

Ana Luísa Gonçalves Marques

# INTERAÇÕES ENTRE SUPLEMENTOS ALIMENTARES E MEDICAMENTOS: O PAPEL DO FARMACÊUTICO

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pelo Professor Doutor Fernando Ramos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Luísa Gonçalves Marques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2006103119, 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, 11 de Julho de 2014.

as)

O Tutor:

---

(Professor Doutor Fernando Jorge Ramos)

A aluna:

---

(Ana Luísa Gonçalves Marques)

## Agradecimentos

Os meus primeiros agradecimentos vão para o Professor Doutor Fernando Ramos, para a excelência da orientação, por todas as recomendações e pela disponibilidade que sempre demonstrou para me ajudar. É com toda a justiça que aqui deixo registada a minha gratidão pelo seu contributo para a elaboração desta Monografia.

Em segundo lugar gostaria de agradecer a todos os Professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por tudo o que me ensinaram e que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui.

Também a todos os meus amigos e colegas, pelo apoio, incentivo e partilha de conhecimentos durante estes cinco anos.

Por fim, e de modo algum menos importantes, gostaria de agradecer aos meus pais, pelo incondicional apoio e compreensão que sempre demonstraram. Sem esse apoio não teria sido possível ter chegado aqui, não teria sido possível ter deixado um outro curso no último ano para perseguir aquele que era o meu sonho, ser Farmacêutica.

Um muito obrigada a todos!

## Lista de abreviaturas

ADN - Ácido desoxiribonucleico

AIM - Autorização de introdução no mercado

ASAE - Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

ATP - Adenosina tri-fosfato

CoQ10 - Coenzima Q10

CYP450 - Citocromo P450

DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária

EC - Epicatequina

ECG - Epicatequina galhato

EGC - Epigalhato catequina

EGCG - Epigalhocatequina galhato

EMA - Agência Europeia do Medicamento

ESJ - Erva de São João

FAP - Fator de agregação plaquetário

FC - Farmacocinéticas

FD - Farmacodinâmicas

FDA - Autoridade Reguladora Americana de Alimentos e Medicamentos

GABA - Ácido gama-aminobutírico

Gb - Gingko biloba

Gp-P - Glicoproteína-P

HMG-CoA - Hidroximetilglutaril-Coenzima A

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

ISAM - Interações entre suplementos alimentares e medicamentos

MAO - Monoaminoxidase

MTC - Medicina tradicional chinesa

NAD - Nicotinamida adenina dinucleótido

NADP - Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

SA - Suplementos alimentares

SNC - Sistema nervoso central

SNP - Sistema nervoso periférico

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

## Índice

Resumo .....	viii
Abstract .....	viii
1 - Introdução.....	1
2 - Objetivos .....	3
3 - Métodos de pesquisa .....	4
4 - Suplementos à base de plantas .....	4
4.1 - Erva de São João.....	4
4.2 - Gingko biloba .....	5
4.3 - Ginseng asiático .....	6
4.4 - Chá verde .....	7
4.5 - Frutos Vermelhos .....	8
5 - Suplementos à base de vitaminas.....	9
5.1 - Vitamina A .....	9
5.2 - Vitamina B <sub>3</sub> .....	10
5.3 - Vitamina B <sub>6</sub> .....	10
5.4 - Vitamina B <sub>9</sub> .....	10
5.5 - Vitamina C .....	11
5.6 - Vitamina E.....	11
5.7 - Vitamina K .....	12
6 - Suplementos à base de minerais .....	12
6.1 - Cálcio.....	13
6.2 - Magnésio .....	13
6.3 - Ferro .....	14
6.4 - Crômio.....	14
7 - Suplementos à base de fibras.....	15
8 - Suplementos à base de Coenzima Q10.....	15

9 - O papel do Farmacêutico .....	16
10 - Conclusões .....	17
11 - Bibliografia.....	19
Anexos .....	22

## Resumo

O crescente interesse pelo uso de terapias que funcionam como alternativa à medicina alopática levanta questões pertinentes acerca da qualidade, eficácia e segurança dos produtos utilizados.

O aumento do consumo de suplementos alimentares em todo o mundo, resultante, sobretudo, de uma forte promoção nos meios de comunicação social, verificou-se, principalmente junto das populações mais idosas, na sua maioria polimedicados, o que fez aumentar os riscos de interações entre estes suplementos alimentares e os medicamentos.

Neste trabalho pretende analisar-se a problemática das interações entre suplementos alimentares e medicamentos e definir o papel do farmacêutico no apoio e esclarecimento da população, de modo a contribuir para a promoção de uma melhor saúde e bem-estar.

## Abstract

The growing interest in alternative medicines raises important questions about quality, efficacy and safety of used products.

The increasing consumption of food supplements around the world, in result of a widespread promotion in the media, has been achieved, in particularity, in elderly people, who also consume multiple prescription and nonprescription medicines, which increases the risk of adverse reactions and food supplement-drug interactions.

The aim of this monograph is to discuss possible food supplement-drug interactions and set the role of the Pharmacist in support of population, in order to promote health and wellness.

**Palavras-chave:** Interação, medicamentos, suplementos alimentares, Farmacêutico.

**Keywords:** Interaction, medicines, food supplements, Pharmacist.

## I - Introdução

O crescimento do consumo de suplementos alimentares (SA), sobretudo nos países ditos desenvolvidos tem levantado questões acerca da sua qualidade, eficácia e segurança. Contudo, a vigilância ao consumo destes produtos tem sido descurada por parte dos profissionais de saúde, principalmente quando o seu consumo ocorre concomitantemente com medicamentos.

O aumento da popularidade dos SA pode ser explicado por fatores como [1]:

- a divulgação intensiva nos meios de comunicação social;
- o aumento da prevalência de doenças crónicas;
- o aparecimento da obesidade como epidemia;
- o aumento dos casos de *stress*, ansiedade e depressão;
- a tentativa de alívio de efeitos secundários de medicamentos utilizados em algumas patologias, como o cancro;
- o aumento do custo da medicina;
- a maior preocupação, da população, em manter uma vida mais saudável e em prevenir doenças;
- e a crença de que são produtos inócuos, mais seguros e com menos efeitos secundários do que os medicamentos convencionais.

Um SA é definido, pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), como um género alimentício, sob a forma de produto pré-embalado, que se destina a complementar e/ou suplementar um regime alimentar normal, não devendo substituir um regime alimentar variado. Pode incluir um leque diverso de substâncias, nutrientes e outros ingredientes tais como vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, plantas e extratos de plantas. Embora possuam uma forma de apresentação doseada, não lhes podem ser atribuídas propriedades profiláticas, de tratamento ou de cura de doenças, nem fazer referência a essas propriedades. São comercializados sob a forma de cápsulas, pastilhas, pílulas, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos conta-gotas e outras formas similares de líquidos e pós [2].

Estes produtos, por estarem sob a tutela da DGAV são considerados géneros alimentícios, não sendo sujeitos à mesma regulamentação que os medicamentos, tutelados pelo INFARMED.

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto (Estatuto do Medicamento) [3], que transpõe a Diretiva Europeia (2004/27/CE, 31 de Março) para a legislação nacional, um

medicamento é definido com "toda a substância ou associação de substâncias apresentadas como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos, ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas".

No caso dos medicamentos, juntamente com o pedido de autorização de introdução no mercado (AIM), da responsabilidade do INFARMED ou da Agência Europeia do Medicamento (EMA), tem de ser apresentado um *dossier* com informação e documentos sobre resultados obtidos em ensaios físico-químicos, biológicos e microbiológicos; em ensaios farmacológicos e toxicológicos, e sobre ensaios clínicos. Em contraste, os SA para serem colocados no mercado não necessitam de uma autorização, tendo o operador económico apenas de notificar a DGAV e enviar uma cópia do rótulo [4]. Em resultado, os operadores económicos não são obrigados a fazer testes de qualidade, eficácia e segurança antes da introdução no mercado.

Devido aos problemas relacionados com o uso de SA, a comunidade científica está cada vez mais atenta à problemática das interações entre medicamentos e SA, contudo a informação sobre este tipo de interações ainda é pouca. Para além da já referida falta de regulação por parte das entidades que tutelam os medicamentos (INFARMED, FDA, EMA, entre outras) existem outras preocupações relacionadas com o uso dos SA tais como a falta de evidência científica relativa à sua eficácia e segurança uma vez que, na maioria dos casos, não são disponibilizados ensaios clínicos e quando o são apresentam graves lacunas tais como, falta de consistência dos métodos de pesquisa, pequeno número de indivíduos envolvidos, falta de um grupo placebo para comparação dos resultados, inclusão de voluntários saudáveis ou de baixo risco, falta de padronização do produto em avaliação e ausência de informação acerca de possíveis interações com medicamentos. Esta é, aliás, um dos principais motivos pelos quais as interações entre SA e medicamentos são tão difíceis de estudar, pois na ausência de ensaios clínicos a principal forma de estudo é através de casos reportados às autoridades competentes, contudo ainda são poucos os casos que estão documentados e disponíveis para avaliação científica [5].

Por fim, a massificação da internet veio dificultar o trabalho dos profissionais de saúde no tratamento desta questão uma vez que as pessoas são bombardeadas, diariamente, com ofertas de produtos, proposta tentadoras que prometem resultados milagrosos e que estão à distância de um clique. Estes produtos são muitas vezes de qualidade duvidosa, tratando-se, por vezes de perigosas adulterações.

Assim emerge uma nova área de estudo: As interações entre suplementos alimentares e medicamentos (ISAM). Estas podem ser caracterizadas, segundo a sua natureza, em Farmacocinéticas (FC) ou em Farmacodinâmicas (FD) [6].

As interações FC são as mais frequentes e resultam de interferências ao nível dos processos de absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de um medicamento.

Sendo a grande maioria dos medicamentos administrados por via oral, poder-se-ão verificar interações tanto ao nível da velocidade quanto da quantidade absorvida. Se existir alteração do esvaziamento gástrico (antecipação/atraso, redução/aumento) ou da motilidade intestinal a interação será de natureza fisiológica; se resultar de processos de quelação ou de adsorção será de natureza físico-química [6].

Relativamente ao metabolismo, o organismo humano desenvolveu estratégias, nomeadamente enzimas e transportadores, no sentido de lidar com substâncias estranhas (xenobióticos), nas quais opera transformações, mais ou menos profundas, regra geral, transformando-as em moléculas mais hidrofílicas, facilitando desse modo a sua excreção. As reações envolvidas na metabolização podem implicar a alteração ou exposição de grupos funcionais, através de reações de oxidação, redução e hidrólise (reações de fase I); formação de conjugados com grupos funcionais expostos, por reações de glucuronoc conjugação, metilação, e acetilação (reações de fase II) [7] ou o efluxo mediado por transportadores, para o lúmen intestinal ou biliar (fase III) [8]. As alterações do metabolismo resultam, fundamentalmente da interferência ao nível das enzimas de fase I, mais especificamente do sistema enzimático Citocromo P450 (CYP450), podendo este ser inibido ou induzido [6] mas também poderá ocorrer através da modulação da atividade da glicoproteína-P (Gp-P), uma proteína, que transporta moléculas através da membrana celular, de vital importância como bomba de efluxo de xenobióticos, estando igualmente envolvida na excreção biliar de alguns medicamentos [9].

As interações FD, menos frequentes, ocorrem quando um composto apresenta um efeito agonista ou antagonista em relação ao medicamento, ou seja, o efeito do fármaco, no seu local de ação, vai ser modificado devido à presença desse composto. Um outro tipo de interação FD prende-se com a alteração da atividade de enzimas [6].

## 2 - Objetivos

O principal objetivo da presente monografia consiste, por isso, em fazer um alerta para a problemática de possíveis interações entre compostos presentes em SA e os medicamentos,

uma vez que, apesar do tema das interações medicamento-medicamento ser já bastante debatido, as interações destes com SA são ainda subvalorizadas.

Um segundo objetivo será tentar definir o papel que o Farmacêutico deverá desempenhar junto da população, de modo a que a ausência de toxicidade atribuída aos SA seja devidamente enquadrada, particularmente, quando a sua toma for concomitante com a administração de medicamentos.

### 3 - Métodos de pesquisa

Para a realização deste trabalho foi feita uma pesquisa na base de dados PubMed. Numa primeira fase foram utilizadas como palavras-chave para a pesquisa "interações", "suplementos", "suplementos alimentares", e "medicamentos". Numa segunda fase, foram introduzidas palavras mais específicas na pesquisa como: "plantas", "vitaminas", "minerais", "fibras".

O objetivo foi identificar artigos académicos que lhe pudessem servir de base científica, tendo sido restringida a pesquisa a artigos de revisão, meta-análises e ensaios, realizados nos últimos 10 anos, embora em alguns casos, por falta de resultados, tenha sido ampliada a janela temporal.

Foram, então, selecionados alguns exemplos demonstrativos de compostos que poderão interferir com medicamentos, nomeadamente a Erva de São João, a Gingko biloba, o Ginseng, o Chá verde, os Frutos Vermelhos, as Vitaminas A, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, C, E e K, o Cálcio, o Magnésio, o Ferro, o Crómio, as Fibras e a Coenzima Q10.

### 4 - Suplementos à base de plantas

Usados há milhares de anos no Oriente, os suplementos à base de plantas têm visto a sua popularidade aumentar.

A cultura popular da utilização de plantas legitima o uso indiscriminado de suplementos à base de plantas dentro de um contexto de automedicação e muitas vezes feito em simultâneo com o uso de medicamentos para as mais diversas patologias.

#### 4.1 - Erva de São João

Planta herbácea, amplamente difundida pela Europa, Ásia, Norte de África e Estados Unidos da América [10], a Erva de São João (*Hypericum perforatum* L.) (ESJ) encontra-se no top das plantas mais vendidas, sendo, paralelamente, o suplemento botânico mais estudado em todo

mundo [11]. Normalmente utilizada para estados de depressão ligeira a moderada, é também utilizada na ansiedade, na doença obsessiva-compulsiva e síndrome pré-menstrual [12].

Dos seus extratos, obtidos a partir das sumidades aéreas da planta, são identificados aproximadamente sete grupos de compostos: fenilpropanos, glucósidos de flavonóides, biflavonas e proantocianidinas; em menores quantidades encontramos as xantonas, as naftodiantronas (hipericina) e os fluroglucinóis (hiperforina) [10].

Existem numerosos estudos que indicam de forma clara que a ESJ interfere com a atividade do sistema enzimático CYP450, funcionando como um potente indutor da CYP3A4, CYP2E1 e CYP2C19 [12], após longo períodos de ingestão. Além disso, dados clínicos demonstraram que a quantidade de hiperforina afeta a extensão da interação, sendo que extratos com baixo teor de hiperforina apresentaram baixo ou nenhum efeito na atividade da CYP [12]. Deste modo, a administração concomitante da ESJ com medicamento que sejam substratos da CYP450 pode resultar na diminuição da biodisponibilidade destes medicamentos e consequente inefetividade dos mesmos, nomeadamente a ciclosporina, o imatinib, a varfarina ou o indanavir. Casos reportados à WHO (Collaborating Centre for International Drug Monitoring) sugerem que a ESJ funciona também como um indutor da Gp-P intestinal [13], resultando na redução da eficácia de medicamentos como a Digoxina. A tabela I resume os principais casos reportados de interações entre a ESJ e alguns medicamentos [5].

## 4.2 - *Gingko biloba*

A *Gingko biloba* (*Gingko biloba* L.) (Gb), planta originária do sudoeste da China, pertence ao milenar arsenal terapêutico chinês. Os extratos são obtidos a partir da folha seca e são constituídos por flavonoides tais como, catequinas, de-hidrocatequinas, flavonas, e flavonóis. Contém, também, um grupo de substâncias terpénicas, nomeadamente diterpenos (ginkgólidos) e um sesquiterpeno (bilobalido), aos quais é atribuída a atividade da Gb [10].

Conhecidos como vaso-reguladores e capazes de reforçar a resistência capilar, os extratos de Gb são utilizados para melhorar a circulação sanguínea, para défices de memória, doenças cognitivas, doença de Alzheimer, depressão, vertigens, tonturas e claudicação intermitente [11].

Existem casos reportados de hemorragia em doentes a utilizar simultaneamente extratos de Gb e medicamentos como o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e a varfarina. Tal pode dever-se ao efeito inibidor que o ginkgólido B exerce sobre o fator de agregação plaquetário (FAP), um mediador fosfolipídico intercelular segregado por plaquetas, leucócitos, macrófagos e

células endoteliais vasculares, envolvido em processos como a agregação plaquetária, formação de trombos e reação inflamatória [10].

Apesar da existência de dados contraditórios relativos ao potencial de interação do Gb com medicamentos, este poderá atuar como antagonista da atividade do GABA (Ácido gama-aminobutírico) no local e ligação das benzodiazepinas e por isso, deve ser evitado o seu consumo por pessoas a utilizar medicamentos que atuam nesse local, como é o caso da trazadona [13]. Foram também reportados casos de possível interação com o ácido valpróico [13], um anti-epiléptico, em que doentes sofreram convulsões enquanto tomavam simultaneamente este fármaco e extratos de Gb. Na tabela 2 são resumidos os principais casos reportados de interações entre a Gb e alguns medicamentos.

### 4.3 - Ginseng asiático

As raízes do ginseng asiático (*Panax ginseng* C.A. Mayer) carregam consigo uma história de mais de 3000 anos de uso na medicina tradicional chinesa (MTC), onde é utilizado com estimulante e reconstituente [10].

Hoje em dia, quer na MTC, quer como suplemento alimentar, trata-se de um dos mais populares produtos à base de plantas utilizado em todo o mundo para melhorar a libido e o desempenho sexual, regular a glicémia, diminuir a pressão sanguínea, combater a fadiga e melhorar o desempenho cognitivo.

Os compostos ativos do ginseng são conhecidos como ginsenósidos, estando identificados cerca de 40 tipos diferentes, sendo os mais importantes os derivados do protopanaxadiol e do protopanaxatriol [11].

Estudos em humanos indicam que o ginseng poderá ser responsável pela redução da ação anticoagulante da varfarina, aumentando o risco de complicações trombóticas [13]. Estudos *in vitro* demonstraram que muitos dos compostos presentes no ginseng são responsáveis pela inibição da formação de tromboxano  $A_2$  e pela conversão de fibrinogénio em fibrina [13], e consequentemente pela inibição da agregação plaquetária devendo, por isso, ser tomada especial atenção como tomada conjunta com medicamentos antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico e o clopidogrel. Existem casos reportados de interação entre o ginseng e inibidores da monoaminoxidase (MAO), devendo esta associação ser evitada [13]. Foi, também, reportado um caso de interação com diuréticos da ansa, nomeadamente com a furosemida [13].

Por fim, o ginseng pode provocar efeitos semelhantes aos estrogénios devido à semelhança entre a estrutura química destes e dos ginsenósidos, não devendo ser utilizada por mulheres grávidas, a amamentar ou a receber terapia hormonal de substituição [5].

Na tabela 3 encontram-se resumidos os principais casos reportados de interações entre o ginseng e alguns medicamentos.

#### 4.4 - Chá verde

O chá verde (*Camelia sinensis*), utilizado há milénios na MTC, apresenta-se como uma das mais populares bebidas em todo o mundo, consumido não só na tradicional forma de infusão, mas também sob a forma de extratos concentrados [14].

Os compostos predominantes, extraídos das folhas, são as quatro catequinas polifenólicas: epigalocatequina galhato (EGCG), epicatequina galhato (ECG), epigalato catequina (EGC) e a epicatequina (EC), que se presume serem as responsáveis pelas principais propriedades benéficas do chá verde [14].

Recentemente, os benefícios para a saúde oferecidos pelo chá verde, nomeadamente, as suas propriedades antioxidantes, anticarcinogénicas, anti-inflamatórias, antiangiogénicas, antivirais, antibacterianas, neuroprotetoras e o efeito na baixa do colesterol estão sob investigação [9].

Contudo, o consumo de chá verde levanta questões importantes.

Vários estudos identificaram casos em que os compostos extraídos do chá verde interferiram com a absorção, a biodisponibilidade e a atividade de medicamentos [14]. Um exemplo bem conhecido é a redução da absorção dos suplementos de ferro provocado pelos taninos presentes no chá verde. Os taninos podem, também reduzir a biodisponibilidade de outros compostos como a codeína, atropina, efedrina, pseudoefedrina, teofilina e a varfarina [14]. Foi descoberto que as catequinas serão responsáveis pela modulação da atividade da Gp-P, curiosamente, enquanto algumas inibem a atividade desta proteína, outras terão a capacidade de a induzir. De um estudo em animais, resultou um exemplo específico de inibição da atividade da gp-P pela EGCG, o caso do irinotecan e o seu metabolito ativo (SN-38), excretados para o trato biliar via Gp-P, que culminou em elevados níveis plasmáticos e um risco aumentado de toxicidade [14].

Relativamente à CYP450, estudos recentes indicaram que algumas catequinas individualmente poderiam inibir a CYP3A4, bem como a CYP1A1 e a CYP1A2. Curiosamente, vários estudos demonstraram que a inibição da CYP450 pelas catequinas reduz a ativação metabólica de procarcinogénios, o que confirma que o chá verde apresenta propriedades quimiopreventivas [14].

Para além das interações FC, existem também exemplos relevantes de interações diretas entre as catequinas, presentes no chá verde, e medicamentos, ou seja, interações FD. Estudos *in vitro* e em animais, desenvolvidos por Golden *et al.* [15], concluíram que os extratos do chá verde, bem como alguns dos seus constituintes individualmente, bloqueavam efetivamente a atividade anticancerígena do bortezomib, utilizado no tratamento do mieloma múltiplo, que funciona como inibidor do proteossoma, um sistema intracelular que decompõe proteínas quando estas já não são necessárias. Um outro estudo, demonstrou interações entre a EGCG e o sunitinib, um inibidor da tirosina cinase, utilizado no tratamento do tumor maligno do estroma gastrointestinal, do carcinoma de células renais metastático, e nos tumores neuroendócrinos pancreáticos [14].

Neste caso, há que reter que a inativação de medicamentos utilizados no tratamento de cancro, poderá resultar não apenas na inefetividade do mesmo mas também na diminuição dos efeitos secundários desagradáveis que o doente sente, ou seja, na ausência desses sintomas, o doente vai sentir-se melhor e com mais disposição, o que faz com que consuma ainda mais SA, comprometendo totalmente o tratamento da doença da qual padece.

A tabela 4 refere os principais casos de interações entre o chá verde e alguns medicamentos.

#### 4.5 - Frutos Vermelhos

Na categoria de frutos vermelhos poderão incluir-se frutos em forma de baga, comestíveis e que apresentam uma coloração vermelha, violeta, roxa ou azul, [16] nomeadamente o mirtilo (*Vaccinium sp*) o arando (*Vaccinium sp*), a framboesa (*Rubus idaeus*), e a amora (*Rubus fruticosus*).

Estes frutos são ricos em flavonóides, como é o caso das antocianinas, proantocianidinas; flavonóis e triterpenóides [17], que lhes conferem propriedades antioxidantes, cardioprotetoras, neuroprotetoras, anti-inflamatórias e anti carcinogénicas [16].

O arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*) é um fruto, originário do continente americano, presente em suplementos alimentares e muito utilizado na prevenção e tratamento de infeções urinárias. Os frutos pertencentes ao género *Rubus*, nomeadamente, a framboesa e a amora, demonstraram um impacto positivo em doenças crónicas como a obesidade, o cancro, as doenças cardiovasculares e as neuro degenerativas [18].

Segundo estudos *in vitro*, os compostos presentes nos frutos vermelhos exercem uma atividade inibidora sobre a CYP450, mais concretamente sobre as isoenzimas CYP3A4 e CYP2C9. Nestes estudos foram utilizados como prova, ou seja como substratos da enzima,

o midazolam, a varfarina, o diclofenac, e o flurbiprofeno. A tabela 5 resume esses mesmos estudos [19].

Contudo, aquando da realização de estudos *in vivo*, utilizando os mesmos substratos (midazolam, varfarina, diclofenac e flurbiprofeno) foi observada uma discrepância relativamente aos resultados obtidos nos ensaios *in vitro*, ou seja, dos ensaios clínicos analisados, à exceção de um caso em que se verificou uma inibição ligeira a moderada da atividade da CYP3A4 usando o midazolam como substrato, todos os outros ensaios concluíram que nenhum dos substratos cujo metabolismo dependia de enzimas, como a CYP, ou de transportadores como a Gp-P, sofriam interações clinicamente relevantes, aquando do uso simultâneo com compostos presentes nos frutos vermelhos [19]. Esta falta de transposição de resultados dos estudos *in vitro* para os estudos *in vivo* pode ser explicada por três fatores: a) enquanto nos estudos *in vitro*, a totalidade das antocianinas estão disponíveis para exercer a sua ação nas CYP, nos estudos *in vivo*, a biodisponibilidade das mesmas é menor; b) uma rápida metabolização das antocianinas *in vivo* pode fazer com que o limiar necessário para que se verifique a inibição não seja atingido; e por fim, c) *in vivo*, a ligação às proteínas plasmáticas ou a rápida captação pelos tecidos pode impedir a disponibilidade do substrato utilizado para as enzimas [19].

Apesar destes resultados, é aconselhado o uso prudente de SA contendo extratos frutos vermelhos aquando do uso de medicamentos que são reconhecidos substratos das CYP3A4 e CYP2C9.

## 5 - Suplementos à base de vitaminas

As vitaminas são compostos orgânicos que embora necessários em pequenas quantidades, são essenciais para a realização de muitos processos que ocorrem no nosso organismo [20]. A maioria das vitaminas são obtidas por via alimentar, embora outras possam ser sintetizadas pelo organismo. Contudo estas vias podem não ser suficientes, havendo necessidade de recorrer à suplementação.

### 5.1 - Vitamina A

Vitamina lipossolúvel, a vitamina A pode ser encontrada na dieta sob duas formas diferentes: a pré-vitamina A (presente em alimentos de origem animal) e a pró-vitamina A (presente em alimentos de origem vegetal), sendo a forma mais comum desta última, o  $\beta$ -caroteno [21].

Apesar de serem pouco comuns os suplementos contendo exclusivamente vitamina A, a sua presença é muito usual em suplementos multivitamínicos, sendo utilizada para a manutenção

da pele, dentes, ossos, tecidos moles e mucosas saudáveis [21]. Por estar envolvida na síntese de rodopsina na retina (necessária para a visão noturna) a suplementação com vitamina A é, também, muito procurada para quem tem dificuldades visuais [20].

Existem medicamentos cuja estrutura química é semelhante à da Vitamina A, nomeadamente, a Isotretinoína e a Acitretina, e que por esse motivo, as pessoas a fazer tratamentos com estes medicamentos devem evitar a toma de suplementos contendo vitamina A, sob o risco de atingirem níveis tóxicos desta vitamina [22,23].

## 5.2 - Vitamina B<sub>3</sub>

A vitamina B<sub>3</sub>, também denominada Niacina, é uma vitamina hidrossolúvel, que se pode apresentar sob duas formas: NAD e NADP. Estas coenzimas desempenham um papel fundamental nas reações de oxidação-redução envolvidas no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas [20].

Utilizada no tratamento da hiperlipidémia, devido ao efeito que apresenta na diminuição do colesterol, o seu uso concomitante com os inibidores da enzima HMG-CoA redutase (estatinas) pode aumentar os riscos de miopatias e rabdomiólise. Normalmente esta interação ocorre para doses de 1g/dia de vitamina B<sub>3</sub>. Embora não seja comum as dosagens desta vitamina serem tão elevadas em SA, a toma conjunta destes suplementos e estatinas deve ser desencorajada [22].

## 5.3 - Vitamina B<sub>6</sub>

Também chamada de Piridoxina, esta vitamina hidrossolúvel, participa na formação dos anticorpos, da hemoglobina e no metabolismo proteico, sendo utilizada no tratamento de anemias.

Foi demonstrado que a vitamina B<sub>6</sub> diminuía a efetividade da levodopa. Curiosamente este efeito não era observado quando a levodopa era utilizada juntamente com a carbidopa. Existem, também, algumas evidências que a vitamina B<sub>6</sub> (200mg/dia) reduz as concentrações sanguíneas da fenitoína em cerca de 50% [22,23].

## 5.4 - Vitamina B<sub>9</sub>

Essencial para o desenvolvimento e bom funcionamento do sistema nervoso e da medula óssea, a vitamina B<sub>9</sub>, ou Ácido Fólico, é uma vitamina hidrossolúvel, que atua como coenzima em várias reações metabólicas. Desempenha um papel importante no metabolismo dos aminoácidos e participa na síntese de ácidos nucleicos, assim como na formação da células sanguíneas e de alguns dos constituintes do tecido nervoso [20].

Os suplementos de vitamina B<sub>9</sub> são muito utilizados para prevenir anemias, e durante a gravidez, para impedir malformações do feto. A suplementação com esta vitamina é, também, utilizada durante terapias com metotrexato, no tratamento da artrite reumatóide, dado reduzir a toxicidade do medicamento sem, contudo, diminuir a sua eficácia. Por outro lado, existem evidências que quando utilizado no tratamento do cancro, o metotrexato tem a sua eficácia reduzida pela vitamina B<sub>9</sub>, devendo ser evitada a suplementação destes doentes [21].

### 5.5 - Vitamina C

A vitamina C, ou Ácido Ascórbico, é uma vitamina hidrossolúvel que, ao contrário de outros animais, o organismo humano não é capaz de sintetizar [20], o que faz com que tenha de ser obtida através da dieta ou de suplementos alimentares. A sua atividade antioxidante auxilia o organismo a reparar danos causados pelos radicais livres, sendo muito utilizada na prevenção de constipações.

Um ensaio clínico concluiu que o tratamento simultâneo com indinavir e elevadas doses de vitamina C resulta na redução significativa das concentrações plasmáticas deste medicamento. O mecanismo responsável por esta potencial interação não está totalmente esclarecido mas pensa-se que resulta da indução da CYP3A4 [24].

### 5.6 - Vitamina E

A vitamina E, vitamina lipossolúvel, é armazenada no organismo humano na sua forma ativa, o  $\alpha$ -tocoferol, sendo a que apresenta maior importância a nível nutricional. É utilizado como antioxidante, na prevenção da peroxidação dos ácidos gordos polinsaturados e como protetor da ação prejudicial que os radicais livres exercem nas membranas das células [20].

Existem casos reportados que documentam a existência de um risco aumentado de hemorragia em doentes que estejam tratados com varfarina e consumam suplementos contendo vitamina E. Embora estes resultados tenham sido verificados para doses de vitamina E superiores as que normalmente estão presentes nos suplementos multivitamínicos, os mesmos são desaconselhados a estes doentes. Foi, também, proposta uma possível interação entre a vitamina E e agentes quimioterapêuticos, da qual resultaria uma redução da efetividade desses medicamentos. As implicações desta interação não são ainda conhecidos e por isso esta associação deve ser evitada até que mais pormenores sejam esclarecidos [23].

## 5.7 - Vitamina K

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel que funciona como cofator para a ativação dos fatores II, VII, IX e X da cascata de coagulação [25]. Esta pode ser obtida a partir da dieta, sob a forma de filoquinona (vitamina K<sub>1</sub>). Existem ainda outras duas formas de vitamina K, a menaquinona (vitamina K<sub>2</sub>), sintetizada pelas bactérias intestinais, e a menadiona (vitamina K<sub>3</sub>) [26].

Devido ao seu papel na coagulação será de esperar que a vitamina K apresente algum tipo de interação com medicamentos anticoagulantes, mais precisamente com a varfarina. E assim é; alterações bruscas no consumo diário de vitamina K poderão ter um efeito significativo na resposta aos anticoagulantes: aumentos no consumo de vitamina K estão associados a uma redução da resposta anticoagulante da varfarina, enquanto uma diminuição pode conduzir a um excesso de resposta [25].

Vários estudos têm abordado o efeito que a ingestão de vitamina K tem na resposta à varfarina. Em doentes que se encontram estabilizados com varfarina, uma suplementação de 250µg de vitamina K<sub>1</sub> não levou a alterações no tempo de protrombina; contudo após uma semana a receberem este suplemento, foi necessário um aumento da dose de varfarina [27]. Num outro estudo, um multivitamínico contendo 25µg de vitamina K foi administrado, durante quatro semanas a doentes estabilizados com varfarina, resultando num valor de INR subterapêutico, em doentes deficientes em vitamina K, mas não naqueles que tinham valores normais. Estes resultados demonstram que mesmo pequenas alterações no consumo de vitamina K podem alterar o estado de coagulação, principalmente em doentes que são deficientes nessa vitamina. Contudo, um estudo retrospectivo, em que foram administrados 100µg de vitamina K em doentes com controlo instável da coagulação, sugere que a suplementação com vitamina K pode ajudar a controlar a coagulação, através do aumento e estabilização das reservas desta vitamina. Este estudo concluiu que a ingestão inadequada e as variações na ingestão desta vitamina poderão ter sérias implicações na terapêutica anticoagulante [25].

A tabela 6 resume os principais casos de interação entre as vitaminas e os medicamentos.

## 6 - Suplementos à base de minerais

Os sais minerais ou oligoelementos são micronutrientes, necessários em pequenas quantidades no organismo. Apresentam como principais funções a integração na estrutura

tecidual, participação em sistemas enzimáticos, a manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico, e o auxílio da função celular, da função nervosa e do crescimento [20].

### 6.1 - Cálcio

O cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) é o quinto elemento mais abundante no corpo humano, estando presente em mais de 99% nos ossos. Para além de contribuir para a resistência estrutural do esqueleto, funciona, também, como reservatório com vista à manutenção das concentrações séricas necessárias [28].

A suplementação com cálcio poderá ser útil na redução do risco de desenvolvimento de osteoporose em pessoas que obtêm baixas quantidades deste nutriente a partir da dieta ou em mulheres após a menopausa. Para além da manutenção da integridade dos ossos, surgiram evidências de que a toma de suplementos de cálcio poderá reduzir o risco de desenvolvimento de pólipos no colón, cancro e de pré-eclampsia [28].

Um estudo, desenvolvido por Zamfirescu *et al.* [29], concluiu que a administração simultânea de suplementos de cálcio (acetato de cálcio, citrato de cálcio ou carbonato de cálcio) e de levotiroxina, utilizada no tratamento do hipotireoidismo, provocava uma diminuição da absorção deste medicamento, ou seja, pessoas que estão sujeitos a esta terapêutica e tomam suplementos contendo cálcio devem ser alertados para o facto de a sua toma dever ser separada no tempo (Figura 1).

Também a toma conjunta de suplementos de cálcio e de antibióticos, mais concretamente tetraciclina e fluoroquinolonas, pode reduzir a absorção destes medicamentos, devido à formação de quelatos, reduzindo desse modo a biodisponibilidade dos mesmos. Neste caso, o aconselhado é que a toma seja separada no tempo, entre 2 a 4 horas [22].

### 6.2 - Magnésio

Sendo o quarto mineral mais abundante no corpo humano, o magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), pode ser encontrado maioritariamente nos ossos, mas também armazenado no músculo e nas células. Para além da função estrutural, apresenta de igual modo, funções no metabolismo energético, na síntese proteica e de ácidos nucleicos, manutenção do potencial elétrico das células, entre outras [20].

Tal como acontece com o ferro e com o cálcio, a toma de suplementos contendo magnésio não deve acontecer simultaneamente com a toma de tetraciclina, fluoroquinolonas, bifosfonatos e levotiroxina, dado a absorção e conseqüente biodisponibilidade destes medicamentos ser menor, resultando em doses subterapêuticas [22].

### 6.3 - Ferro

O ferro é um componente da hemoglobina e da mioglobina que participa ainda em várias reações enzimática, na de síntese de ADN, no metabolismo proteico, produção de energia bem como no correto funcionamento do sistema imunitário [20]. A suplementação com ferro é procurada, principalmente para combater problemas de anemia.

Está documentado que pessoas a tomar suplementos ou multivitamínicos contendo ferro não devem tomá-los simultaneamente com tetraciclina, fluoroquinolonas, digoxina ou levotiroxina, pois este mineral diminui a absorção de tais medicamentos, diminuindo a sua biodisponibilidade. Neste caso, o aconselhado é que a toma seja separada no tempo, entre 2 a 4 horas [22].

### 6.4 - Crómio

Bastante populares em todo o mundo, os suplementos contendo crómio ( $\text{Cr}^{3+}$ ) são bastante utilizados na prevenção e tratamento de doenças associadas à resistência à insulina, como a diabetes tipo 2.

O crómio é um elemento mineral essencial que tem recebido especial atenção devido aos resultados de estudos que defendem que este desempenha um importante papel na regulação da função da insulina [30]. Estes estudos concluíram que uma suplementação com crómio seria benéfica na redução dos níveis sanguíneos de glucose, insulina, colesterol e triglicéridos e que reduziria as necessidades de medicação hipoglicemiante, uma vez que o crómio ao atuar como cofator fazia aumentar a ligação da insulina aos recetores, o número, e a fosforilação desses mesmos recetores, resultando num aumento do transporte de insulina para o fígado, músculo e tecido adiposo [31]. A Figura 2 esquematiza o mecanismo pelo qual o crómio promove esse transporte.

Contudo nem todos os estudos concluíram benefícios na suplementação com crómio, o que pode ser explicado pelo facto de o crómio ser apenas um fator que afeta a sensibilidade à insulina, mas não o único, e em muitos casos não será o fator dominante [32].

Tendo em conta a ação do crómio na regulação da insulina será importante que pessoas que fazem tratamento farmacológico com hipoglicemiantes, e recorram à suplementação com crómio, sejam monitorizadas frequentemente sob risco de sofrerem um abaixamento excessivo da glicémia.

Uma interação documentada do crómio é com o ião ferro, uma vez que, utilizam o mesmo transportador, a transferrina. A baixos níveis de saturação de ferro, o crómio e o ferro ligam-se em diferentes locais de ligação da transferrina, porém na presença de elevadas

concentrações de ferro, estes vão competir pelo mesmo local de ligação, podendo resultar numa deficiência de crómio [30].

A tabela 7 resume os medicamentos que interagem com os minerais.

## 7 - Suplementos à base de fibras

As fibras são definidas, pela American Association of Cereal Chemists (AACC), como as "partes comestíveis de plantas ou hidratos de carbono análogos, que são resistentes à digestão e à absorção no intestino delgado e que sofrem fermentação completa ou parcial no intestino grosso humano" [33]. Estas podem ser classificadas em fibras solúveis (gomas, pectinas e mucilagens) ou fibras insolúveis (celulose, lenhina e hemicelulose) [34].

As fibras são normalmente utilizadas em doenças com a diabetes, a obesidade e na obstipação crónica, devido ao efeito que têm na regulação do trânsito intestinal. Contudo, a biodisponibilidade de medicamentos administrados oralmente pode ser afetado pela presença destas, no trato gastrointestinal [35].

Na década de 90, foram reportados casos de interação entre fibras e medicamentos utilizados para o sistema nervoso central. O primeiro caso reportava um decréscimo de 48% na concentração sanguínea do lítio, aquando da sua toma juntamente com Ispagula (planta rica em mucilagens); o segundo caso refere-se a um estudo em voluntários saudáveis que constatou que a ingestão concomitante de carbamazepina e Ispagula resultava na diminuição da biodisponibilidade deste medicamento [35]. Um outro estudo, envolvendo agentes hipoglicemiantes, constatou que a ingestão de glucomanano diminuía a concentração da glibenclamida, pela interferência na sua absorção a nível intestinal. Ao nível dos medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, um ensaio realizado em voluntários saudáveis, demonstrou que a goma de guar reduziu a absorção de digoxina. Por fim, ensaios realizados em coelhos fêmea concluíram que a FC do etinilestradiol (administrado oralmente) era modificada pela presença de fibras insolúveis no trato gastrointestinal [35]. A tabela 8 resume os referidos estudos.

## 8 - Suplementos à base de Coenzima Q10

A coenzima Q10 (CoQ10), também chamada de ubiquinona, é uma quinona lipossolúvel que pode ser encontrada em todo o organismo humano, mas em maior quantidade nos tecidos de maiores necessidades energéticas, como o coração, cérebro, fígado e rins [36]. Esta

desempenha um importante papel na célula, uma vez que funciona como cofator no processo de fosforilação oxidativa com vista à produção de ATP, que ocorre na mitocôndria. Trata-se de um dos SA mais utilizados nos países desenvolvidos, estando indicado em casos de doença cardiovascular (insuficiência cardíaca), doença neuro degenerativa (doença de Parkinson), e para o restabelecimento dos níveis de CoQ10 em doentes a fazer terapêutica com estatinas, para tratar dislipidémias [36], já que as estatinas ao inibirem a HMG-CoA inibem não só a formação endógena de colesterol mas, também, a produção de CoQ10 (Figura 3).

Embora considerada segura na maioria dos casos, a suplementação com CoQ10 deve ser alvo de especial vigilância quando é feita por pessoas a tomar varfarina, dado existirem casos reportados de interação entre ambas, tendo resultado num decréscimo da atividade anticoagulante da varfarina. O mecanismo desta interação não se encontra bem elucidado, mas crê-se que a CoQ10 possa ser responsável pela indução da CYP450 [36].

Pelo facto de a CYP450 ser, também, responsável pela metabolização da teofilina foi desenvolvido um estudo, em ratos, que pretendia estudar o efeito da suplementação com CoQ10 na FC da teofilina. Observou-se que a concentração deste medicamento na corrente sanguínea aumentava significativamente quando administrado após um pré-tratamento, durante cinco dias com CoQ10 e que esse facto se deveria a uma diminuição na metabolização da teofilina. Por tudo isto, doentes tratados com teofilina devem ter especial cuidado com os suplementos de CoQ10 pois valores plasmáticos acima de 20µg/mL deste medicamento podem traduzir-se em vômitos, arritmias cardíacas e tonturas que poderão ser letais [36]. A tabela 9 resume as ISAM ocorridas com CoQ10.

## 9 - O papel do Farmacêutico

De todos os profissionais de saúde, o Farmacêutico, não só pela sua formação multidisciplinar, mas também pela proximidade e confiança que tem junto dos utentes, poderá desempenhar um papel essencial nesta questão, sendo o que se encontra mais apto para prevenir e identificar casos de ISAM. Porque o médico não está normalmente tão alerta para estas questões, pela falta de tempo durante a consulta ou mesmo por omissão por parte do doente, deve ser o Farmacêutico a permanecer alerta aquando da solicitação de um suplemento alimentar na Farmácia Comunitária, ou mesmo quando o assunto surja no ato da dispensa, dado que, frequentemente, as pessoas iniciam SA por sua própria iniciativa, ou por sugestão de terceiros, sem consultarem Médico ou Farmacêutico.

Embora estejamos a falar de produtos de elevada rentabilidade para a Farmácia, a atividade profissional do Farmacêutico não deve ser medida em função do número de produtos que vende mas sim no acréscimo de saúde e bem-estar que proporciona aos seus utentes. O paradigma da Farmácia alterou-se definitivamente, e hoje em dia o Farmacêutico tem de ser muito mais do que um dispensador de medicamentos, devendo ser um promotor de saúde pública, prestando todos os esclarecimentos necessários e auxiliando a população de modo a promover a saúde e o bem-estar.

É, também, de importância vital que o Farmacêutico se diferencie dos restantes profissionais da farmácia, proporcionando valor acrescentado no atendimento que oferece. Não há dúvida que a forma do Farmacêutico preservar e ampliar o seu lugar é através da diferenciação, sendo imperioso que o utente reconheça no Farmacêutico uma mais-valia e que lhe continue a confiar a sua saúde.

## 10 - Conclusões

Este trabalho surgiu com o propósito de chamar a atenção para uma questão que é ainda subvalorizada pelos sistemas de saúde. Apesar disso, a popularidade dos SA está em crescimento e são procurados maioritariamente por pessoas de risco, sejam idosos polimedicados para as mais variadas doenças ou doentes com patologias graves como é o caso do cancro.

Após a análise bibliográfica foi possível selecionar os SA para os quais existiam mais evidências de interação com os mais variados medicamentos, tendo sido descritos no presente documento. Contudo, não foi um trabalho fácil por se tratar de uma temática ainda pouco estudada; os ensaios clínicos são uma exceção, e quando os há envolvem sempre um número muito reduzido de indivíduos. Existem estudos em animais mas, neste caso, levanta-se sempre a questão da transposição dos resultados obtidos para o organismo humano e os dados mais relevantes são os casos reportados de situações individuais. Posto isto, seria da maior utilidade o desenvolvimento de mais ensaios clínicos porque os dados que existem, hoje em dia, são ainda muito contraditórios. Seria, de igual modo, vital que os SA fossem obrigados a cumprir as boas práticas de fabricos, sujeitarem-se a ensaios de pureza, de eficácia e de segurança e a notificarem casos de reações adversas, de forma a reduzir os problemas com ISAM. Um outro contributo positivo seria a realização de fiscalizações/análises por parte das autoridades competentes. Um sinal positivo surgiu no nosso País, de forma a reforçar a fiscalização de SA. Assim, foi assinado, no passado dia 4 de

Fevereiro de 2014, um protocolo de cooperação entre a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) e o INFARMED que visa o combate ao comércio ilícito de SA em cuja composição estejam presentes substâncias ativas com atividade farmacológica, e como tal considerados medicamentos ilegais. Neste contexto, o INFARMED ficará encarregue do controlo laboratorial de SA destinados ao emagrecimento e à melhoria do desempenho sexual, cabendo à ASAE a colheita de amostras.

Por fim, este trabalho não pretende defender que os SA têm sempre uma função negativa, pelo contrário, existem situações em que poderão até desempenhar um papel positivo, quando tomados por indicação de um Médico, Farmacêutico ou Nutricionista; pretende sim funcionar como um alerta, pois não se tratam de substâncias inócuas, contêm compostos ativos e podem, como foi demonstrado, interagir com a terapêutica convencional.

## 11 - Bibliografia

1. Lau C. et al., *Effect of Chinese herbs on CYP3A4 activity and expression in vitro*. Journal of Ethnopharmacology 2013, 149: 543–549.
2. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho de 2003, Diário da República, I Série-A, 147:3724–3728.
3. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto de 2006, Diário da República, I Série, 167:6297–6383.
4. <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=5904430&cboui=5904430> (Consulta a 20/2/2014).
5. Ara T., Viqar M., Arshad J. *Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases*. Journal of the American College of Cardiology, 2010, 55:6, 515–525.
6. Ramos F., Santos L. *Interação alimento-medicamento*, Boletim do CIM, Ordem dos Farmacêuticos, 2005, 1–2.
7. Guimarães S., Moura D., da Silva P.S. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacoterapêuticas Vol-I*, 5ªed, Porto: Porto Editora, 2006 (pag30).
8. Gurley B.J., *Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions (Part 1): Origins, Mechanisms, and the Impact of Botanical Dietary Supplements*, Planta Medica 2012; 78, 1478 –1489.
9. Chacko S.M. et al., *Beneficial effects of green tea: A literature review*, Chinese Medicine 2010, 5, 1–13.
10. Proença da Cunha A. et al, *Farmacognosia e Fitoquímica*, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa 2005 (pags 281-286).
11. Gurley B.J., Fifer E.K., Gardner Z. *Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions (Part 2): Drug Interactions Involving Popular Botanical Dietary Supplements and Their Clinical Relevance*, Planta Medica 2012; 78, 1490–1514.
12. Zadoyan G., Fuhr U. *Phenotyping Studies to Assess the Effects of Phytopharmaceuticals on In Vivo Activity of Main Human Cytochrome P450 Enzymes*, Planta Medica 2012; 78, 1428 –1457.
13. Chavez M., Jordan M., Chavez P. *Evidence-based drug–herbal interactions*, Life Sciences 2006, 78, 2146–2157.
14. Schonthal H. *Adverse effects of concentrated green tea extracts*, Molecular Nutrition & Food Research 2011, 55, 874–885.
15. Golden E., et al, *Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid–based proteasome inhibitors*, Blood 2009, 113:23, 5927–5937.
16. Zafra-Stone S., et al, *Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention*, Molecular Nutrition & Food Research 2007, 51, 675–683.

17. Neto C., *Cranberry and blueberry: Evidence for protective effects against cancer and vascular diseases*, *Molecular Nutrition & Food Research* 2007, 51, 652–664.
18. Rodríguez-Fragoso L., et al., *Potential Risks Resulting from Fruit/Vegetable–Drug Interactions: Effects on Drug-Metabolizing Enzymes and Drug Transporters*, *Journal of Food Science* 2011, 76:4, 112–124.
19. Nuggehally R. S., et al., *Cranberry Juice Ingestion and Clinical Drug-Drug Interaction Potentials: Review of Case Studies and Perspectives*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013,16, 289–303.
20. Associação Portuguesa de Dietistas, online em: <http://www.apdietistas.pt/nutricao-saude/os-nutrientes/os-micronutrientes> (consultado em 20/6/2014).
21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0003051/> (consultado em 20/6/2014).
22. Sulli M., et al., *Drug Interactions with Vitamins and Minerals*, *US Pharmacist* 2007, 1, 45–55.
23. Yetley E., *Multivitamin and multimineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions*, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2007, 85, 269S–276S.
24. Slein D. et al., *Effect of High-Dose Vitamin C on the Steady-State Pharmacokinetics of the Protease Inhibitor Indinavir in Healthy Volunteers*, *Pharmacotherapy* 2005, 25:2, 165–170.
25. Sconce E., et al., *Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin*, *Blood*, 2007, 109, 2419–2423.
26. Chang C.H., et al., *A practical approach to minimize the interaction of dietary vitamin K with warfarin*, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2014:39, 56-60.
27. Lurie, Y., et al., *Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics*, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 70:2, 164–170.
28. Heaney R.P., et al *A Review of Calcium Supplements and Cardiovascular Disease Risk*, *Advances in Nutrition* 2012: 3, 763–771.
29. Zamfirescu I., Carlson H. *Absorption of Levothyroxine when coadministered with various calcium formulations*, *Thyroid* 2011, 21:5, 483–486.
30. Lukaski H.C., *Chromium as a supplement*, *Annual Review of Nutrition* 1999, 19, 279–302.
31. Broadhurst C.L., Domenico P., *Clinical Studies on Chromium Picolinate Supplementation in Diabetes Mellitus - A Review*, *Diabetes Technology & Therapeutics* 2006 8:6, 677–687.
32. Anderson R.A., *Chromium and polyphenols from cinnamon improve insulin sensitivity*, *Proceedings of the Nutrition Society* 2008: 67, 48–53.
33. American Association Of Cereal Chemists, *The Definition of Dietary Fiber*, Report of the Dietary Fiber Definition 2001, 46:3, 112–126.
34. Dikeman C. et al., *Dietary Fibers Affect Viscosity of Solutions and Simulated Human Gastric and Small Intestinal Digesta*, *The Journal of Nutrition*, 2006, 136, 913–919.

35. González Canga A. et al., *Dietary fiber and its interaction with drugs*, *Nutrición Hospitalaria* 2010; 25:5, 535–539.

36. Baskaran R. et al., *The Effect of Coenzyme Q10 on the Pharmacokinetic Parameters of Theophylline*, *Archives of Pharmacal Research* 2008, 31:7, 938–944.

#### Figuras:

1. <http://corpoeestetica.com/lojas-de-suplementos-alimentares-conheca-melhores-da-internet/> (9/6/2014).

2. <http://jn.nutrition.org/content/130/4/715/F1.expansion> (4/6/2014).

3. [http://www.lef.org/magazine/mag2008/images/feb2008\\_reports\\_coenzymeq\\_05big.jpg](http://www.lef.org/magazine/mag2008/images/feb2008_reports_coenzymeq_05big.jpg) (7/6/2014).

# Anexos

**Tabela 1.** Resumo dos medicamentos que interagem com a ESJ:

<b>Medicamento</b>	<b>Indicação</b>	<b>Interação</b>	<b>Consequência</b>
Imatinib	Anticancerígeno	< [ ] plasmática	Doença não tratada
Etinilestradiol	Anticoncepcional		Gravidez indesejada
Indanavir	Antirretroviral		> carga viral
Ciclosporina	Imunossupressor		Rejeição do órgão transplantado
Digoxina	Cardiotônico		Doença não tratada
Varfarina	Anticoagulante	> tempo Protrombina	> Risco de formação trombos
Antidepressores Tricíclicos	Antidepressor	Excesso de atividade seretoninérgica no SNC e SNP	Síndrome seretoninérgico
Inibidores da MAO			
ISRS			

**Tabela 2.** Resumo dos medicamentos que interagem com a Gb:

<b>Medicamento</b>	<b>Indicação</b>	<b>Interação</b>	<b>Consequência</b>
Ácido acetilsalicílico	Antiagregante das Plaquetas	Inibição do PAF	Hemorragia
Ibuprofeno	Anti-inflamatório não-esteróide		
Varfarina	Anticoagulante		
Trazadona	Antidepressor tricíclico	Antagonista da atividade do GABA	Coma
Ácido Valpróico	Antiepilético	-	Convulsões

**Tabela 3.** Resumo dos medicamentos que interagem com o ginseng:

<b>Medicamento</b>	<b>Indicação</b>	<b>Interação</b>	<b>Consequência</b>
Varfarina	Anticoagulante	< Ação	> Risco de formação trombos
Ácido acetilsalicílico	Antiagregante das plaquetas	<b>X</b> Tromboxano A <sub>2</sub> <b>X</b> Fibrina	Hemorragia
Inibidores MAO	Antidepressor	-	Tremores, cefaleias, insónia
Furosemida	Diurético da ansa	-	Hipertensão arterial Edema

**X** - inibe a formação de ...

**Tabela 4.** Resumo dos medicamentos que interagem com o chá verde:

<b><u>Medicamento</u></b>	<b>Indicação</b>	<b>Interação</b>	<b>Consequência</b>
Varfarina	Anticoagulante	<Absorção	Inefetividade
Ferro	-		
Irinotecan	Anticancerígeno	Inibição gp-P	Toxicidade
Bortezomib		Antagonismo	Inefetividade
Sunitinib	Antineoplásico		

**Tabela 5.** Resumo dos estudos *in vitro* utilizando frutos vermelhos:

	<b>Medicamento</b>	<b>Resultado</b>
CYP3A4 microssomal do fígado humano	Midazolam	Inibição da CYP3A4
CYPs Recombinantes (rCYP3A4/ rCYP3A5)	Midazolam	Inibição da rCYP3A4 e rCYP3A5
Caco-2 (monocamada de células)	Midazolam	< permeabilidade/ transporte
CYP2C9 microssomal do fígado humano	Varfarina	Inibição da CYP2C9
CYP2C9 microssomal do fígado humano	Diclofenac	Inibição da CYP2C9
CYP2C9 microssomal do fígado humano	Flurbiprofeno	Inibição da CYP2C9

**Tabela 6.** Resumo dos medicamentos que interagem com as vitaminas:

<b>Vitamina</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Interação</b>	<b>Consequência</b>
<b>A</b>	Isotretinoína	-	Toxicidade
	Acitretina		
<b>B<sub>3</sub></b>	Estatinas	-	Miopatias Rabdomiólise
<b>B<sub>6</sub></b>	Levodopa	-	Inefetividade
	Fenitoína	< [plasmática]	
<b>B<sub>9</sub></b>	Metotrexato	-	< Efetividade
<b>C</b>	Indanavir	Indução CYP3A4	< Efetividade
<b>E</b>	Varfarina	-	Hemorragia
	Agentes quimioterapêuticos		< Efetividade
<b>K</b>	Varfarina	Ativação fatores da Coagulação	> Risco de formação trombos

**Tabela 7.** Resumo dos medicamentos que interagem com os minerais:

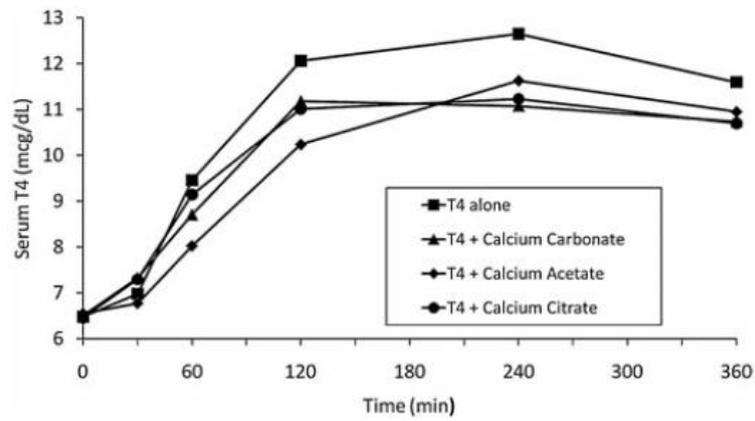
<b>Mineral</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Interação</b>	<b>Consequência</b>
Cálcio	Levotiroxina	< Absorção	< Efetividade
	Tetraciclina		
	Fluoroquinolonas		
Magnésio	Tetraciclina	< Absorção	< Efetividade
	Fluoroquinolonas		
	Bifosfonatos		
	Levotiroxina		
Ferro	Tetraciclina	< Absorção	< Efetividade
	Fluoroquinolonas		
	Levotiroxina		
Crômio	Antidiabéticos	> transporte glicose para os tecidos	Hipoglicémia

**Tabela 8.** Resumo dos medicamentos que interagem com as fibras:

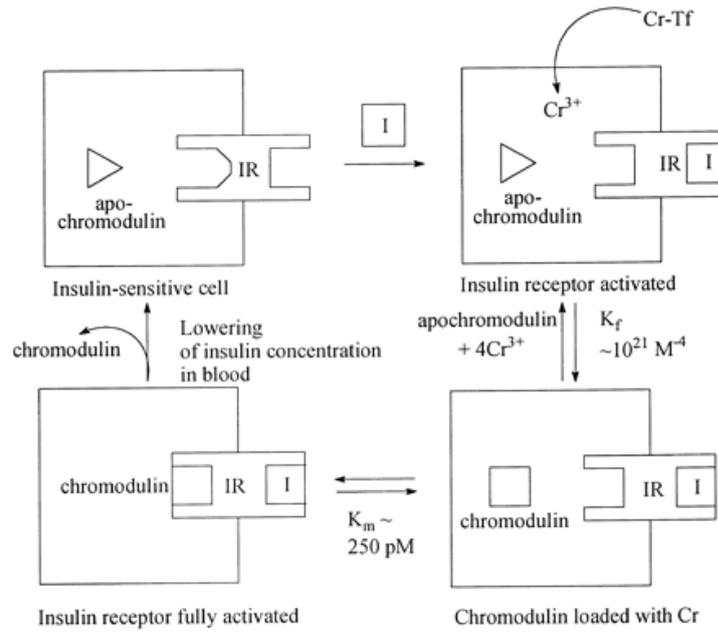
<b>Medicamento</b>	<b>Indicação</b>	<b>Fibra</b>	<b>Interação</b>	<b>Consequência</b>
Lítio	Psicofármaco	Ispagula	< Absorção	< Biodisponibilidade
Carbamazepina	Antiepilético	Ispagula		
Glibenclamida	Antidiabético oral	Glucomanano		
Digoxina	Cardiotónico	Goma de guar		
Etinilestradiol	Tratamento hormonal	–		

**Tabela 9.** Resumo dos medicamentos que interagem com a CoQ10:

<b><u>Medicamento</u></b>	<b>Indicação</b>	<b>Interação</b>	<b>Consequência</b>
Varfarina	Anticoagulante	Indução CYP450	> Risco de formação trombos
Teofilina	Broncodilatador	< Clearance	Vômitos, arritmia, tonturas



**Figura 1.** Concentrações médias de tiroxina, 6h após a administração de levotiroxina com e sem formulações contendo cálcio [27].



**Figura 2.** Mecanismo proposto para a ativação do recetor da insulina pela calmodulina, em resposta à presença de insulina.

