamação da mucosa oral, que pode cursar com atrofia, edema, eritema e ulceração, também não tem um tratamento padrão (BABAEE et al., 2013). Esta ocorre frequentemente em doentes submetidos a radioterapia para tratamento de cancro da cabeça e do pescoço (BABAEE et al., 2013) e a tratamentos quimioterápicos, nomeadamente quando os agentes utilizados são o 5-fluoruracilo, metotrexato, doxorrubicina, etopósido, entre outros (SU, 2014).

A toxicidade mucocutânea de alguns tratamentos oncológicos pode afetar negativamente a qualidade de vida dos doentes, provocando dor e interrupção prematura dos tratamentos radioterápicos, o que pode comprometer o sucesso da terapêutica antineoplásica instituída (RYAN, 2012).

#### a. *Aloe barbadensis* Miller

*Aloe barbadensis* Miller (figura 1) é uma de aproximadamente 420 espécies dentro do género *Aloe*, pertencente à família das Asfodeláceas (ou Liliáceas), geralmente denominada como *Aloe vera* (FOSTER et al., 2011). Trata-se de um arbusto perene que cresce em qualquer tipo de solo, mas está melhor adaptado aos solos leves e arenosos (ERNST et al., 2013). As partes da planta com interesse terapêutico são o suco seco proveniente do látex obtido por incisões nas folhas recentes e o gel que se encontra no interior das folhas (CUNHA et al., 2012).



Figura 1: *Aloe vera*  
Fonte: <http://nccam.nih.gov/health/aloevera>

O suco concentrado e seco desta planta contém maioritariamente derivados hidroxiantracénicos, particularmente a barbaloina (constituída por aloína A e aloína B), e é utilizada no tratamento de curta duração da obstipação (OMS, 1999).

O gel de *A. vera* (suco viscoso do parênquima mucilaginoso que se encontra no interior das folhas da planta) é obtido após eliminação dos tecidos mais externos (CUNHA et al., 2012). Este gel é constituído maioritariamente por água e polissacáridos (pectinas, hemiceluloses, glucomanano, acemanano e derivados de manose), sendo a manose-6-fosfato o principal constituinte glucídico. Contém ainda aminoácidos, lípidos, taninos, enzimas, esteróis, entre outros (OMS, 1999). Dado o elevado número de potenciais compostos ativos nesta parte da planta, é possível que a sua atividade biológica resulte da ação sinérgica dos vários componentes (FOSTER et al., 2011).

### **Potencialidades**

A aplicação tópica do gel de *A. vera* é segura para o tratamento de afeções cutâneas moderadas, queimaduras, feridas e inflamação (FOSTER et al., 2011) e é utilizado com efetividade no tratamento de pequenas feridas externas e de desordens inflamatórias cutâneas (OMS, 1999), graças às suas propriedades cicatrizantes, anti-inflamatórias, hidratantes, antibacterianas e antivíricas (CUNHA et al., 2012).

Estão atualmente disponíveis no mercado cosmético e dermofarmacêutico várias preparações contendo gel de *A. vera*, tais como cremes, loções ou bálsamos labiais.

Desta forma, o gel de *A. vera* poderá ser utilizado em oncologia para a prevenção e/ou tratamento de afeções cutânea provocada por radioterapia (ERNST et al., 2013).

A investigação clínica sugere que preparações com gel de *A. vera* aceleram a cicatrização de feridas e estudos *in vivo* demonstraram que este gel promove a cicatrização por estímulo direto da atividade de macrófagos e fibroblastos (aumentando a síntese de colagénio e de proteoglicanos, que promovem a reparação dos tecidos). A manose-6-fosfato desempenha um papel importante na cicatrização, uma vez que se liga aos recetores de fatores de crescimento presentes na superfície dos fibroblastos, aumentando assim a sua atividade. O acemanano demonstrou acelerar a cicatrização de feridas e reduzir as reações cutâneas induzidas pelas radiações (OMS, 1999).

### **Limitações**

O gel de *A. vera* está contraindicado em indivíduos alérgicos a plantas pertencentes à família das Liliáceas (OMS, 1999), nomeadamente o *Allium sativum* (alho), *Allium cepa* (cebola), entre outros (FOSTER et al., 2011).

Segundo os dados clínicos atualmente disponíveis, não foram reportadas reações adversas graves após a administração de *A. vera*. Ocorreram casos pontuais de reação alérgica e hipersensibilidade após a aplicação tópica de preparações contendo este gel. No entanto, a maioria destas reações parece estar relacionada com a contaminação do gel de *A. vera* com antraquinonas (que não estariam presentes se a extração do gel a partir planta tivesse sido realizada corretamente) (FOSTER et al., 2011); salientando-se assim a importância de atentar à qualidade dos extratos a utilizar.

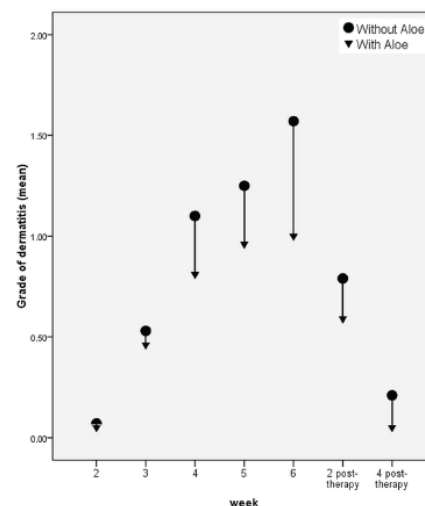
Este gel pode originar dermatites de contacto e/ou sensação de queimadura cutânea, quando o contato é prolongado ou em pessoas sensíveis (CUNHA et al., 2012; OMS, 1999).

### Evidência clínica

O interesse pela utilização do gel de *A. vera* em oncologia, para a prevenção e tratamento de afeções cutâneas induzidas pela radioterapia, levou à realização de vários ensaios clínicos ao longo dos últimos anos, com resultados contraditórios.

Em 2005, RICHARDSON e colaboradores realizaram uma revisão sistemática onde foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados e controlados. Os autores concluíram não existir evidência de que o gel de *A. vera* fosse efetivo na prevenção ou minimização das reações cutâneas induzidas pela radiação. Como limitações metodológicas encontradas nestes ensaios, destacam-se as seguintes: falta de comunicação dos métodos utilizados para a randomização dos doentes, tamanho da amostra, variação de frequência e tempos de aplicação, falta de informação sobre a própria intervenção e co intervenções.

Posteriormente, vários ensaios clínicos têm sido publicados, nomeadamente por HADDAD e colaboradores (2013) que, considerando algumas das limitações encontradas por RICHARDSON e colaboradores, utilizam uma metodologia mais adequada. Recorrendo a um ensaio clínico autocontrolado, com uma amostra 60 doentes sujeitos a radioterapia, concluem que a loção de *A. vera* em estudo tem efeito protetor contra as afeções cutâneas provocadas pela radiação, sendo que este efeito é mais evidente em doentes com tratamentos de radioterapia mais prolongados e com maiores doses de radiação, como ilustra a figura 2.



**Figura 2:** Média do grau de dermatite, semanas 2 a 6 de radioterapia e semanas 2 e 4 após radioterapia, com (círculo) e sem (triângulo) aplicação de loção de *Aloe vera*.

Fonte: HADDAD et al. (2013)

Neste estudo não foi possível excluir o viés de observação e interpretação das reações cutâneas, porque não foi utilizado nenhum método de ocultação (HADDAD et al., 2013).

Assim, verifica-se a necessidade de pesquisa clínica mais robusta nesta área, de forma a avaliar a efetividade do gel de *A. vera* no tratamento destas afeções.

#### b. *Calendula officinalis* L.



**Figura 3:** *Calendula officinalis*

Fonte: <http://cantinhodasaromaticas.blogspot.pt/2008/06/e-os-vencedores-so.html>

A *Calendula officinalis* L. (figura 3) é uma planta herbácea anual, nativa da Europa Meridional, muito cultivada para fins ornamentais nas zonas temperadas de todo o Mundo. As flores de tons amarelos e alaranjados desta planta (OMS, 2002), que pertence à família das Asteráceas (compostas), são as partes de interesse terapêutico (CUNHA et al., 2012).

Os constituintes maioritários incluem saponósidos derivados do ácido oleanólico (calendulósidos) e flavonóides, nomeadamente hiperósido, rutina, entre outros. Polissacarídeos, óleos essenciais, sesquiterpenos e triterpenos estão igualmente presentes na *C. officinalis* (OMS, 2002).

#### Potencialidades

O uso desta planta está indicado no tratamento tópico de feridas superficiais, inflamação ligeira da pele e da mucosa oral e úlceras cutâneas (OMS, 2002). A comissão E do ministério de saúde alemão aprova o seu uso tópico em feridas infetadas e o uso interno em lesões inflamatórias na mucosa orofaríngea (CUNHA et al., 2012).

Quanto à farmacologia, esta planta provou ter propriedades antibacterianas conferidas sobretudo pelos terpenos oxigenados, propriedades antivíricas, ação anti-inflamatórias e anti-edematosas. Apresenta ainda ação cicatrizante, particularmente verificada nas primeiras fases de evolução das feridas (CUNHA et al., 2012; OMS, 2002).

O elevado conteúdo em flavonóides e outros compostos fenólicos da *C. officinalis* e a sua capacidade antioxidante justificam a atividade antiradicalar e consequente efeito protetor na mucosite oral induzida pela radioterapia. No entanto, esta planta não previne completamente a ocorrência de mucosite oral (BABAEE et al., 2013).

#### Limitações

A *C. officinalis* está contraindicada em casos conhecidos de alergia a plantas da família das Asteráceas (Compostas). Foram reportados casos de sensibilização cutânea (OMS, 2002).

Além disso, esta planta não deve ser usada em pediatria, uma vez que o seu perfil de segurança neste contexto não está totalmente esclarecido (OMS, 2002).

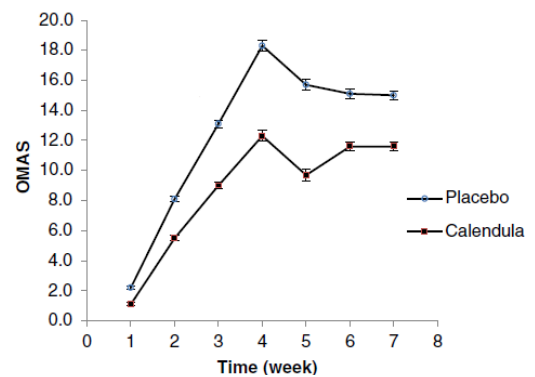
### Evidência clínica

Existe evidência clínica que comprova que a utilização tópica de *C. officinalis* na prevenção de afeções cutâneas provocadas pela radiação em doentes oncológicos é benéfica, sendo inclusivamente superior a alguns tratamentos usualmente utilizados por estes doentes (ANDRADE et al., 2012; POMMIER et al., 2003).

Um ensaio clínico randomizado de fase III teve como objetivo comparar a efetividade da calêndula com a da trolamina (considerado como um dos agente tópico de referência) na prevenção da dermatite aguda provocada pela radioterapia em doentes com cancro da mama (n=254). Comprovou-se que a calêndula foi superior à trolamina nessa prevenção, com uma diferença estatisticamente significativa, concluindo-se que “deve ser proposta como um tratamento preventivo para doentes com cancro da mama submetidos a radioterapia pós-operatória” (POMMIER et al., 2003).

Num artigo de revisão conduzido por ANDRADE e colaboradores (2012), com o objetivo de analisar o conhecimento sobre as evidências acerca de produtos tópicos utilizados neste contexto clínico, foram comparados corticoterapia tópica, trolamina, dexpanthenol, *C. officinalis*, *A. vera*, entre outros. Neste estudo concluiu-se que a *C. officinalis* é um dos produtos tópicos mais recomendados para prevenir tais situações.

Relativamente ao uso desta planta na prevenção de mucosite oral, BABAEE e colaboradores (2013) realizaram um ensaio clínico controlado com placebo e verificaram uma diminuição estatisticamente significativa na intensidade da mucosite oral no grupo *C. officinalis* comparativamente com o grupo placebo. Para avaliar a severidade de mucosite oral foi utilizada a escala OMAS (do inglês: *Oral Mucositis Assesment Scale*). Esta escala semiquantitativa e com reprodutibilidade comprovada pontua a lesão da mucosa com base na existência de eritema e ulceração. As pontuações mais altas correspondem a eritema mais severo e úlceras maiores. A figura 4 mostra os resultados deste estudo, onde se verifica a diminuição da intensidade de mucosite oral no grupo de indivíduos que utilizou *C. officinalis* (BABAEE et al., 2013).



**Figura 4:** Média de pontuação OMAS versus tempo com placebo (azul) e *C. officinalis* (vermelho), obtidas nos 40 doentes em estudo

Fonte: BABAEE et al. (2013).

Salienta-se a necessidade de mais investigação clínica nesta área, assente na boa qualidade metodológica, para elucidar a dose ótima e a frequência de administração que tem melhores resultados na mucosite oral induzida pelos tratamentos oncológicos (ANDRADE et al., 2012; BABAEE et al., 2013).

**c. *Matricaria recutita* (L.) Rauschert**

Pertencente à família das Asteráceas (Compostas), a *Matricaria recutita* (L.) Rauschert (figura 5) é uma planta herbácea, originária da Europa Meridional e Oriental que se espalhou por toda a Europa, América e Austrália. Em Portugal pode ser encontrada em campos cultivados, margens de caminhos, entre outros, sendo especialmente abundante nos arredores da capital (CUNHA et al., 2012).



**Figura 5:** *Matricaria recutita*

Fonte: <http://nccam.nih.gov/health/chamomile/ata glance.htm>

Os seus capítulos florais (parte utilizada com interesse terapêutico) contêm óleo essencial que adquire cor azul intensa graças à presença de camazuleno (OMS, 1999), formado a partir da matricina durante a destilação (CUNHA et al., 2012). Os restantes compostos maioritários do óleo essencial incluem  $\alpha$ -bisabolol, óxidos do bisabolol e de bisabolona. Esta parte da planta contém ainda lactonas sesquiterpénicas, flavonóides, ácidos fenólicos, cumarina e mucilagens (CUNHA et al., 2012).

**Potencialidades**

Os terpenóides,  $\alpha$ -bisabolol e camazuleno presentes em *M. recutita* demonstraram ter propriedades anti-inflamatórias, antialérgicas, antiespasmódicas, antibacterianas, antipiréticas, propriedades protetoras quanto à formação de úlceras e propriedades antifúngicas (SRIVASTAVA et al., 2009a).

Os compostos anti-inflamatórios presentes no extrato aquoso de *M. recutita* têm a capacidade de inibir a produção de prostaglandina  $E_2$  (mediador de inflamação), pela supressão da expressão do gene cicloxigenase-2 (COX-2) e por inibição direta desta mesma enzima, inibindo assim o processo inflamatório. O camazuleno,  $\alpha$ -bisabolol e apigenina demonstraram ser os compostos presentes nesta planta com maior capacidade anti-inflamatória (SRIVASTAVA et al., 2009b).

De acordo com SHABANLOEI e colaboradores (2009), alguns estudos sugerem que o  $\alpha$ -bisabolol presente no óleo essencial desta planta tem forte atividade contra bactérias gram positivas e gram negativas em adição à sua capacidade anti-inflamatória.



A comissão E do ministério de saúde alemão aprova o uso desta planta externamente em inflamações ano-genitais, inflamações da pele e irritações das membranas das mucosas (CUNHA et al., 2012), justificando assim o interesse do uso desta planta em oncologia, no tratamento das afeções mucocutâneas em análise.

#### **Limitações**

O uso de *M. recutita* está contraindicado em indivíduos com sensibilidade ou alergia conhecida a plantas da família das Asteráceas (Compostas) (OMS, 1999). A presença de lactonas nas preparações à base de capítulos florais desta planta pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis, tendo já originado casos de dermatite de contacto (OMS, 1999). Também a planta recente pode ocasionar dermatite de contacto. O óleo essencial é muito irritante para a pele e para as mucosas, pelo que deve ser usado muito diluído (CUNHA et al., 2012).

#### **Evidência clínica**

Segundo a OMS (1999), existe evidência clínica que comprova que a aplicação tópica de um extrato de *M. recutita* é superior ao uso de hidrocortisona 0,25% na redução da inflamação cutânea. Preparações de *M. recutita* provaram ser benéficas no tratamento de mucosite consequente a tratamentos oncológicos (OMS, 1999).

Num ensaio clínico duplamente oculto conduzido por SHABANLOEI e colaboradores (2009), pretendeu-se determinar e comparar a eficácia de alopurinol, *M. recutita* e solução salina na prevenção da estomatite (inflamação da cavidade oral) provocada pela quimioterapia. Os 83 doentes oncológicos a receber tratamento quimioterápico em estudo foram divididos em três grupos. Cada grupo fez gargarejos com um dos agentes em estudo: alopurinol (grupo I), *M. recutita* (grupo II) ou solução salina (grupo III), quatro vezes por dia, durante 16 dias, após o início da quimioterapia.

Este estudo conclui que, à semelhança do que acontece com o alopurinol, gargarejos com *M. Recutita* podem diminuir a intensidade da estomatite e diminuir igualmente a dor associada, face a gargarejos de solução salina. Além disso, esta planta pode ser usada com segurança e efetividade em doentes oncológicos, sendo uma opção terapêutica facilmente acessível e custo-efetiva (SHABANLOEI et al., 2009).

### 3.2. Perturbações do sono e do humor

O cancro e o seu tratamento podem ter um impacto negativo no bem-estar físico e psicossocial, deixando o doente oncológico propenso a distúrbios do sono e do humor antes, durante e após o tratamento (FISCHER et al., 2010).

A cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia estão associadas a significativo dano e destruição tecidulares que, por sua vez, estão relacionados com a ativação do sistema imune inato. Também esta ativação da resposta inflamatória contribui para o desenvolvimento de alterações do comportamento (MILLER et al., 2008).

De todas as perturbações do sono e do humor associadas ao cancro, a depressão é a mais extensamente investigada (MITCHELL et al., 2011). Esta patologia acarreta uma série de sintomas que podem incluir tristeza profunda, perda de interesse ou prazer, perda de energia, perda de capacidade de concentração e nos casos mais graves pensamentos suicidas e morte (REMICK, 2002).

Pensa-se que a depressão provoca uma disrupção no normal funcionamento neuroquímico do cérebro, especialmente devido a um défice de neurotransmissores de estrutura química amina, tais como a acetilcolina, noradrenalina, dopamina e serotonina. (REMICK, 2002).

Alguns estudos alegam que a prevalência dos distúrbios de ansiedade e do sono é maior nos doentes oncológicos do que na população em geral (BARTON et al., 2011), estando frequentemente associados a fadiga, depressão e disfunção cognitiva (MILLER et al., 2008). Os principais sintomas associados a esta situação incluem repetida dificuldade em iniciar e manter o sono ou falta de qualidade do sono (BARTON et al., 2011).

Para esta situação clínica existem fármacos eficazes para tratamentos de curta duração, tais como as benzodiazepinas, mas cujo abuso pode causar dependência, deterioração cognitiva e risco aumentado de acidentes e quedas. O recurso a fitoterapia eficaz, segura e de baixo custo torna-se uma alternativa aliciante (NUNES et al., 2011).

#### a. *Hypericum perforatum* L.

O *Hypericum perforatum* L. (figura 6), vulgarmente designado como Erva de São João, é uma planta herbácea vivaz presente em quase toda a Europa, pertencente à família das Gutíferaceas (Hipericáceas). Nas partes aéreas floridas, parte da planta utilizada com interesse terapêutico, encontram-se como principais



Figura 6: *Hypericum perforatum*

Fonte: <http://nccam.nih.gov/health/stjohnswort/ataglance.htm>

constituintes naftodiantronas (hipericina, pseudo-hipericina, iso-hipericina, proto-hipericina), flavonóides (hiperósido, rutósido, quercitrósido, entre outros), derivados do floroglucinol (hiperforina), taninos, óleo essencial com elevada percentagem de  $\alpha$ -pineno, entre outros (CUNHA et al., 2012; OMS, 2002).

### **Potencialidades**

Para além da atividade antidepressiva, o *H. perforatum* demonstrou ter efeito positivo na cicatrização de feridas, atividade antimicrobiana, anticancerígena, antioxidante e neuroprotectora, entre outras (KLEMOW, 2011; OMS, 2002). A comissão E aprova o seu uso internamente em perturbações psicovegetativas, depressões, ansiedade e dispepsia (CUNHA et al., 2012).

A atividade antidepressiva do extrato de *H. perforatum* deve-se sobretudo à presença de hipericina e derivados, hiperforina e flavonóides (KLEMOW et al., 2011).

A hipericina inibe as enzimas monoaminoxidases (MAO): MAO-A e MAO-B (OMS, 2002), que estão envolvidas na degradação de alguns neurotransmissores, resultando no aumento dos níveis desses neurotransmissores na fenda sináptica. A hipericina demonstrou também ter elevada afinidade para os recetores sigma, que regulam os níveis de dopamina. Adicionalmente, a sua atividade antagonista dos recetores de adenosina, benzodiazepinas, GABA-A e GABA-B e inositol trifosfato, regula os potenciais de ação causados pelos neurotransmissores (KLEMOW et al., 2011).

A hiperforina é um potente inibidor da recaptção da serotonina, dopamina, noradrenalina, GABA e L-glutamato da fenda sináptica (KLEMOW et al., 2011).

Quando comparado com o uso de fármacos sintéticos no tratamento de estados depressivos, o uso de *H. perforatum* demonstra ser efetivo e ter menos efeitos secundários, o que torna esta planta numa opção terapêutica atrativa. Porém, o seu uso concomitante com outros fármacos, como sucede no doente oncológico, deve ser avaliado cuidadosamente devido a potenciais interações (KLEMOW et al., 2011).

### **Limitações**

O uso de *H. perforatum* está contraindicado em indivíduos alérgicos a plantas da família das Gutiferáceas (Hipericáceas) (OMS, 2002).

Podem surgir como efeitos adversos sintomas gastrointestinais, reações alérgicas, tonturas, confusão, agitação, letargia e xerostomia; sendo normalmente moderados e transitórios (KLEMOW et al., 2011). Por falta de dados de segurança, não se recomenda o uso de extratos de *H. perforatum* em pediatria (OMS, 2002).

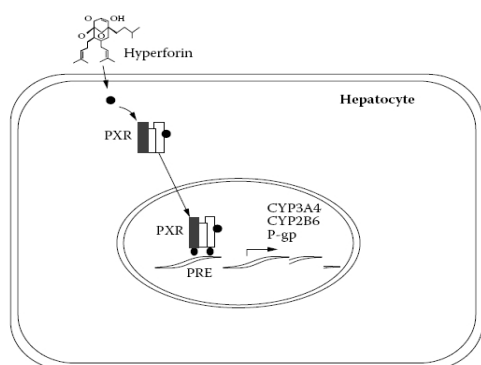
A hipericina é responsável pelo efeito fototóxico desta planta, que pode resultar em fotodermatite apenas quando ingerida em elevadas doses. As doses usualmente utilizadas para tratar estados depressivos não estão associadas a efeitos fototóxicos. Alguns estudos *in vitro* demonstram fototoxicidade ocular. Apesar de não ter sido reportado nenhum caso de efeitos adversos na visão, os utilizadores desta planta devem proteger os seus olhos contra a excessiva exposição solar (KLEMOW et al., 2011).

O seu uso é incompatível com alimentos e plantas que contenham tiramina, devido à possibilidade de elevação da pressão arterial (CUNHA et al., 2012).

No que se refere a interações, sabe-se que os extratos de *H. perforatum* podem interagir fortemente com certos fármacos quando tomados concomitantemente, uma vez que esta planta exerce efeito indutor sobre a glicoproteína-P (gp-P) e com uma série de isoenzimas pertencentes ao citocromo P450 (CYP 450) (KLEMOW et al., 2011).

A gp-P funciona como uma bomba de efluxo de fármacos e encontra-se expressa em células do epitélio intestinal, hepatócitos, células dos túbulos renais proximais e células do endotélio capilar. O efeito indutor do extrato de *H. perforatum* sobre esta proteína parece ser atribuído sobretudo à hipericina e à hiperforina, resultando na resistência à ação de múltiplos fármacos. A suspensão da toma de *H. perforatum* conduz à retoma dos níveis normais de gp-P em 48 horas (KLEMOW et al., 2011).

As isoenzimas pertencentes ao CYP 450, presentes especialmente no fígado, metabolizam múltiplos substratos endógenos e exógenos, sendo responsáveis pela metabolização da maioria dos fármacos. Relativamente ao efeito indutor sobre o CYP 450, este parece dever-se sobretudo à presença de hiperforina, mas também de flavonóides como a quercetina e campferol. São vários os isotipos do CYP induzidos pelo *H. perforatum*. Os mais bem estudados e documentados são CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1 (KLEMOW et al., 2011). O mecanismo pelo qual se verifica esta indução encontra-se clarificado na figura 7.



**Figura 7:** Indução enzimática pela hiperforina (constituente do *H. perforatum*) no hepatócito. A hiperforina (hyperforin) entra na célula e liga-se ao recetor X dos pregnanos humano (PXR), no citoplasma. Este complexo entra no núcleo e liga-se ao elemento de resposta dos pregnanos (PRE). O complexo PXR/PRE induz a expressão dos genes-alvo adjacentes CYP 3A4, CYP 2B6 e MDRI, produzindo as enzimas CYP3A4, CYP 2B6 e glicoproteína-P, respetivamente.

**Fonte:** KLEMOW et al. (2011).

Estes mecanismos de interação limitam significativamente o uso desta planta no doente oncológico. Antes de se recorrer ao uso de *H. perforatum* para tratamento de estados depressivos em oncologia, é fundamental avaliar cuidadosamente o perfil farmacocinético da terapêutica oncológica instituída e descartar possíveis interações (CARACI et al., 2011).

É relevante salientar que a indução enzimática verificada com o *H. perforatum* não implica necessariamente que a interação medicamentosa com outros fármacos seja clinicamente significativa; no entanto, uma vez que os fármacos antineoplásicos têm tipicamente uma janela terapêutica muito estreita é espectável que tal interação seja nefasta para o doente (CARACI et. al, 2011).

Interações medicamentosas clinicamente significativas com extratos de *H. perforatum* foram descritas com os antineoplásicos imatinib, irinotecan, e dados *in vitro*, obtidos a partir de hepatócitos humanos, demonstram a indução do metabolismo de docetaxel pela hiperforina (MEIJERMAN et al., 2006). Estas interações resultam na diminuição da concentração plasmática destes antineoplásicos, bem como da sua eficácia clínicas (CARACI et. al, 2011).

O uso concomitante de *H. perforatum* com inibidores da recaptção da serotonina sintéticos (ex.: fluoxetina) pode conduzir a síndrome serotoninérgico caracterizado por taquicardia, hipertensão, hipertermia, entre outros sintomas; devido ao efeito aditivo da terapêutica e à indução da CYP 2D6 (principal enzima metabolizadora destes fármacos) (KLEMOW et al., 2011). Assim, o uso simultâneo desta planta com fármacos antidepressivos sintéticos (antidepressivos tricíclicos ou inibidores da recaptção da serotonina) não é recomendado (OMS, 2002), limitando o seu uso como terapêutica complementar no tratamento de estados depressivos do doente oncológico.

#### b. *Valeriana officinalis* L.



**Figura 8:** *Valeriana officinalis*

Fonte: <http://nccam.nih.gov/health/valerian>

Pertencente à família das Valerianáceas, a *Valeriana officinalis* L. (figura 8) é uma planta vivaz, nativa da Europa em lugares húmidos, principalmente nas florestas e margens dos rios (CUNHA et al., 2012). Nas raízes e rizomas desta planta são encontradas duas categorias de compostos (óleo essencial e iridóides) que se pensa serem os principais responsáveis pela sua atividade sedativa (NIH, 2013). Salienta-se que a composição química da raiz/rizoma de valeriana varia significativamente consoante a subespécie, idade da planta, condições de crescimento e tipo de extrato (OMS, 1999).

O extrato de *V. officinalis* tem sido utilizado como sedativo, em casos de nervosismo, estados de ansiedade, insónia, cólicas gastrointestinais e colites devido ao *stress*. A comissão E do ministério de saúde alemão aprova o seu uso no caso de agitação e insónia devido a problemas nervosos (CUNHA et al., 2012).

#### **Potencialidades**

O óleo essencial desta planta contém hidrocarbonetos mono e sesquiterpénicos, ésteres do borneol e do ácido isovalérico (CUNHA et al., 2012). O ácido valerénico e seus derivados, também presentes no seu óleo essencial, demonstraram ter propriedades sedativas em estudos animais (NIH, 2013).

Dos iridóides presentes na *V. officinalis*, destacam-se os valpatriatos e seus derivados pelas propriedades sedativas comprovadas *in vivo* (NIH, 2013). No entanto, estes compostos são instáveis devido à sua estrutura epóxido, e a sua perda ocorre durante o processamento e armazenamento, especialmente se a secagem da planta não for realizada cuidadosamente (NIH, 2013; OMS, 1999).

Pensa-se que o mecanismo de ação pelo qual o extrato de *V. officinalis* exerce efeito sedativo seja o aumento dos níveis do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA) ao nível da fenda sináptica (NIH, 2013), que está envolvido na promoção e regularização do sono (NUNES et al., 2011). O ácido valerénico inibe a enzima responsável pela degradação de GABA (NIH, 2013).

O extrato desta planta contém quantidade suficiente de GABA para desencadear efeito sedativo, mas não se sabe este é capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica e contribuir para esse efeito. Já o glutamato, presente no extrato aquoso (mas não alcoólico) da *V. officinalis*, pode atravessar a barreira hemato-encefálica e ser metabolizado a GABA, onde exerce a ação terapêutica (NIH, 2013).

#### **Limitações**

Poucos efeitos adversos têm sido atribuídos à *V. officinalis*. Cefaleias, tonturas, prurido e distúrbios gastrointestinais foram os efeitos mais frequentemente reportados em ensaios clínicos, mas efeitos semelhantes foram igualmente observados nos grupos placebo (NIH, 2013). A reação alérgica é também um possível efeito adverso (ACS, 2008). Do seu uso crónico podem surgir cefaleias, excitabilidade, insónia, alterações cardíacas e midríase (CUNHA et al., 2012; OMS, 1999). O dano hepático é um efeito adverso raro que não foi claramente atribuído à valeriana, no entanto é conveniente avaliar a função hepática no caso do seu uso prolongado (ACS, 2008).

De modo geral, a utilização de extratos de *V. officinalis* podem causar sonolência durante o dia. Nesse caso devem ser tomadas precauções durante a realização de tarefas que exijam um elevado estado de alerta (OMS, 1999).

O uso desta planta está contraindicado em pediatria por falta de dados de segurança. Deve evitar-se o seu uso concomitante com álcool e fármacos sedativos (ex.: benzodiazepinas, *H. perforatum*) graças à possibilidade teórica de efeito aditivo (NIH, 2013; OMS, 1999). Devido à possível interação com fármacos anestésicos, os indivíduos sujeitos a cirurgia devem fazer o desmame progressivo da *V. officinalis*, algumas semanas antes da mesma, de modo a evitar o efeito *rebound* (ACS, 2008).

### **Evidência clínica**

A evidência clínica sobre a eficácia da valeriana no tratamento de distúrbios do sono e de ansiedade é inconclusiva (NIH, 2013). Em 2011, NUNES e colaboradores elaboraram um artigo de revisão com o objetivo de investigar a eficácia da valeriana para o tratamento dos distúrbios de ansiedade e do sono. Neste estudo, as investigadoras concluíram que “a evidência sobre o uso [de valeriana] está limitada pelos resultados contraditórios dos estudos analisados e pelos seus problemas metodológicos, apesar de parecer ter algum efeito na insónia ligeira a moderada” (NUNES et al., 2011).

Conclui-se assim necessária a realização de mais ensaios clínicos aleatorizados e controlados com melhores definições metodológicas, tais como: estandardizar as doses e os tipos de preparação de valeriana, determinar qual o tempo de utilização que determina melhores resultados clínicos, entre outras (NUNES et al., 2011).

Quanto ao tratamento de distúrbios do sono em doentes oncológicos, BARTON e colaboradores (2011) realizaram um ensaio clínico de fase III randomizado (n=227), controlado com placebo e duplamente oculto onde avaliaram o efeito de uma preparação estandardizada de valeriana na melhoria do sono em doentes oncológicos.

Com base nos resultados obtidos, não se comprova que a valeriana seja útil para melhorar o sono em doentes oncológicos submetidos a terapêutica antineoplásica, mas denota-se uma melhoria da fadiga secundária a distúrbios do sono. Em termos de toxicidade, não houve diferenças significativas entre os efeitos adversos reportados pelo grupo placebo e o grupo submetido a tratamento com valeriana (BARTON et al., 2011).

### 3.3 Alterações sanguíneas: Leucopenia

Os doentes oncológicos estão mais predispostos a infeções devido aos efeitos da própria doença e à depressão imunitária e leucopenia induzidas pela radioterapia e/ou quimioterapia (BEGONHA et al., 2006).

Tomando como exemplo os agentes alquilantes (como a ciclofosfamida, nitrosureias, entre outros) as principais ações farmacológicas dizem respeito à interferência com os mecanismos de atividade mitótica, crescimento e diferenciação celular. Desta forma, todos os tecidos de proliferação rápida são afetados, nomeadamente o sistema hematopoiético, conduzindo a leucopenia, anemia e trombocitopenia (BEGONHA et al., 2006). Estes efeitos adversos podem também surgir em doentes sujeitos a radioterapia, quando o campo de radiação incide sobre grandes áreas da medula óssea (SU, 2014). A supressão hematopoiética é uma complicação grave da quimioterapia (que leva à diminuição da contagem das células sanguíneas), ocorrendo com maior frequência neutropenia e trombocitopenia (ARAÚJO et al., 2012).

Estes efeitos adversos podem limitar a potência dos esquemas quimioterápicos a instituir (BEGONHA et al., 2006), bem como obrigar à descontinuação dos tratamentos quando a contagem das células sanguíneas atinge valores significativamente baixos (ARAÚJO et al., 2012). Assim, intervenções terapêuticas que reduzam ou previnam estes efeitos adversos poderão ter um impacto substancialmente positivo no tratamento do cancro (ARAÚJO et al., 2012).

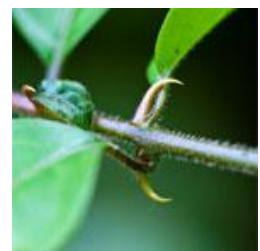
#### a. *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C.

A *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C., planta da família das Rubiáceas, é uma liana trepadeira (figura 9) (CUNHA et al., 2012) que estimula o sistema imunitário, aumenta a resistência a doenças em organismos imunodeprimidos devido ao stress, malnutrição ou aos efeitos de certos fármacos (ARAÚJO et al., 2012).

Os principais constituintes presentes na casca seca desta planta (parte com interesse terapêutico) são alcalóides, nomeadamente alcalóides oxindólicos pentacíclicos (pteropodina, isopteropodina, entre outros), triterpenos poli-hidroxilados, entre outros. (OMS, 2007).

#### Potencialidades

Farmacologicamente, para além da atividade anti-inflamatória e anti-tumoral, a *U. tomentosa* demonstrou ter atividade estimulante sobre sistema imunitário (OMS, 2007),



**Figura 9:** *Uncaria tomentosa*  
Fonte: <http://nccam.nih.gov/health/catclaw>



justificando a sua potencialidade no tratamento da leucopenia induzida pelos tratamentos oncológicos. De facto, vários estudos clínicos e não clínicos têm utilizado esta planta na tentativa de comprovar a sua utilidade neste sentido.

Num estudo não clínico, ratos foram tratados com doxorubicina para induzir a leucopenia, recebendo de seguida o extrato aquoso da planta. Nos animais tratados com o extrato de *U. tomentosa* a contagem de glóbulos brancos recuperou significativamente mais cedo, comparativamente com aqueles que receberam apenas a doxorubicina (SHENG et al., 2000). O mecanismo de ação não é totalmente conhecido; parecem haver efeitos na reparação de ácido desoxirribonucleico (ADN) e proliferação de células imunes que conduzem a um aumento da imunidade geral (OMS, 2007).

### **Limitações**

Segundo a OMS (2007), as limitações do uso de *U. tomentosa* prendem-se sobretudo com o facto de a casca desta planta ter atividade inibitória do CYP 450. Deve suspender-se a toma de extratos desta planta nos dias em que se realizem as sessões de quimioterapia (FARIAS et al., 2012), ajustando os períodos de administração de *U. Tomentosa* de acordo com as características farmacocinéticas de cada fármaco antineoplásico, de forma a evitar interações que podem alterar a correta metabolização dos fármacos, comprometendo a eficácia e a segurança da terapêutica.

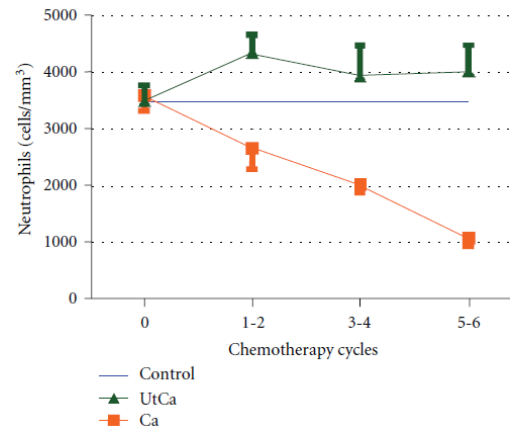
O uso de *U. tomentosa* está contraindicado em crianças com menos de 12 anos devido à falta de informações de segurança (OMS, 2007). Esta planta não deve ser utilizada após o transplante de órgãos (ROMBAUTS et al., 2013) e/ou concomitantemente com fármacos imunossupressores (ex: ciclosporina) (CUNHA et al., 2012). O seu uso deve ser descontinuado, de preferência com repouso de um mês em cada três de administração (CUNHA et al., 2012).

### **Evidência clínica**

FARIAS e colaboradores (2012) avaliaram a efetividade da *U. tomentosa* (300 mg de extrato seco) na minimização dos efeitos secundários da quimioterapia (5-fluouracilo/leucovorina e oxaliplatina) instituída em doentes com cancro colorectal. Os efeitos adversos mais comuns observados neste regime quimioterápico incluíram uma importante redução na contagem de neutrófilos que ocorreu em 25,4% dos doentes (n= 43). Relativamente à toxicidade do extrato de *U. tomentosa* utilizado, avaliada pela análise de alterações hepáticas, renais e metabólicas, não foram detetados efeitos tóxicos para o tempo de administração e dose utilizados. No entanto, este estudo conclui que a utilização desta

planta não é efetiva na redução dos efeitos adversos mais prevalentes do regime quimioterápico nos doentes em estudo (FARIAS et al., 2012).

Este mesmo grupo de investigadores realizou posteriormente um estudo estruturado de forma semelhante ao anterior, onde pretenderam avaliar a efetividade da mesma planta na redução dos efeitos adversos da quimioterapia em doentes com cancro da mama (n=40). O regime quimioterápico incluía os fármacos fluorouracilo, doxorubicina e ciclofosfamida, e os principais efeitos adversos avaliados foram a redução de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócito. No grupo de doentes que realizou a suplementação com *U. tomentosa*, a contagem de neutrófilos manteve-se próxima dos valores de referência (obtidos por grupo controlo, constituído por indivíduos saudáveis), tal como clarifica a figura 10 (ARAÚJO et al., 2012).



**Figura 10:** Valores de neutrófilos em doentes com cancro da mama sujeitos a quimioterapia com (UtCa) e sem (Ca) suplementação com *U. tomentosa* e valores de referência (controlo). Os resultados estão expressos por média +/- desvio padrão. Fonte: ARAÚJO et al. (2012).

Neste estudo conclui-se que o tratamento diário com 300 mg de extrato de *U. tomentosa* é efetivo na minimização do principal efeito adverso da quimioterapia, a neutropenia. Assim, os resultados obtidos neste estudo são corroborados por outros estudos pré-clínicos, nomeadamente o de SHENG e colaboradores (2000).

Comparando os dois ensaios clínicos em análise, os investigadores consideraram que a divergência nos resultados obtidos pode ser justificada pelos diferentes esquemas quimioterápicos instituídos, não só no que diz respeito aos fármacos utilizados, mas também devido às diferenças de tempos entre os ciclos de quimioterapia (15 dias e 21 dias, respetivamente). É também importante salientar que os doentes do primeiro estudo (cancro colorectal) foram submetidos a colectomia, que pode ter interferido com a correta absorção da *U. tomentosa*, uma vez que esta foi administrada oralmente em ambos os ensaios (FARIAS et al., 2012).

Conclui-se que são necessários mais estudos para avaliar em que condições, fármacos, ou tipos de cancro a *U. tomentosa* pode ter um efeito positivo na diminuição da neutropenia e trombocitopenia, ou no aumento da resposta imune (FARIAS, 2012).

### b. Equináceas

As equináceas, pertencentes à família das Asteráceas (Compostas), são plantas herbáceas e vivazes. A *Echinacea angustifolia* (D.C) Heller é originária dos prados da parte Sudoeste dos EUA, a *Echinacea purpurea* (L.) Moench. e a *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. da parte Central e Oriental dos EUA, sendo muito cultivada a *E. purpurea* (figura 11), por ser a de mais fácil propagação (CUNHA et al., 2012).



Figura 11: *Echinacea purpurea*

Fonte: <http://nccam.nih.gov/health/echinacea/ataglance.htm>

As raízes e as partes aéreas floridas são as partes da planta com interesse terapêutico (PILKINGTON et al., 2014). Foram já identificadas uma série de entidades químicas com atividade biológica, das quais se destacam compostos presentes no óleo essencial, alcanidas (presentes nas raízes), compostos alifáticos de cadeia longa, polissacarídeos (equinacinas) e derivados do ácido dicafeico e ferúlico (equinacósidos A e B) (CUNHA et al., 2012; OMS, 1999). Os alcalóides pirrolizidínicos encontram-se presentes em baixas concentrações, sendo por isso considerados não tóxicos (OMS, 1999).

#### Potencialidades

As equináceas apresentam atividade imunoestimulante, ativando o sistema imunológico celular não específico e impedindo infeções (CUNHA et al., 2012). Preparações à base desta planta estão aprovadas pela evidência clínica na terapêutica de suporte em síndromes gripais, infeções do trato respiratório e do trato urinário. Um dos seus usos etnomédicos e médicos inclui o tratamento de efeitos secundários da radioterapia e quimioterapia, apesar de esta indicação não estar devidamente estudada ou aprovada (OMS, 1999; PILKINGTON et al., 2014). A atividade imunoestimulante global dos extratos alcoólicos e aquosos de equinácea parece depender da combinação do efeito dos diversos constituintes da planta (OMS, 1999).

O mecanismo de ação exato para os efeitos sobre o sistema imune não está esclarecido (PILKINGTON et al., 2014). Segundo a OMS (1999), este efeito verifica-se pela ativação da fagocitose, a estimulação de fibroblastos e o aumento da mobilidade dos leucócitos.

No caso particular da *E. purpurea* (a mais bem estudada química e farmacologicamente) (CUNHA et al., 2012), a principal ação é a estimulação do sistema imune inato, particularmente da fagocitose por parte dos macrófagos e da atividade das células *natural killers* (PILKINGTON et al., 2014).

### **Limitações**

As equináceas estão contraindicadas em indivíduos alérgicos a plantas da família das Asteráceas. Por falta de dados de segurança, o uso desta planta em crianças não é recomendado (OMS, 1999). Em termos de segurança as equináceas são bem toleradas; poderão surgir como efeitos adversos desconforto gastrointestinal, erupções cutâneas (PILKINGTON et al., 2014), alergia, tremores, febre e cefaleia (OMS, 1999). A OMS (1999) recomenda que o seu uso interno não exceda o período de 8 semanas sucessivas.

Devido à sua atividade imunoestimulante, as equináceas não devem ser usadas em casos de desordens sistémicas progressivas, doenças autoimunes, imunodeficiências ou imunossupressão (PILKINGTON et al., 2014). O uso desta planta em doentes com linfoma é desaconselhado devido à potencial interação com corticosteróides e com anticorpos monoclonais utilizados no tratamento deste tipo de cancro (WERNEKE et al., 2004). Além disto, as equináceas parecem inibir a enzima CYP1A2 em humanos, podendo conduzir ao aumento dos níveis de fármacos metabolizados por esta enzima. Existe também evidência que sugere que a esta planta inibe a CYP3A4 intestinal e induz a CYP3A4 hepática, no entanto ainda não está esclarecido se esta característica afeta as propriedades farmacocinéticas dos fármacos metabolizados pela CYP3A4 (PILKINGTON et al., 2014).

### **Evidência clínica**

Num estudo prospetivo aberto foi avaliado se uma fração polissacarídica de *E. purpurea* teria efeito positivo na redução dos efeitos adversos da quimioterapia. Neste estudo participaram 15 doentes oncológicos que receberam diariamente injeções intravenosas da fração polissacarídica durante 10 dias, começando 3 dias antes do início da quimioterapia (MELCHART et al., 2002).

Ao contrário do efeito significativo da *E. purpurea* na contagem de leucócitos que se verifica em indivíduos saudáveis, os resultados deste estudo sugerem que a fração polissacarídica da planta em estudo diminui apenas ligeiramente a leucopenia nos doentes oncológicos (MELCHART et al., 2002).

Várias falhas metodológicas foram apontadas a este estudo, nomeadamente o reduzido tamanho da amostra e a falta de um grupo controlo avaliado em simultâneo. Os investigadores consideram que se justifica a realização futura de estudos com polissacáridos desta planta, no sentido de avaliar a sua eficácia e segurança; advertindo que o uso destes compostos deve ser usado em condições estritamente controladas (MELCHART et al., 2002).

#### 4. CONCLUSÃO

A fitoterapia demonstra ser uma ferramenta útil no tratamento das alterações físicas e psicológicas decorrentes do diagnóstico e tratamento do cancro, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida do doente oncológico.

De um modo geral, as plantas em estudo nesta monografia apresentam perfis de segurança muito favoráveis e as limitações à sua utilização prendem-se sobretudo com as potenciais interações com os agentes antineoplásicos. Uma vez que os fármacos antineoplásicos apresentam uma janela terapêutica estreita, existe uma grande probabilidade das interações planta-medicamento se tornarem clinicamente relevantes e conduzirem a ineficácia terapêutica ou ao aumento de toxicidade dos antineoplásicos.

Para que a fitoterapia possa ser implementada com segurança no tratamento de situações concomitantes ao cancro, é necessário assegurar a qualidade das plantas e dos produtos à base de plantas utilizados. De todas as plantas abordadas nesta monografia, apenas a *V. officinalis* apresenta formulações no mercado nacional na categoria de medicamento à base de plantas. Todas as restantes encontram-se comercializadas na categoria de suplementos alimentares, não tendo a obrigação de respeitar os exigentes critérios de qualidade, eficácia e segurança que se verificam nos medicamentos. Além disso, estes suplementos de venda livre estão facilmente acessíveis aos doentes, favorecendo o seu consumo sem o devido aconselhamento por parte de um profissional de saúde e criando condições para aparecimento de problemas relacionados com o seu uso inadequado.

Torna-se então compreensível a necessidade de, tanto os profissionais de saúde como os doentes oncológicos, estarem alerta não só para as potencialidades, mas também para as limitações do uso de plantas em oncologia.

O farmacêutico, como agente de saúde, poderá desempenhar várias funções no sentido de garantir uma responsável implementação da fitoterapia por parte do doente oncológico. Desde logo, o farmacêutico comunitário, como importante elo de ligação entre o saber científico e a população, tem a responsabilidade de alertar os doentes oncológicos para os benefícios e os riscos do uso de plantas neste contexto clínico.

Além disso, o farmacêutico poderá também ocupar uma posição importante nas equipas clínicas oncológicas, uma vez que, aliando os seus aprofundados conhecimentos em áreas como a farmacologia, a farmacognosia e a fitoterapia, poderá realizar, em conjunto com a restante equipa clínica, uma criteriosa avaliação de cada doente oncológico, de forma a implementar de modo seguro e eficaz esta valiosa estratégia terapêutica.

## 5 BIBLIOGRAFIA

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS) – **Signs and Symptoms of Cancer**. Atlanta, Georgia, 2012. [Acedido a 29 de março de 2014]. Disponível na internet: <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/signs-and-symptoms-of-cancer>

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS) – **Valerian**. 2008 [Acedido a 11 de abril de 2014]. Disponível na internet: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/complementaryandalternativemedicine/herbsvitaminsandminerals/valerian>

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS) (2013a) – **Understanding Radiation Therapy**. 2013 [Acedido a 29 de março de 2014]. Disponível na internet: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003019-pdf.pdf>

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS) (2013b) – **Understanding Chemotherapy**. 2013 [Acedido a 29 de março de 2014]. Disponível na internet: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003025-pdf.pdf>

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS) (2013c) – **Anxiety, Fear and Depression**. 2013 [Acedido a 29 de março de 2014]. Disponível na internet: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002816-pdf.pdf>

ANDRADE, M.; CLAPIS, M.; NASCIMENTO, T.; GOZZO, T.; ALMEIDA, A. – **Prevention of skin reactions due to teletherapy in women with breast cancer: a comprehensive review**. Revista Latino – Am. Enfermagem. 20,3 (2012), 604–611.

ARAÚJO, M.; FARIAS, I.; GUTIERRES, J.; DALMORA, S.; FLORES, N.; FARIAS, J.; CRUZ, I.; CHIESA, J.; MORSCH, V.; SCHETINGER, M. – ***Uncaria tomentosa* – Adjuvante Treatment for Breast Cancer: Clinical Trial**. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012 (2012), 8 pages.

BABAE, N.; MOSLEMI, D.; KHALILPOUR, M.; VEJDANI, F.; MOGHADAMNIA, Y.; BIJANI, A.; BARADARAN, M.; KAZEMI, M.; KHALILPOUR, A.; POURAMIR, M.; MOGHADAMNIA, A. – **Antioxidant capacity of *calendula officinalis* flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study**. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 21, 18 (2013), 1-7.

BARTON, D.; ATHERTON, P.; BAUER, B.; MOORE JR, D.; MATTAR, B.; LAVASSEUR, B.; ROWLAND JR, K.; ZON, R.; LELINDQWISTER, N.; NAGARGOJE, G.; MORGENTHALER, T.; SLOAN, J.; LOPRINZI, C. – **The Use of *Valeriana Officinalis* (Valerian) in Improvement Sleep in Patients Who Are Undergoing Treatment for Cancer: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study: NCCTG Trial, N01C5**. J Support Oncol. 9, 1 (2011), 24-31.

BEGONHA, R.; AZEVEDO, I. – **Quimioterapia antitumoral e imunofarmacologia**. In: GUIMARÃES, S; MOURA, D.; SILVA, P.- Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. Porto: Porto Editora, 2006. ISBN: 972-0-06029-8. p. 822-842.

CARACI, F.; CRUPI, R.; DRAGO, F.; SPINA, E. – **Metabolism Drug Interaction between Antidepressants and Anticancer Drugs: Focus on Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and *Hypericum* Extract.** Current Drug Metabolism. 12 (2011), 1-8.

CRAMER, H.; COHEN, L.; DOBOS, G.; WITT, C. – **Integrative Oncology.** Hindawi. 2013 (2013), 1-6.

CUNHA, A. P.; SILVA, A. P.; ROQUE, O.R. – **Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia.** 4ª Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2012. ISBN 978-972-31-1435-5.

DAMJANOV, I. – **Pathology for the Health-Related Professions.** 2ª Ed. Pennsylvania: Saunders, 2000. ISBN 0-7216-8118-2.

ERNST, E.; CAM-CANCER CONSORTIUM – ***Aloe vera.*** Norway: Complementary and Alternative Medicine Assessment in the Cancer Field, 2013 [Acedido a 30 de março de 2014]. Disponível na internet: <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Herbal-products/Aloe-vera/%28merge%29>

FARIAS, I.; ARAÚJO, M.; FARIAS, J.; ROSSATO, L.; ELSENBACH, L.; DALMORA, S.; FLORES, N.; DURIGON, M.; CRUZ, I.; MORSCH, V.; SCHETINGER, M. – ***Uncaria tomentosa* for Reducing Side Effects Caused by Chemotherapy in CRC Patients: Clinical Trial.** Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012 (2012), 8 pages.

FISCHER, D.; VILLINES, D.; KIM, Y.; EPSTEIN, J.; WILKIE, D. – **Anxiety, depression and pain: Differences by primary cancer.** Support Care Cancer. 18, 17 (2010), 801-810.

FOSTER, M.; HUNTER, D.; SAMMAN, S. – **Evaluation of the Nutritional and Metabolic Effects of *Aloe vera.*** In: BENZIE, I.; WACHTEL-GALOR, S. – Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. California: Taylor & Francis Group, 2011. ISBN: 978-1-4398-0713-2.

HADDAD, P.; AMOUZGAR-HASHEMI, F.; SAMSAMI, S.; CHINICHIAN, S.; OGHABIAN, M. A. – ***Aloe vera* for the prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial.** Current Oncology. 20, 4 (2013), 345-348.

INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) – **Latest world cancer statistics, press release n° 223,** World Health Organization, 2013.

KLEMOW, K.; BARTLOW, A.; CRAWFORD, J.; KOCHER, N.; SHAH, J.; RITSICK, M. – **Medical Attributes of St. John's Worth (*Hypericum perforatum*)** In: BENZIE, I.; WACHTEL-GALOR, S. – Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. California: Taylor & Francis Group, 2011. ISBN: 978-1-4398-0713-2.

LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO (LPCC) – **Sobre o cancro.** Portugal, 2009. [Acedido a 24 de março de 2014]. Disponível na internet: <http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=60>

MEIJERMAN, I.; BEIJNEN, J.; SCHELLENS, J. – **Herb-Drug Interactions in Oncology: Focus on Mechanisms of Induction.** The Oncologist. 11 (2006), 742-752.

MELCHART, D.; CLEMM, C.; WEBER, B.; DRACZYNSKI, T.; WORKU, F.; LINDE, K.; WEIDENHAMMER, W.; WAGNER, H.; SALLER, R. – **Polysaccharides Isolated from *Echinacea purpurea herba* Cell Cultures to Counteract Undesired Effects of Chemotherapy – a Pilot Study.** *Phytotherapy Research.* 16 (2002), 138-142.

MILLER, A; ANCOLI-ISRAEL, S.; BOWER, J.; CAPURON, L.; IRWIN, M. – **Neuroendocrine-Immune Mechanisms of Behavioral Comorbidities in Patients With Cancer.** *J Support Oncol.* 26, 6 (2008), 971-982.

MITCHELL, A.; CHAN, M.; BHATTI, H.; HALTON, M.; GRASSI, L.; JOHANSEN, C.; MEADER, N. – **Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies.** *Lancet Oncol.* 12 (2011), 160-174.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH) – **Valerian, Fact Sheet for Health Professionals.** 2013 [Acedido a 11 de abril de 2014]. Disponível na internet: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Valerian-HealthProfessional/>

NUNES, A.; SOUSA, M. – **Utilização da Valeriana nas perturbações de ansiedade e do sono. Qual a melhor evidência?** *Acta Médica Portuguesa.* 24 (2011), 961-966.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) – **Cancer.** Fact sheet n° 297, 2014. [Acedido a 24 de março de 2014]. Disponível na internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) – **WHO monographs on selected medicinal plants: volume 1.** Geneva: WHO Graphics, 1999. ISBN: 92-4-154517-8.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) – **WHO monographs on selected medicinal plants: volume 2.** Geneva: WHO Graphics, 2002. ISBN: 92-4-154537-2.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) – **WHO monographs on selected medicinal plants: volume 3.** Geneva: WHO Graphics, 2007. ISBN: 978-92-4-154702-4.

PILKINGTON, K; CAM-CANCER CONSORTIUM – **Echinacea spp.** Norway: Complementary and Alternative Medicine Assessment in the Cancer Field, 2014 [Acedido a 19 maio de 2014]. Disponível na internet: <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Herbal-products/Echinacea-spp/%28merge%29>

POMMIER, P.; GOMEZ, F.; SUNYACH, M. P.; D’HOMBRES, A.; MONTBARBON, X – **Phase III Randomized Trial of Calendula Officinalis Compared with Trolamine for the Prevention of Acute Dermatitis During Irradiation for Breast Cancer.** *Journal of Clinical Oncology.* 22, 8 (2003), 1447-1453.

REMICK, R. – **Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review.** *Canadian Medical Association Journal.* 167, 11 (2002), 1253-1260.

RICHARDSON, J.; SMITH, J. E.; MCINTYRE, M.; PILKINGTON, K. - **Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literature review.** *Clinical Oncology.* 17, 6 (2005), 478-484.



ROMBAUTS, K.; CESARI, I.; CAM-CANCER CONSORTIUM – **Cat's claw (*Uncaria spp.*)**. Norway: Complementary and Alternative Medicine Assessment in the Cancer Field, 2013 [Acedido a 12 de abril 2014]. Disponível na internet: <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Herbal-products/Cat-s-claw-Uncaria-spp>

RYAN, J. L. – **Ionizing Radiation: The Good, the Bad, and the Ugly**. Journal of Investigative Dermatology. 132 (2012), 985-993.

SALVO, N.; BARNES, E.; DRAANEN, J.; STACEY, E.; MITERA, G.; BREEN, D.; GIOTIS, A.; CZARNOA, G.; PANG, J.; ANGELIS, C. – **Profilaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systemic review of the literature**. Current Oncology. 17, 4 (2010), 94-112.

SHABANLOEI, R.; AHMADI, F.; VAEZ, J.; ANSARIN, K.; HAJIZADEH, E.; JAVADZADEH, Y.; DOLATKHAH, R.; GHOLCHIN, M. – **Allopurinol, Chamomile and Normal Saline Mouthwashes for the Prevention of Chemotherapy – induced Stomatitis**. Journal of Clinical and Diagnostic Research. June 2009, 3 (2009), 1537-1542.

SHENG, Y.; PERO, R. W.; WAGNER, H. - **Treatment of chemotherapy-induced leukopenia in a rat model with aqueous extract from *Uncaria tomentosa***. Phytomedicine 7 (2000), 137-143.

SRIVASTAVA, J.; GUPTA, S. (2009a) – **Extraction, Characterization, Stability and Biological Activity of Flavonoides Isolated from Chamomile Flowers**. Mol Cell Pharmacol. 1, 3 (2009), 1-15.

SRIVASTAVA, J.; PANDEY, M.; GUPTA, S. (2009b) – **Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity**. Life Sci. 85, 19-20 (2009), 1-14.

STANFORD UNIVERSITY (SU) – **Understanding cancer**. California: Stanford University, 2014. [Acedido a 24 de março de 2014]. Disponível na internet: <http://cancer.stanford.edu/information/>

WERNEKE, U.; EARL, J.; SEYDEL, C.; HORN, O.; CRICHTON, P.; FANNON, D. – **Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients**. British Journal of Cancer. 90 (2004), 408-413.