



Paulo Alexandre Nunes de Andrade

Interação entre fármacos de síntese e plantas: abordagem à perceção da classe médica

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada, orientada pela Professora Doutora Maria do Céu Costa, e pela Professora Doutora Ligia R. Salgueiro, e apresentada à Faculdade de Farmácia

Setembro 2023

Coimbra, 2023

Interação entre fármacos de síntese e plantas: abordagem à percepção da classe médica

*"Inappropriate combination of prescription drug with food or herbs could lead to toxic or sub-therapeutic effects affecting the pharmacological treatment of a specific disease or even to increased related hospitalization costs"**

* ORELLANA-Paucar, A., Vintimilla-Rojas, D. Interactions of clinical relevance associated with concurrent administration of prescription drug and food or medicinal plants: a systematic review protocol. Syst Rev 9, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1259-2>

Agradecimento

A todos os que se cruzaram no meu caminho, até hoje, com os quais pude aprender sempre algo. Por muito simples que fosse.

Especial agradecimento às minhas orientadoras pela disponibilidade, pela paciência e pela dedicação a esta dissertação.

Resumo

Introdução: O consumo concomitante de medicamentos/produtos à base de plantas e/ou medicamentos tradicionais à base de plantas com fármacos biológicos ou de síntese química sujeitos a prescrição médica pode constituir um problema de gravidade variável. Em concordância com este facto, tem surgido um interesse crescente da comunidade científica sobre o tema das interações entre medicamentos/produtos à base de plantas com fármacos de síntese química ou biológicos. De acordo com cinco principais motores de busca, a produção científica sobre esta temática, duplicou na década de 2010-2020.

Objetivos: A presente dissertação teve como objetivo conhecer a posição da classe médica no que é relativo a aspetos essenciais sobre a temática das interações entre fármacos de síntese ou biológicos, e produtos à base de plantas (PBP). Por uma questão de agilização do presente trabalho, define-se que “PBP-Produtos à base de plantas”, é um termo no qual se englobam “medicamentos tradicionais à base de plantas”, “medicamentos à base de plantas”, “substâncias derivadas de plantas”, “preparações à base de plantas”, e “suplementos alimentares à base de plantas”, isentos de qualquer prescrição, e que sejam consumidos sem obrigatoriedade de vigilância médica.

Metodologia: A recolha de dados foi realizada através de questionário original em formulário anónimo, baseado na plataforma “Microsoft Office Forms”, sendo os dados fornecidos utilizados exclusivamente para análise estatística, não tendo sido recolhida qualquer informação pessoal, individualizante, para além do género e idade. As questões do formulário, para além da questão de aceitação, foram agrupadas em questões de perfil, de perceção, de opinião e de necessidades percebidas, questão de formação, questões de atitude e, por fim, questão sobre a opinião relativa ao questionário difundido.

Resultados: Os respondentes do género feminino (n=157, 69,4%), e do género masculino (n=69, 30,5%) distribuíram-se por uma faixa etária predominante (43,8%) e 25-35 anos com tempo de exercício de Medicina, em ambos os géneros (ca 41%) na janela 3-10 anos de exercício. Existiu um claro predomínio de participação das ARS do Norte e ARS Lisboa e Vale do Tejo, com 24,3% e 31,41% do total de respostas, respetivamente, sendo a ARS Alentejo a menos representada (3,5%). A maioria dos médicos (64,1%) respondeu não exercer no setor privado, nunca ouviu falar do reconhecimento legal dos medicamentos tradicionais à base de

plantas, e desconhece (73,4%) a existência de algum observatório ou site que aborde a temática relativa às interações entre medicamentos de uso tradicional/suplementos à base de plantas com fármacos de prescrição. A maioria dos respondentes (n=176, 77,8%) considera que os PBP influenciam o efeito terapêutico dos fármacos, e 58,4% (n=132), eventualmente aceitaria um convite para participar num debate sobre a temática das interações entre PBP e fármacos correntes de prescrição médica, enquanto que 59,2% (n=134) considera importante a formação médica incluir terapia com PBP, e 64,6% (n=146), gostaria de aprofundar conhecimentos de prática clínica sobre os PBP. A quase totalidade dos respondentes (n=214, 94,69%) nunca teve formação na área da terapia com PBP, e quase 38% (n=84, 37,1%) revelam questionar o doente sobre utilização destes produtos, em menos de metade das vezes. Foi reconhecida (n=170, 75,5%) ser importante ou muito importante a abordagem destes temas.

Conclusões: Quase todos (94,6%) os médicos responderam nunca ter tido formação na área de terapia com plantas, apenas ca. 5,4 % tiveram, e a grande maioria (88%) tem opinião de que os PBP podem influenciar ou influenciam bastante os efeitos expectáveis dos fármacos. Existe uma correlação positiva fraca entre o grupo de respostas nas quais é afirmado ter conhecimento da interação de PBP com fármacos, e o grupo de respostas que afirma ter tido formação na terapia com plantas. Existe uma correlação forte entre o grupo que demonstra ter conhecimento sobre interações e o grupo que assinalou que gostaria de aprofundar conhecimentos sobre terapia com plantas. Na questão 8 (já ouviu falar do reconhecimento legal dos medicamentos tradicionais à base de plantas?), 64,1% responderam que NÃO, 35,8% responderam SIM. A questão 13 (Considera importante a formação médica incluir terapia com medicamentos/suplementos à base de plantas?), teve 73,8% das opções assinaladas como “Importante” e “Muito Importante”. Existe uma correlação forte entre as respostas às duas questões. A questão 15 (Pergunta aos doentes se utilizam plantas medicinais com finalidade terapêutica?), não tem relação com o espaço físico (questão 6) no qual o médico desempenha a sua função. Tal permite concluir que independentemente do espaço físico onde desempenha, o médico tem a preocupação de questionar os doentes sobre a eventual utilização de plantas medicinais. Atualmente o universo médico não só reconhece as limitações nesta área, como está inclusive aberto à aprendizagem e ao enquadramento deste tema na formação médica, porque assume a sua importância no contexto da prescrição de fármacos, bem como assume a influência que os PBP têm na ação dos fármacos.

A presente dissertação está dividida em sete pontos principais (introdução(I), desenho de estudo(II), resultados(III), discussão de resultados(IV), conclusão(V), bibliografia(VI) e anexos.

Palavras-chave: Interações, universo médico, plantas, fármacos.

Abstract

Introduction: Concomitant consumption of herbal medicines/products and/or traditional herbal medicines with biological or synthetic drugs subject to current and general medical prescription can be a problem of varying severity. And in accordance with this fact, there has been a growing interest in the scientific community on the topic of interactions between medicines/herbal products with drugs. According to five main search engines, the scientific production on this subject, in the 2010-2020 decade alone, doubled!

Objectives: This dissertation aimed to know the position of the medical profession, regarding essential aspects on the topic of interactions between biological or synthetic drugs and over-the-counter herbal products. For the sake of streamlining the present work, it is defined that “PBP-Herbal products”, is a term which includes “traditional herbal medicines”, “herbal medicines”, “Herbal substances”, “Herbal preparations”, and “Herbal food supplements”.

Methodology: Data collection was carried out through an original questionnaire in an anonymous form, based on the “Microsoft Office Forms” platform, with the data provided being used exclusively for statistical analysis, with no personal, individualizing information having been collected, in addition to gender and age. The form questions, in addition to the acceptance questions, were grouped into profile questions, perception questions, opinion questions and perceived needs, training questions, attitude questions and, finally, questions about the opinion regarding the distributed questionnaire.

Results: Female (n=157, 69.4%) and male (n=69, 30.5%) respondents were distributed by a predominant age group (43.8%) and 25-35 years with practice time in Medicine, in both genders (ca 41%) in the 3-10 years of practice window. There was a clear predominance of participation by ARS do Norte and ARS Lisboa e Vale do Tejo, with 24.3% and 31.41% of the total responses, respectively, with ARS Alentejo being the least represented (3.5%). Most physicians (64.1%) responded that they do not practice in the private sector, and have never heard about legal recognition of traditional herbal medicines, and are unaware (73.4%) of the existence of any observatory or website that addresses the theme related to interactions between herbal medicines/supplements and biological or synthetic prescription drugs. Most respondents (n=176, 77.8%) consider that PBP influence the therapeutic effect of drugs, and 58.4% (n=132) would eventually accept an invitation to participate in a debate on the topic of

interactions between PBP and current biological or synthetic prescription drugs, while 59.2% (n=134) consider it important for medical training to include PBP therapy, and 64.6% (n=146) would like to deepen their knowledge of clinical practice on PBP. Most respondents (n=214, 94.69%) had never had training in the area of therapy based plant and revealed (n=84, 37.1%) that they question the patient about the use of medicinal plants in less than half of the interviews. It was recognized (n=170, 75.5%) that it was important or very important to approach these themes.

Conclusions: Almost all (94.6%) physicians answered that they had never had training in the area of therapy based on plant, only ca. 5.4 % had, and the vast majority (88%) have the opinion that PBPs can influence or greatly influence the expected effects of biological or synthetic drugs. There is a weak positive correlation between the group of respondents who claim to have knowledge of the interaction with PBP, and the group of respondents who claim to have had training in plant therapy. There is a strong correlation between the group that demonstrates knowledge about interactions and the group that indicated that they would like to deepen their knowledge about plant based therapy. In question 8 (Have you heard of the legal recognition of traditional herbal medicines?), 64.1% answered NO, 35.8% answered YES. Question 13 (Do you consider it important for medical training to include therapy with herbal medicines/supplements?), had 73.8% of the options marked as “Important” and “Very Important”. There is a strong correlation between the answers to the two questions. Question 15 (Do you ask patients if they use medicinal plants for therapeutic purposes?), has a strong correlation with the physical space (question 6) in which the doctor performs his/her role. This allows us to conclude that, regardless of the physical space where they work, doctors are concerned about questioning patients about the possible use of medicinal plants. Currently, the medical universe not only recognizes the limitations in this area, but is even open to learning and including this topic in medical training, as the respondents assumed its importance in the context of drug prescription, as well as assuming the influence that PBP have on action of biological or synthetic prescription drugs.

This dissertation is divided into seven main points (introduction (I), study design (II), results (III), discussion of results (IV), conclusion (V), bibliography (VI) and annexes.

Keywords: Interactions, medical universe, plants, drugs

Abreviaturas

- ABC – ATP-Binding Cassete
- AhR – Aryl hydrocarbon receptor
- ARS – Administração Regional de Saúde
- ARV – Antiretrovirais
- ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
- AUC- “Area Under the Curve”
- BCRP/ABCG2 – “Breast cancer resistance protein”
- CAR – Constitutive Androstane Receptor
- EMA – Agência Europeia do Medicamento/ European Medicines Agency
- ESCOF – European Scientific Cooperative on Phytotherapy
- GPP – Gabinete de Planeamento, Políticas e administração geral
- GPP – Glicoproteína P
- GST – Glutathione S-Transferase
- HMPC – Herbal Medicinal Products Committee
- INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Instituto Público
- INR- International Normalized Ratio
- MATE 1 e 2 – Transportadores de extrusão de fármacos e toxinas
- MGF – Medicina Geral e Familiar
- MNSRM – **Medicamento Não Sujeito a Receita Médica**
- MRP1 – Multidrug resistance associated protein 1
- NRF2 - Nuclear factor erythroid 2
- OATP – Organic Anion-transporting polypeptide
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- OTC – Out of the Counter/Venda Livre
- PBP – Produtos à base de plantas
- PPAR – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
- PXR – Pregnane X Receptor
- RAM – Reação adversa ao medicamento

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SLC – Solute Carriers

UCSP – Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados

UFS – Unidade Funcional de Saúde

UGT – Uridinediphosphate-glucurynosiltransferase

USF – Unidade de Saúde Familiar

Índice

<i>I. INTRODUÇÃO</i>	1
<i>1.1. Revisão da literatura sobre interações entre fármacos de síntese e plantas</i>	2
<i>1.2. Legislação</i>	3
<i>1.3. Produtos à base de plantas: Mercado</i>	8
<i>1.4. Constituintes bioativos das plantas</i>	13
<i>1.5. Intervenientes no metabolismo</i>	16
<i>1.6 Dez plantas mais vendidas</i>	27
<i>1.7 Produtos à base de plantas incluindo medicamentos à base de plantas e fármacos de substâncias puras: Interação</i>	31
<i>1.8 Dez plantas mais vendidas: Influência no metabolismo de fármacos</i>	35
<i>1.9 Fármacos com efeitos terapêuticos influenciáveis devido ao consumo de Produtos à base de plantas</i>	42
<i>1.10 Classe Médica</i>	44
<i>II. DESENHO DO ESTUDO</i>	46
<i>II.1. Questionário</i>	46
<i>II.2 Objetivos</i>	46
<i>II.3 Metodologia</i>	48
<i>11.3.1. Questões de Investigação</i>	48
<i>III. RESULTADOS</i>	49
<i>III.1- Questões de caracterização da amostra dos respondentes</i>	49
<i>III.2 – Questões de percepção</i>	55
<i>III.3 – Questões de opinião e necessidades</i>	56
<i>III.4 – Questão de formação</i>	58
<i>III.5 Questão de atitude</i>	58
<i>III.6 – Questão de opinião relativa ao questionário difundido</i>	59
<i>III.7 Análise de resultados</i>	59
<i>III.7.1 – Inquérito e questões de perfil</i>	59
<i>IV. Discussão dos resultados</i>	63
<i>IV.1 Resultados em relação com os objetivos</i>	64
<i>IV.2 Generalidades e correlações</i>	67
<i>V. Conclusão</i>	69
<i>VI. Bibliografia</i>	71
ANEXOS	80
<i>I. Número total de Unidades de Saúde por ARS</i>	81
<i>II. Lista das Unidades Funcionais de Saúde abordadas- ARS Norte</i>	82
<i>ARS Centro</i>	86

<i>ARS Lisboa e Vale do Tejo</i>	87
<i>ARS Alentejo</i>	91
<i>ARS Algarve</i>	92

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Isoformas das enzimas CYP- Respetiva fração de metabolismo de fármacos	18
Gráfico 2 – Representatividade no metabolismo de fármacos: Enzimas CYP e outras	19
Gráfico 3 – Representação das ARS nos emails enviados	47
Gráfico 4 - Equivalência entre vendas e possível número de pessoas	49
Gráfico 5 - Distribuição do género feminino por faixa etária, e respetiva proporção	50
Gráfico 6 - Distribuição do género -masculino por faixa etária, e respetiva proporção	50
Gráfico 7 - Universo Feminino: anos de exercício de Medicina, e respetiva proporção	51
Gráfico 8 - Universo Masculino: anos de exercício de Medicina, e respetiva proporção	51
Gráfico 9 – Distribuição por ARS, Géneros masculino e feminino	52
Gráfico 10 – Distribuição por ARS, proporção	52
Gráfico 11 – Distribuição das respostas por espaço de exercício e respetiva proporção	53
Gráfico 12 – Distribuição das respostas por género, opção e respetiva proporção	53
Gráfico 13 – Distribuição das respostas por género, opção e respetiva proporção	54
Gráfico 14 – Distribuição das respostas por género, opção e respetiva proporção	54
Gráfico 15 – Distribuição por género, opção e percentagens	55
Gráfico 16 – Distribuição por género, opção e respetiva proporção	55
Gráfico 17 – Distribuição das respostas por género, opção e respetiva proporção	56
Gráfico 18 - Distribuição das respostas por género, opção, e respetiva proporção	56
Gráfico 19 – Distribuição das respostas por género, opção e respetiva proporção	57
Gráfico 20 – Distribuição das respostas por género, opção e respetiva proporção	57
Gráfico 21 – Representação das respostas por género, opção e respetiva proporção	58

Índice de quadros

1. Legislação aplicável	6
2. Organismos relevantes	7
3. Totais anuais de venda de produtos à base de plantas	10
4. Equivalência entre vendas e possível número de pessoas	12
5. Equivalência entre dez plantas mais vendidas e possível número de consumidores	13
6. Principais enzimas CYP induzidas pelos recetores	21
7. Caracterização das dez plantas mais vendidas	28
8. Exemplos de fármacos influenciáveis e estruturas alvo(CYP,GPP,OATP)	42
9. Relação de respostas obtidas com número de médicos existente por ARS	60

Índice de tabelas

1. Alho	36
2. Chá verde	37
3. Curcuma	38
4. Equinacea	38
5. Gengibre	39
6. Ginkgo	39
7. Ginseng	40
8. Hipericão	41
9. Palmeto	41
10. Valeriana	41

I. INTRODUÇÃO

As primeiras descrições sobre o poder curativo das plantas constam nos documentos sumérios e babilónios, em escrita cuneiforme, elaborados cerca de 3.000 anos antes da era cristã, por ordem do rei Assírio Assurbanipal ⁽¹⁾.

Ao longo dos séculos foram vários os notáveis que se dedicaram ao conhecimento do poder curativo das plantas. O tema das plantas e das suas potencialidades terapêuticas foi sendo consecutivamente abordado de acordo com um método científico e descritivo, contribuindo para este conhecimento cientistas como Cláudio Galeno (129-199 d.C.), Dioscórides (40-90 d.C.), e Paracelso (1493-1541). Destes notáveis faz-se também referência ao incontornável Garcia de Orta (1501-1568), médico português que deu enorme contributo ao estudo das plantas e das suas potencialidades terapêuticas, na sua obra “*Coloquios dos simples, e drogas he cousas medicinais da Índia, e assi dalguas frutas achadas nella onde se tratam algumas cousas tocantes a medicina, pratica, e outras cousas boas, pera saber...*”. ⁽¹⁾

Com o desenvolvimento das disciplinas de Farmacologia geral e Farmacologia clínica (séculos XIX e XX), registou-se um enorme acréscimo no conhecimento das plantas, não apenas do seu potencial terapêutico, mas também da potencialidade de interações químicas de alguns constituintes destas, com os fármacos de síntese e de prescrição médica. ^(13,14,16,38). O facto de os Produtos à Base de Plantas (PBP) estarem acessíveis ao consumidor através de vários canais, dependendo a aquisição da maioria destes apenas do livre arbítrio, coloca desafios particularmente ao universo médico.

Atendendo às especificidades da sua função, à autonomia absoluta para prescrição de fármacos, e ao contacto privilegiado com milhares de utentes, justifica-se a necessidade de perceber qual a perceção do universo médico da especialidade MGF (Medicina Geral e Familiar), sobre a temática das interações existentes entre os PBP e os fármacos correntes de prescrição, bem como perceber qual o seu envolvimento com este tema. Tendo como base estes objetivos gerais foi estruturado um estudo observacional, descritivo e transversal que procure dar resposta a esta necessidade.

1.1. Revisão da literatura sobre interações entre fármacos de síntese e plantas

Para fundamentar o interesse científico crescente sobre este tema, e conhecer o estado da arte, foi efetuada uma pesquisa sobre literatura publicada, em termos quantitativos, em 5 plataformas científicas, utilizando na pesquisa os termos “Herb Drug Interaction”, dividida em duas janelas de tempo (1970-2020, 2010-2020) nas plataformas B-ON, CORE, INDEX MEDICUS GLOBAL, PUBMED e SCIENCE DIRECT, todas acedidas entre 22 e 26 de Maio de 2022.

Da pesquisa resultaram os seguintes dados:

B-ON: Plataforma existente desde 2004. Num total 320 649 resultados, na janela de tempo de 1970-2020 regista cerca de 6,412 trabalhos por ano, de 2010-2020 um total de resultados de 133 869, correspondente a cerca de 13,387 trabalhos por ano. Estes dados significam um acréscimo de 10,87% por ano.

CORE: Plataforma britânica de acesso livre. Esta plataforma, no intervalo de tempo 1970-2020, regista um resultado total de 13 317, o que significa uma média de 266 trabalhos anuais, enquanto entre 2010-2020, regista um total de resultados de 9,905, o que traduz cerca de 991 trabalhos anuais, o que equivale a um acréscimo de 27,18% ao por ano.

INDEX MEDICUS GLOBAL: Esta plataforma subordinada à OMS, apresenta resultados um pouco mais modestos. No período de 1970-2020, apresenta 221 resultados, significando cerca de 4 trabalhos anuais, enquanto que na década de 2010-2020, apresenta 145, resultando numa média de 15 trabalhos anuais, equivalendo a um acréscimo de 24,89% por ano.

PUBMED: Plataforma de amplo conhecimento, que na janela de 1970-2020 apresenta um total de 2 641 resultados, equivalendo a uma produção anual de 53 trabalhos sobre esta temática. Na década de 2010-2020, apresenta um resultado de 1 842, equivalendo este número a uma produção anual de 184 trabalhos. Representando, um acréscimo de 24,8% por ano.

Science Direct: Esta plataforma, na janela de tempo 1970-2020, apresenta 21 019 resultados, o que equivale a uma produção anual de 420 trabalhos. Na década de 2010-2020, apresenta um total de 14 148 resultados, equivalendo a uma produção anual de 1 415 trabalhos, traduzindo-se num acréscimo de 23,67% por ano.

Estes dados, no seu conjunto ,traduzem um crescimento médio anual de 11,14% nos trabalhos, maioritariamente artigos de revisão de literatura, publicados sobre esta temática.

1.2. Legislação

O fabrico, comércio e disponibilização de Produtos à Base de Plantas (PBP) estão suportados por uma estrutura legal. Quer dentro, quer fora de Portugal. Neste capítulo aborda-se o quadro legal essencial relativo a este tema, bem como os organismos reguladores.

Em Portugal, o decreto-lei que regula o estatuto do medicamento (Decreto-lei 176/2006 de 30 de agosto) ⁽²⁾, reflete, além de várias outras matérias relacionadas com os medicamentos, o enquadramento legal atual relacionado com o uso de plantas medicinais para prevenção e tratamento de doenças.

Este decreto-lei enquadra cinco diretivas europeias que entraram em vigor entre 2001 e 2004, inclusive. A diretiva comunitária 2001/83/CE ⁽³⁾ estabeleceu a tónica inicial para cumprir dois grandes objetivos: Proteção da Saúde pública (alínea 2); Harmonização de procedimentos e controlo de medicamentos (alíneas 4,5,6)

A diretiva 2004/24/CE ⁽⁴⁾ e o regulamento 726/2004 ⁽⁵⁾ vieram alterar a diretiva 2001/83/CE. O regulamento 726/2004, estabeleceu harmonização nos procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos, além da alteração do nome da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (instituída no artigo 71º do regulamento europeu 2309/93⁽⁶⁾, para Agência Europeia de Medicamentos (nº 2 do regulamento 726/2004).

A diretiva 2004/24/CE, define o seguinte:

Medicamento tradicional à base de plantas: “Ter indicações adequadas exclusivamente aos medicamentos tradicionais à base de plantas que, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização do tratamento “(nº1, Art.º 16 A). Esta definição encontra o seu par na alínea a), do número 1, do Artº 141º do Dec. Lei 176/2006.

São medicamentos sujeitos a registo de utilização tradicional (RUT) que, para ser obtido, tem de estar em cumprimento com o definido no nº1 do Art.º 16C da referida diretiva, que estabelece que o medicamento elegível para a obtenção de RUT, tem que ter tido uma utilização terapêutica durante, pelo menos, 30 anos anteriores à data do pedido de RUT, sendo que destes 30 anos, 15 terão de ser em território europeu.

Esta determinação encontra o seu par na alínea m), número 2 do Artº 142, do Dec. Lei 176/2006. O mesmo decreto define ainda os seguintes conceitos, no que é relativo às plantas, e à sua utilização:

Medicamento à base de plantas: “Qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”;

Substâncias derivadas de plantas: “Quaisquer plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos e líquenes não transformados, geralmente secos, mas por vezes frescas. São igualmente consideradas substâncias derivadas de plantas alguns exsudados não sujeitos a um tratamento específico. As substâncias derivadas de plantas são definidas de forma exata através da parte da planta utilizada e da taxonomia botânica, de acordo com o sistema binomial (género, espécie, variedade e autor)”;

Preparações à base de plantas: “Preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos como a extração, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação. São disso exemplo as substâncias derivadas de plantas pulverizadas ou em pó, as tinturas, os extratos, os óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados”;

No contexto não terapêutico, as plantas medicinais aparecem no mercado como ingredientes de suplementos alimentares, que antes de 2002 (no contexto europeu), ou antes de 2003 (no contexto nacional), eram situados numa “zona fronteira”, entre medicamentos e alimentos.⁽¹¹⁾ Os suplementos alimentares usufruem atualmente de um quadro legal específico, formalizado no Decreto-Lei 136/2003⁽⁷⁾, e na sua versão mais atual Decreto-Lei n.º 118/2015, que transpõe para o ordenamento jurídico a diretiva europeia 2002/46/CE⁽⁸⁾, que atribui aos suplementos alimentares o enquadramento legal necessário que possibilita ao consumidor informação, qualidade e segurança.

A alínea a) do Artº 3º, do referido decreto, clarifica o conceito de “suplementos alimentares”, segundo a qual:

Suplementos Alimentares: “Os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida.” O mesmo decreto, na sua nota introdutória, refere ainda o seguinte: ” Estes suplementos alimentares podem conter um leque bastante variado de substâncias nutrientes e outros ingredientes, designadamente vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas e extratos de ervas” .

Para além da legislação aplicável sobre os PBP (reunida no Quadro I), existem vários organismos relevantes no desenvolvimento e implementação de legislação e parâmetros de controlo, relativamente aos PBP, estruturados no quadro 2.

Quadro 1
Legislação aplicável

Diretivas	Fundamento	Transposição
65/65/CE(1965)	Harmonização de especialidades farmacêuticas	
75/319/CE(1975)	Obrigatoriedade de revisão de medicamentos num prazo de 15 anos	
2001/83/CE	Estabelece um código comunitário relativo a medicamentos para uso humano, incluindo definições específicas relativas a plantas(Artº 1, alínea 3).	176/2006
2003/63/CE	Diretiva de alteração da 2001/83/CE	176/2006
2003/94/CE	Estabelece princípios e diretrizes de boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano	176/2006
2004/24/CE	Diretiva de alteração da 2001/83/CE	176/2006
2004/27/CÊ	Diretiva de alteração da 2001/83/CE	176/2006
Regulamentos 2309/93	Institui a Agência Europeia de Avaliação do Medicamento (EMEA)	
726/2004	Estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos para uso humano. Institui a EMA (nº2)	
2002/46/CE	Quadro legal específico para os suplementos alimentares	136/2003

Quadro 2
Organismos relevantes

	Data de instituição	Atuação
Comissão E alemã	1978	Avaliar a segurança dos produtos à base de plantas
ESCOP- European Scientific Cooperative on Phytotherapy	1989	Representação das sociedades nacionais de Fitoterapia
EMA-Agência Europeia do Medicamento	1995	Avaliação dos medicamentos Farmacovigilância Harmonização de recursos científicos na UE
HMPC-Committee on Herbal Medicinal Products	2004	Uniformização de procedimentos relativos aos medicamentos à base de plantas, e articulação com legislação aplicável
Organismos nacionais:		
Infarmed-Autoridade Nacional do Medicamento e produtos de Saúde ASAE	1993	Fiscalização; Atribuição de Autorização de Introdução no Mercado(AIM)
GPP Gabinete responsável por suplementos alimentares	2007	Fiscalização da segurança alimentar Definição de linhas estratégicas, das prioridades e dos objetivos das políticas do Ministério da Agricultura.

Tal como apresentado, o comércio de plantas, partes ou a totalidade, com finalidade terapêutica ou profilática está devidamente descrito e enquadrado num contexto legal específico.

Devido a este contexto todos os passos que antecedem a colocação à disposição do público, estão devidamente regulamentados, e debaixo de controlo de monitorização e fiscalização por parte das entidades oficiais. Portugal, neste sentido, tem seguido a produção legal homologada a nível europeu e está em igualdade de circunstâncias com os restantes estados-membros.

Os PBP, quer sejam medicamentos à base de plantas, medicamentos tradicionais à base de plantas, preparações à base de plantas, substâncias derivadas de plantas, ou suplementos alimentares, estão sujeitos a quadro legal muito específico e constricto.

Contudo, e não obstante, tratam-se de produtos que na sua maioria são colocados livremente à disposição de um consumidor que se baseia, maioritariamente, no seu “auto- conhecimento”, de acordo com um trabalho efetuado tendo por base espaços comerciais de Bragança⁽⁹⁾, para aquisição e utilização de qualquer um destes produtos. A diferença entre os que afirmam ter autoconhecimento/autoperceção sobre este tipo de produtos (51,2%) ⁽⁹⁾, e os que afirmam não ter (48,5%) ⁽⁹⁾, é muito ténue.

De qualquer das formas, e apesar de estarem sujeitos a um quadro legal diferenciador, a sua utilização/ consumo está na maioria dos casos apenas dependente da vontade do consumidor. Por isto mesmo, este consumidor está mais suscetível aos efeitos massivos da publicidade, particularmente a publicidade “boca-a-boca”, o que poderá justificar o assinalável incremento de vendas deste tipo de produtos. A análise do mercado dos produtos à base de plantas contribui para uma abordagem completa ao problema das interações entre fármacos de síntese química ou biológicos e fármacos à base de plantas (medicamentos à base de plantas de uso bem estabelecido ou tradicional) e outros produtos contendo plantas na sua composição como é o caso dos suplementos alimentares, permitindo uma melhor antevisão e conseqüente consciencialização dos problemas futuros, da sua intensidade, e custos para os respetivos sistemas de Saúde. Esta temática é desenvolvida na secção seguinte.

1.3. Produtos à base de plantas: Mercado

Para analisar de que forma o consumo de PBP tem relevância no mercado da Saúde, é necessário abordar vários aspetos. Este capítulo aborda o mercado de consumo de PBP, o consumo de fármacos de prescrição correntes (biológicos ou de síntese) , e os pressupostos de consumo.

O consumo de produtos à base de plantas, sejam preparações, suplementos ou medicamentos tradicionais ou de uso bem estabelecido ou proprietários com ensaios clínicos, à base de plantas, de acordo com vários trabalhos ^(9,10,11,12,13,14,15), tem vindo a registar enorme crescimento ao longo dos anos. Este consumo pode ser quantificado até cerca de 60% da população mundial ⁽¹⁵⁾.

Se considerarmos que entre o universo de utilizadores de PBP, cerca de 20-35%^(14,16) usam fármacos de prescrição médica, em concomitância com produtos à base de plantas, na sua maioria não registados como fármacos, conclui-se que existe uma enorme faixa populacional sobre a qual incidirão possíveis consequências. Esta faixa populacional pode estar localizada entre 960 milhões a 1,6 biliões ⁽¹⁷⁾ de pessoas. Número que oscila entre pouco menos de uma vez e meia toda a população da Europa, e mais do dobro da mesma população, o que significa todo um universo de pessoas que, mais tarde ou mais cedo, desenvolverá consequências associadas ao consumo simultâneo de produtos à base de plantas e fármacos de prescrição médica.

Dai ser absolutamente essencial que tanto os pacientes como os profissionais de saúde, com especial ênfase os médicos, estejam sensibilizados e alertados para a temática das interações existentes devidas ao consumo concomitante de fármacos e PBP em geral. A prescrição de fármacos de forma completamente autónoma, cabe à classe médica. O que justifica que se recolham dados para fundamentar esta necessidade de alerta a esta classe, e o reforço destes aspetos perante a mesma. Particularmente nestes últimos 20 anos, nos EUA, o consumo de produtos à base de plantas que nos EUA não têm na generalidade estatuto de medicamento, tem sido, de facto, assinalável. Este país atingiu, em 2020⁽¹⁸⁾, um recorde de crescimento de 14,7%, relativamente ao ano anterior. Equivale a cerca de 10 biliões de euros. Esta meta de consumo quase que duplicou a do ano anterior (V. Quadro 3).

Para a presente dissertação, foram recolhidos dados referentes a este tema, relativos aos EUA, por se tratar de informação precisa, muito acessível e pública.

Quadro 3
Totais anuais de venda de produtos à base de plantas ⁽¹⁸⁾
(EUA)
Adaptado

ANO	Billões de euros	Varição
2000	4 014	
2001	4 143	3,1
2002	4 061	-2
2003	3 939	-3,1
2004	4 074	3,3
2005	4 159	2,1
2006	4 330	3,9
2007	4 518	4,2
2008	4 560	0,9
2009	4 785	4,7
2010	4 797	0,2
2011	5 037	4,8
2012	5 313	5,2
2013	5 731	7,3
2014	6 119	6,3
2015	6 576	6,9
2016	7 079	7,1
2017	7 681	7,8
2018	8 400	8,6
2019	9 122	7,9
2020	10 698	14,7

Portugal é um país que, apesar de não se poder comparar em termos de valores de mercado com o mercado dos EUA, ocupa o 2º lugar na Europa. Relativamente à venda de suplementos alimentares à base de plantas (71%), sendo apenas ultrapassado pela Letónia, com 76% de vendas de suplementos à base de plantas no universo de todos os suplementos⁽¹⁰⁾. Mercado que, em Portugal, tem o valor atual de cerca de 24 milhões de euros (apenas suplementos à base de plantas)⁽¹⁰⁾, tendo representado um crescimento de cerca 67,8% desde 2011, que se cifrava em cerca de 14,3 milhões de euros.⁽¹¹⁾, consumo que equivale a um aumento de cerca de 6,16% ao ano. O consumo de PBP não só tem crescido em termos absolutos, como os hábitos de consumo de suplementos alimentares de todo o tipo se têm instalado de forma acentuada. Em Portugal, em 2006, a ASAE realizou um estudo para perceber os hábitos de consumo

de SA. Foi verificado que 81% dos inquiridos consumiam ou já tinha consumido no passado algum tipo de suplemento alimentar ⁽¹⁰⁾.

Todo o tipo de PBP e os fármacos de prescrição têm, em termos de metabolismo, vários pontos em comum, sendo um dos mais importantes o fígado. É neste órgão que, na esmagadora maioria dos cenários, ocorrem reações que culminam na alteração de efeitos dos fármacos de prescrição, devido ao consumo concomitante com PBP. Aspeto a ser desenvolvido no ponto 1.5 – Intervenientes no metabolismo.

O risco de interações entre PBP de qualquer estatuto regulamentar e fármacos de síntese de prescrição obrigatória, é tanto maior quanto maiores forem os hábitos de consumo destes, e os hábitos de adesão à medicação de prescrição, quer em quantidade, quer em qualidade, desta mesma população. Uma boa parte desta utiliza fármacos de forma habitual, aos quais recorre para tratar e controlar várias doenças, mas sem conhecimento suficiente e sólido para que possa tomar decisões corretas decorrentes sobre o consumo concomitante de PBP e fármacos de síntese. ⁽⁵⁶⁾

O acréscimo de consumo de PBP tem registado um aumento significativo e sustentado, temendo-se que a percentagem de “consumidores concomitantes”, os que consomem em simultâneo PBP e fármacos de síntese, possa chegar aos 78%⁽²⁰⁾, e destes cerca de 40%⁽²¹⁾, serão portadores de doença cardiovascular.

Dos 50 fármacos mais vendidos ⁽²³⁾, no mundo inteiro, cerca de 40% são anticorpos monoclonais (que na generalidade têm baixa metabolização hepática), 12% são da área oncológica, 15% são fármacos destinados a patologias reumáticas e 10% são para patologias cardiovasculares. Qualquer um dos fármacos pertencentes a estas últimas classes terapêuticas tem uma alta taxa de metabolização hepática, como muitos outros fármacos em utilização.

De acordo com os dados disponíveis, os tipos de patologia mais comuns, nos EUA, estão referidos aos seguintes:

Doença coronária: 20,1 milhões de pessoas ⁽²⁴⁾;

Doença respiratória: 37 milhões de pessoas ⁽²⁵⁾;

Doença reumática: 54,4 milhões de pessoas ⁽²⁶⁾.

Todo este universo de pessoas necessita e necessitará de fármacos para poderem controlar a doença e, conseqüentemente, as atividades de vida diária (AVD). Os fármacos para a doença coronária, espera-se que atinjam vendas superiores a 70 biliões de dólares, em 2024⁽²⁷⁾. Fármacos para a doença respiratória espera-se que atinjam vendas superiores a 150 biliões de dólares, até final de 2022⁽²⁸⁾ (V. Quadro 4). Estima-se que em 2030 o mercado de fármacos para a doença reumática, em especial ênfase a artrite reumatoide, atinga também uma meta superior a 70 biliões de dólares ⁽²⁹⁾ (V. Quadro 4).

Quadro 4
Pressupostos de consumo por vendas de alguns dos fármacos mais vendidos e número de pessoas ^(27,28,29)

Tipo de fármaco	Vendas mundiais (biliões de euros)	Preço unitário de um dos exemplares mais comum (Euros)	Número de pessoas (1 caixa/pessoa) (milhões)
Doença Cardiovascular ⁽²⁷⁾	70	72,10 € (Apixabano)	970 873 786
Doença Respiratória ⁽²⁸⁾	150	21,25 € (Salbutamol)	7 058 823 529
Doença Reumática ⁽²⁹⁾	70	754,38 € (Etanercept)	92 791
			8 029 790 107

A temática sobre a interação entre PBP e fármacos de prescrição, assume uma relevância maior, quando se tem em linha de conta os dados relativos ao número de utentes que utilizam fármacos de prescrição, apresentado no quadro 4, e o possível número de utilizadores de PBP, considerando apenas os PBP fabricados a partir de uma ou mais das dez plantas que mais se vendem nos EUA, conforme demonstrado no quadro 5.

Quadro 5

Equivalência entre as 10 plantas(suplementos) mais vendidas nos EUA ⁽¹⁸⁾, e possível número de consumidores

		Euros	Preço unitário**	Número de Pessoas
1º	Cúrcuma:	92 122 802 €	25,19 €	3 657 118
2º	Gengibre:	61 540 650 €	23,85 €	2 580 321
3º	Equinácia:	54 477 950 €	24,51 €	2 222 683
4º	Alho:	40 777 829 €	7,96 €	5 122 843
5º	Palmeto:	31 062 747 €	39,78 €	780 863
6º	Chá verde:	29 837 674 €	20,74 €	1 438 654
7º	Ginkgo:	27 147 656 €	31,15 €	871 514
8º	Hipericão:	22 695 989 €	19,27 €	1 177 789
9º	Valeriana:	13 867 012 €	18,73 €	740 364
10º	Ginseng:	10 640 277 €	31,21 €	340 925
		292 047 784,00 €		18 933 073

As interações entre PBP e fármacos têm lugar a muitos níveis, mas devem-se a alguns componentes das plantas, que são constituintes bioativos. Estes constituintes bioativos interagem de várias formas com o circuito dos fármacos alterando-lhes o efeito expectável.

Apesar de as plantas medicinais corresponderem a uma pequena percentagem de todo o universo botânico, as plantas utilizadas para o fabrico de PBP, têm milhares de constituintes bioativos. Muitos estão identificados, bem como a sua ação biológica.

1.4. Constituintes bioativos das plantas

Os constituintes bioativos das plantas correspondem ao leque de substâncias que, mediante a sua natureza química, exercem algum tipo de ação fisiológica ou interferência com a função de fármacos. Este capítulo sistematizará constituintes bioativos, e demonstrará a interferência das plantas na atividade farmacológica.

As plantas ainda oferecem um enorme universo a ser investigado. Em 1998⁽³¹⁾ apenas 5% das cerca de 350 000-500 000 plantas vasculares conhecidas seriam

utilizadas como plantas medicinais. Vinte anos mais tarde (2020) , esta percentagem subiu apenas 5%, totalizando 10%⁽³²⁾.

Cerca de 70.000⁽³³⁾ plantas têm sido utilizadas para aplicações médicas, especialmente nos países asiáticos.

Os constituintes das plantas são sistematizados em **Constituintes do metabolismo primário, e constituintes do metabolismo secundário.**

Os constituintes do metabolismo primário têm funções específicas destinadas ao crescimento e desenvolvimento da planta ⁽³⁴⁾, e podem ser agrupados em 3 classes principais (1): Glúcidos, Lípidos e Aminoácidos. Relativamente aos glúcidos, os melhores exemplos são as mucilagens e pectinas. As mucilagens e as pectinas têm utilização bastante relevante na indústria farmacêutica, devido à sua ação anti-inflamatória, protetora de mucosas, ação hipoglicémica, ação anti-colesterol, e ação laxativa. Os constituintes do grupo dos lípidos são vários, com várias ações fisiológicas, sendo os melhores exemplos os ácidos gordos, os glicéridos e os estéridos (lípidos simples), glicerofosfatos (lípidos complexos). Para além destes um outro grupo de especial importância, pelas várias ações fisiológicas, são os eicosanóides. Os eicosanóides são um grande grupo de lípidos, do qual são parte constituinte as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos. Nas plantas estes compostos são derivados do ácido linolénico, nos animais são derivados do ácido araquidónico.

Os tromboxanos são constituintes derivados do ácido araquidónico, e têm um papel preponderante na agregação plaquetária, especialmente o tromboxano A2. Os leucotrienos, também derivados do ácido araquidónico, têm papel ativo no processo inflamatório, sendo por isso um dos alvos de inibição de certos fármacos. Os aminoácidos são componentes essenciais para a formação de proteínas, promovendo a composição de heterósidos cianogénéticos e tioglicósidos (provenientes de aminoácidos aromáticos e alifáticos), e lectinas, péptidos cíclicos e ciclótidos. ⁽¹⁾

Os constituintes do metabolismo secundário, são os que possuem maior relevância no efeito terapêutico das plantas medicinais. Mais de 50.000 metabolitos secundários estão descritos. ⁽³⁵⁾.

Os constituintes do metabolismo secundário, podem ser agrupados em **constituintes baseados no Azoto, e constituintes sem Azoto** ⁽³⁴⁾,

Dos constituintes baseados no Azoto, destacam-se os alcalóides, glucosinolatos e aminoácidos livres.

Os alcaloides correspondem a substâncias que equilibram a função terapêutica com a função tóxica ⁽¹⁾ pelo que o seu manuseio requer sempre precaução. São várias as ações fisiológicas desta classe de substâncias. Têm ação no Sistema Nervoso Autónomo, Sistema Nervoso Central. Para além de intervirem nestes sistemas, têm ações ⁽¹⁾: ansiolítica, analgésica, antiarrítmica, antitumoral⁽³⁵⁾, etc. Os aminoácidos livres, são essenciais à formação de proteínas e, conseqüentemente, várias outras substâncias. Os glucosinolatos são responsáveis por conferir aos alimentos um sabor muito particular, sendo abundantes em plantas do género “*Brassica*”, nomeadamente bróculos, couve.

Por fim as alquilamidas, das quais o principal exemplo é o espilantol. Abundante em plantas como *Acmella olerácea*, conhecida no Brasil como “agrião do pará”.

Dos constituintes secundários sem Nitrogénio, são exemplo as antraquinonas, os fenóis e ácidos fenólicos, monoterpenos, sesquiterpenos e diterpenos, triterpenos, esteróis e saponinas/saponósidos, taninos, flavonoides dos quais catequinas, lignanos e cumarinas, poliacetileno, e policetídeos.

As antraquinonas ⁽¹⁾ são conhecidas, em termos de atividade farmacológica, como laxantes, presentes em várias plantas, especialmente o sene (*Cassia angustifolia*), o ruibarbo (*Rheum rhabarbarum*) e plantas pertencentes ao género *Aloe*.

Os fenóis e ácidos fenólicos nas plantas têm vários papeis, incluindo o de defesa. Este grupo é vasto, sendo dois dos exemplos o ácido salicílico e o ácido gálgico). Estes componentes têm utilização relevante em estados febris e gripais⁽¹⁾, bem como em dores articulares.

Os monoterpenos pertencem a uma enorme classe de compostos voláteis, presentes em cerca de 90% dos óleos essenciais das plantas. Os sesquiterpenos e diterpenos, sendo um dos exemplos de sesquiterpeno, o α -bisabolol característico das camomilas, são dos constituintes mais numerosos. Um exemplo de diterpeno^(1,30)(alcalóide diterpénico) é o Paclitaxel, um fármaco antitumoral largamente utilizado hoje em dia em Oncologia. Os triterpenos, esteróis e saponinas/saponósidos correspondem a compostos e que se caracterizam por ter atividade anti-inflamatória.

Os esteróis pertencem também à família dos terpenoides e são uma classe promotora da produção de várias classes de substâncias com ação farmacológica, nomeadamente Heterósidos cardiotónicos ⁽¹⁾ (Digoxina), Fitoesteróis (Vit. D2) ⁽¹⁾. As saponinas são caracterizadas pela produção de espuma, emulsionante e detergente e têm ação farmacológica expectorante, e imunoestimulante ⁽¹⁹⁾ podendo também interferir com o metabolismo do colesterol, apressando a sua excreção fecal ⁽¹⁾. Taninos, flavonoides têm, no seu conjunto, marcada ação anti-inflamatória, antioxidante, e são promotores da resistência vascular.

Os lignanos e cumarinas, constituem um grupo com várias ações farmacológicas, nomeadamente anticoagulante (cumarinas), e antitumoral (lignanos).

Por último do grupo de constituintes do metabolismo secundário sem Nitrogénio, está o composto poliacetileno e os policetídeos, constituintes que contribuem para a defesa das plantas.

Qualquer uma destas classes de constituintes bioativos, pode interferir, em vários contextos, com a atividade farmacológica, e os efeitos esperados, dos fármacos de prescrição.

A interferência que as plantas têm na atividade farmacológica, deve-se a aos constituintes primários e aos secundários. Contudo são estes últimos que desempenham maior papel neste processo.

Nalguns casos a atividade biológica dos constituintes das plantas, reforça o efeito de alguns fármacos. No caso do alho, os seus compostos sulfurados (alicina, proveniente do aminoácido cisteína), diminuem a agregação plaquetária e aumentam a atividade fibrinolítica ⁽³⁶⁾. Esta característica do alho, torna o seu consumo fortemente desaconselhado por pessoas que tenham na sua medicação habitual antiagregantes ou anticoagulantes. As fructosanas (Polissacárido), existentes aumentam a atividade diurética, pelo que o consumo de produtos à base de alho, deverá ser acautelado quando existe consumo concomitante de fármacos com atividade diurética.

1.5. Intervenientes no metabolismo

Para compreensão dos processos de metabolismo, é adequado conhecer as referidas estruturas, o seu grau de intervenção, bem como a sua tipologia. Este capítulo

terá uma abordagem focada no citocromo P450, transportadores e mecanismos de modulação.

P450

O P450 é um citocromo com papel essencial no metabolismo, sendo suscetível à indução ou inibição provocadas por substâncias existentes nas plantas ^(12,15, 37,38,39), com conseqüente repercussão nos efeitos expectáveis de fármacos.

O citocromo P450 consiste numa estrutura de hemoproteínas, ancorada à membrana microssomal, não sendo específica do reino animal, existindo também em bactérias, fungos e plantas ⁽⁴⁰⁾. O nome foi adotado na sequência de esta estrutura ter a capacidade de absorção ótica na ordem dos 450 nanómetros, quando complexada ao monóxido de carbono ⁽⁴¹⁾, característica que se deve ao conteúdo ferroso das hemoproteínas constituintes.

Trata-se de uma estrutura amplamente difundida nos tecidos do organismo, com altas concentrações em tecidos como os do Fígado e do Intestino delgado.⁽⁴⁰⁾, presente especificamente no Reticulo Endoplasmático e Mitocôndria⁽⁴²⁾, e sendo constituído essencialmente por uma superfamília enzimática que, até ao presente, conta 18 famílias diferentes, e 44 subfamílias de enzimas⁽⁴⁰⁾, Estas famílias são sustentadas em cerca de 50-80 genes que codificam todas as estruturas enzimáticas necessárias que compõe o Citocromo P450. As enzimas do Citocromo P450, são designadas por “CYP”, termo que significa proteínas ligadas ao heme, grupo prostético, formadas por cerca de 500 Aminoácidos ⁽⁴⁰⁾ e compreendem 57 isoenzimas, agrupadas em famílias e subfamílias. A identificação das CYP, é apresentada com o prefixo “CYP”, seguido de um número que representa a família, uma letra que indica a subfamília e, por fim, um algarismo que indica a isoforma. CYP 1(família) A(subfamília) 2(isoformas).

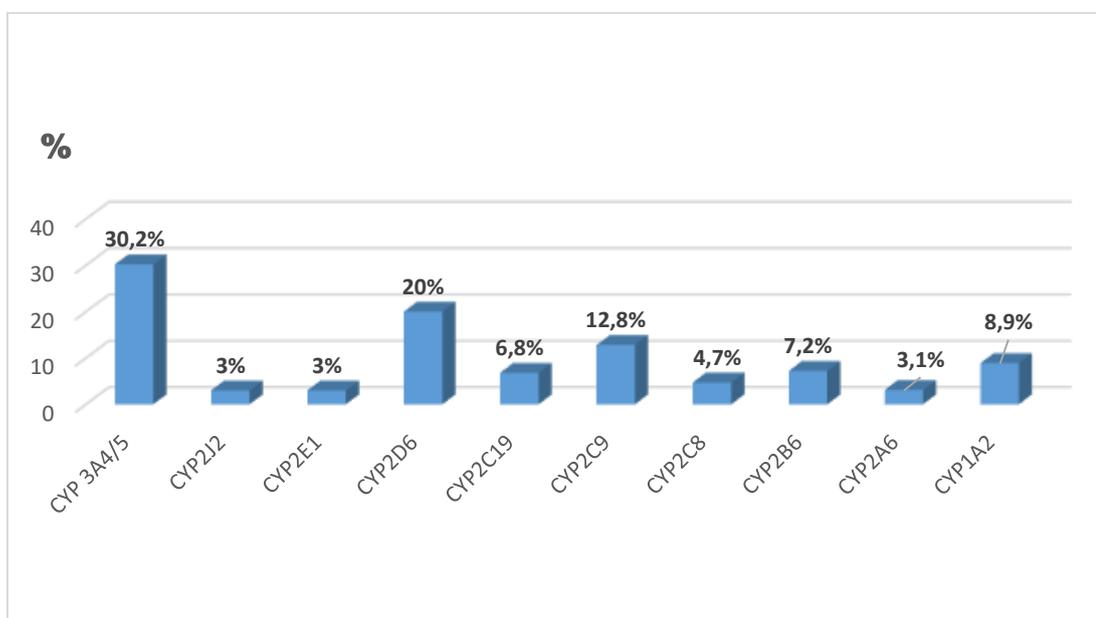
Função do P450 e das CYP

De todo o conjunto de reações REDOX, as enzimas do Citocromo P450, estão envolvidas em cerca de 95%⁽⁴³⁾ deste tipo de reações.

Desempenhando, especialmente no metabolismo de fase I, funções essenciais. Nesta fase (assintética), têm predomínio as funções de desintoxicação/desativação de

xenobióticos (qualquer substância estranha ao organismo, nomeadamente fármacos, tóxicos), sendo as enzimas CYP de maior proeminência para estas funções são as pertencentes às famílias 1-3^(37,40), sendo responsáveis pelo metabolismo de cerca de 80% dos fármacos, e contribuindo em cerca de 50%⁽³⁷⁾ em todo o trabalho desenvolvido pelas CYP (V. Gráfico I). AS CYP são responsáveis por várias reações, sendo a monoxigenação⁽⁴¹⁾ a reação química predominante, daí serem também designadas por enzimas com atividade de “monoxigenases”⁽⁴⁴⁾. O grande objetivo do metabolismo de xenobióticos, é tornar as moléculas destes compostos mais hidrossolúveis facilitando assim a sua excreção. As CYP estão diretamente envolvidas em vias metabólicas que processam, não só, substâncias endógenas (esteroides, ácidos gordos, vitaminas, etc.), mas também substâncias exógenas (fármacos, poluentes ambientais e agentes cancerígenos) ⁽⁴⁰⁾, e constituem a via de excelência no metabolismo dos fármacos, quando comparadas com outras vias enzimáticas (V. Gráfico 2).

Gráfico I - Isoformas das enzimas CYP- Respetiva fração de metabolismo de fármacos. Adaptado ⁽⁴⁵⁾



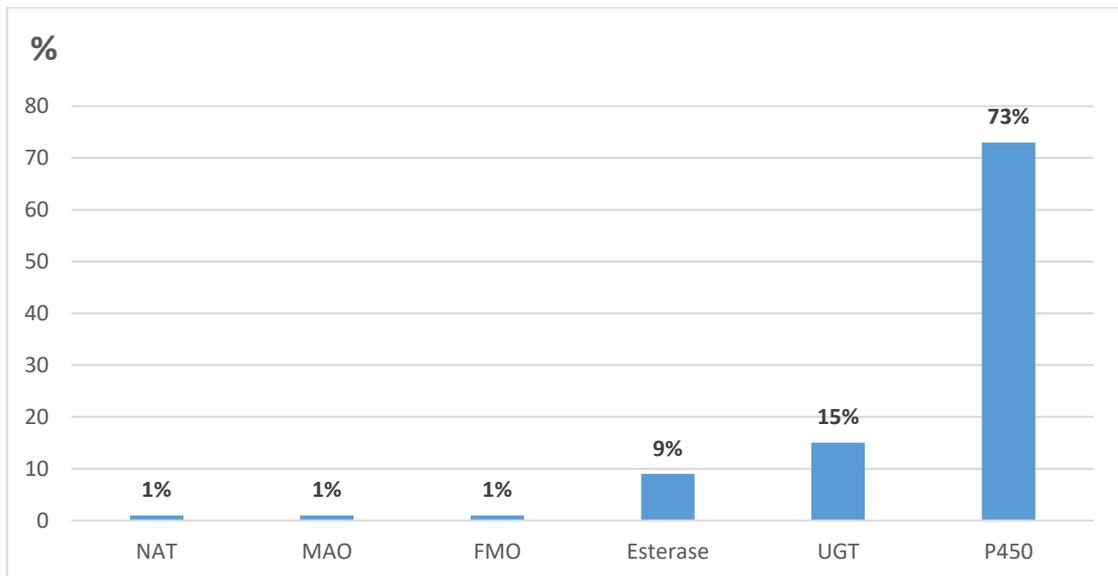


Gráfico 2 - Representatividade no metabolismo de fármacos, entre as Enzimas CYP e outras. Adaptado ⁽³⁷⁾

Funcionamento do Citocromo P450

O Citocromo P450, tem atuação através de duas vias específicas: A via endógena, e a via exógena. A primeira é a base de biossíntese de vários compostos, como o colesterol, tromboxano A2, prostaciclina, ácidos biliares, e vitaminas ^(40,42). A segunda, é uma via de destoxificação de substratos xenobióticos (do gr. Xenos=estranho), como os fármacos ⁽⁴²⁾, tal como já referido anteriormente.

O metabolismo dos xenobióticos, envolve alterações químicas nas moléculas de composto (quer pela adição de grupos polares, quer pela adição de oxigênio), que podem implicar três consequências⁽³⁷⁾: Ativação/ desativação de agentes terapêuticos, conversão em produtos químicos de extrema reatividade, podendo conduzir a uma “síntese suicida”^(40,46), quando o composto é convertido, por exemplo, num agente carcinogénico, inibição ou indução enzimática, com consequente alteração do metabolismo de fármacos. As enzimas diretamente associadas ao metabolismo de xenobiótico são seis ⁽⁴²⁾: CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C8.

Sendo esta via uma via de destoxificação, consiste na alteração química das diversas moléculas de xenobióticos, de forma a torná-las mais fáceis de excretar, via renal. Para que ocorra esta excreção, mecanismo que é parte integrante do metabolismo protetor, existem dois tipos de reações enzimáticas que são essenciais: **Reações de fase I, e Reações de fase II.** As reações de fase I, correspondem a reações REDOX, que visam a incorporação de grupos hidroxilo ou carboxilo, tornando assim a molécula mais polar e, conseqüentemente, adquirindo maior hidrossolubilidade⁽⁴⁴⁾. As reações de Fase II, são reações de conjugação, nas quais o metabolito proveniente da reação da Fase I, é combinado com um componente endógeno (ácido glucurónico, por exemplo), criando assim as condições ideais para a sua excreção. Este tipo de reações é assegurado por outro tipo de enzimas, como a GST:Glutationa-S-Transferase, UGT-Uridina difosfato-Glucuronosiltransferase e -DPYD-Dihidropirimidina Desidrogenase.

A atividade enzimática está sujeita a dois tipos de ação: Uma estimuladora, e uma inibidora. A primeira depende da ativação de recetores específicos, que vão promover a indução enzimática para promover uma reação específica. A segunda pode ficar a dever-se à anulação reversível ou não, total ou parcial, da atividade de uma dada enzima.

Indução Enzimática

A indução enzimática ocorre, fundamentalmente, pela ativação de recetores específicos, através de ligante, maioritariamente exógeno. Os principais recetores indutores, são o AhR (Aryl Hidrocarbon Receptor), que medeia a indução da família CYP1⁽⁴⁰⁾, e uma classe específica de recetores, “órfãos,” ⁽⁴⁰⁾ nomeadamente o recetor CAR^(40,47) “ Constitutive Androstane Receptor”, que medeia a indução da enzima CYP2B pelo Fenobarbital. Regula a CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C9, três das 6 principais enzimas envolvidas no metabolismo de xenobióticos. E o recetor PXR ^(40,47) “Pregnane Nuclear Receptor”, que medeia a indução da família CYP3A, também induz o gene MDR que codifica a GPP. O recetor PXR é também responsável pelo metabolismo de vários produtos químicos, incluindo esteróides sintéticos e naturais. Também o recetor PPAR ⁽⁴⁰⁾: “Peroxisome proliferator activated receptor” cuja ação principal é mediar a indução da família de enzimas CYP4A (V. Quadro 6). Contudo a indução enzimática não se esgota nestes recetores. Outros recetores que também têm a capacidade de induzir as CYP, são o FXR (Farnesoid X Receptor), HNF (Hepatic Nuclear Factor),

Quadro 6

Recetores ativados por ligante, enzimas induzidas e respetivos substratos

Recetor	Enzima/Família	Exemplos de substrato enzimático
AhR (Aryl Hidrocarbon Receptor)	CYP1A1 CYP1A2 CYP1B1	Carvedilol, Amiodarona ⁽¹⁶⁾ Varfarina, Verapamil, ⁽¹⁶⁾) Erlotinib ⁽¹⁶⁾
PXR (Pregnane Nuclear Receptor)	CYP2B CYP2C CYP3A	Ciclofosfamida ⁽⁴⁵⁾ Acenocumarol ⁽⁴⁵⁾ Sinvastatina ⁽⁴⁵⁾
CAR (Constitutive Androstane Receptor)	CYP2B CYP3A4 CYP2C8 CYP2C9	Ciclofosfamida ⁽⁴⁵⁾ Tacrolimus ⁽⁴⁵⁾ Paclitaxel ⁽⁴⁵⁾
PPAR (Peroxisome proliferator activated receptor)	CYP4A	Ácidos gordos ⁽⁴⁸⁾

A estimulação dos principais recetores pró-indução das CYP, conduz também à indução de outras enzimas específicas, de acordo com o recetor estimulado ⁽⁴⁰⁾. Essas enzimas são a GST (Glutathione S Transferase) e a Uridina-Difosfato-Glucuroniltransferase (UGT), que são ambas induzidas pelo recetor “AhR”. As enzimas Sulfotransferase, Glucuroniltransferase e transportadores, são induzidas pelo recetor “CAR”, e o recetor “PPAR” induz enzimas metabolizadoras de ácidos gordos.

A indução enzimática é um mecanismo que pode demorar vários dias a ocorrer, porque está relacionado com a expressão dos genes necessários à sua ocorrência. Vários produtos à base de plantas induzem as enzimas CYP. A consequência imediata é a alteração na farmacocinética dos fármacos, podendo trazer duas consequências importantes: Efeito subterapêutico ou falha terapêutica, e Ocorrência de efeitos adversos.

O efeito subterapêutico ou falha terapêutica ocorre quando existe relação da enzima induzida com a depuração plasmática, aumentando assim a excreção do

fármaco antes de este ter podido exercer a sua ação terapêutica. A ocorrência de efeitos adversos ocorre quando a enzima induzida está relacionada com a metabolização de pró-fármacos. A indução da enzima provoca a excessiva “ativação” de um fármaco o que conduz à manutenção de uma concentração elevada do mesmo no plasma, durante mais tempo que o que seria aconselhável, acentuando assim consideravelmente o risco de ocorrência de efeitos adversos.

Inibição Enzimática

A inibição enzimática é um processo de mais rápida ocorrência que a indução, e será um aspeto essencial em reações de interação não só fármaco-fármaco, mas também planta-fármaco. Não obstante existirem várias plantas cujos compostos tanto podem inibir como induzir as enzimas CYP, criando reações de sinergismo ou antagonismo.

A inibição das enzimas pode conduzir a alterações na depuração plasmática, normalmente diminui, o que acentua o risco de ocorrência de efeitos adversos ^(39,40), ou, no caso de pró-fármacos, conduz a um efeito nulo da terapêutica pretendida, uma vez que estando a enzima inibida a biotransformação do pró-fármaco não é efetuada.

A inibição enzimática, de acordo com o mecanismo, pode classificar-se em ⁽⁴⁰⁾ inibição reversível ⁽⁴⁰⁾, que por sua vez se divide em Competitiva, e não competitiva, e inibição irreversível.

A inibição competitiva ocorre quando duas substâncias concorrem pelo centro ativo da mesma enzima, independentemente de serem ou não o substrato dessa mesma enzima. Um dos exemplos: Fluoroquinolona (antifúngico), concorre com a Eritromicina (antibiótico), pela enzima CYP3A4. O antibiótico Eritromicina é substrato desta enzima. A inibição não competitiva, ocorre quando existe ligação de uma substância ao centro alostérico da enzima, impossibilitando assim a ligação de outras substâncias ao centro ativo.

A inibição irreversível relaciona-se com a “síntese suicida” ⁽⁴⁰⁾. Trata-se de um mecanismo baseado em dois passos interdependentes. O primeiro compreende a conversão de diversos fármacos, após inativação destes, em espécies reativas. O segundo passo relaciona-se com a interação destas espécies com “meios produtos” existentes. Este mecanismo, conduz à inativação enzimática, e baseia-se, quimicamente,

em várias possibilidades, algumas das quais, são: 1) Destruição do grupo prostético (parte do centro ativo), no que resulta diminuição acentuada da atividade enzimática, devido a modificações covalentes impostas, 2) Desmetilação, sendo um dos melhores exemplos a inibição da CYP3A4, por intermediários do antibiótico macrólido Eritromicina⁽⁴⁰⁾. Esta inibição ocorre devido à desmetilação do antibiótico, formando depois um complexo estável inibitório da isoformas CYP3A4, 3) Alquilação: Uma das formas da inibição da isoforma CYP2C19, pelo fármaco Esomeprazole. Esta forma de inativação enzimática pode conduzir à destruição da enzima, devido às fortíssimas ligações geradas pelos “meios produtos”, incidindo no grupo Heme. Esta incidência conduz a alterações conformacionais, tendo como consequência a inatividade (ou destruição) da enzima.

Transportadores

Correspondem a estruturas proteicas, aderentes às membranas celulares, e/ou às membranas de organelos intracelulares, que têm papel preponderante na regulação de várias substâncias, incluindo xenobióticos. Estes transportadores têm importante atividade baseada na regulação de influxo e efluxo de várias substâncias, mantendo assim a homeostasia celular. Atualmente são centenas os transportadores identificados.

(49,50, 51,52, 53,54)

A atividade principal de regulação confunde-se com a proteção celular, uma vez que passa pelo bombeamento de substâncias de dentro para fora de célula. Os transportadores são estruturas amplamente difundidas nos tecidos do organismo, com especial ênfase no fígado, trato gastrointestinal, pulmões, rins, placenta, barreira hematoencefálica, e vesícula. (49,50, 51,53,54)

A função “bomba de efluxo” desempenhada pelos transportadores traz, nalguns contextos, algumas desvantagens terapêuticas, que culminam na ausência do efeito terapêutico do fármaco ^(13,49), inclusive agentes quimioterápicos. ^(16,50, 55)

Os transportadores estão estruturados em classes ^(49,56). A primeira destas são os “**Transportadores ABC**”, que são também designados por “ATP-Binding Cassete”. Correspondem a estruturas que compõem um sistema primário de proteínas específicas, que têm atividade preponderante na regulação efetiva não só de vários compostos endógenos, mas essencialmente no metabolismo de xenobióticos. Existem cinquenta e um transportadores deste tipo, organizados em subfamílias de A a G ⁽⁵⁶⁾,

sendo a Glicoproteína P (GPP), um dos seus melhores exemplos, e será abordada adiante neste trabalho. Outros exemplos são MRP1 (Multidrug resistance associated protein 1), e BCRP/ABCG2 (breast cancer resistance protein).^(50,55)

Um outro tipo corresponde aos “**Solute Carriers(SLC)**”. São, à semelhança de outros, estruturas proteicas, acopladas às membranas, sendo parte de um sistema secundário de canais que mantêm a homeostasia celular.

Existem cerca de 456 estruturas deste tipo, organizadas em 52 famílias⁽⁴⁹⁾. Têm papel ativo no metabolismo de vários compostos endógenos, nomeadamente glicose, glutamato, Vit.B, ácidos gordos;^(57,58). São parte destas estruturas, os MATE 1 e 2 (Transportadores de Extrusão de fármacos e toxinas). Dos SLC também fazem parte um conjunto de transportadores específicos, designados por “Organic anion-transporting polypeptide” (OATP).

Os transportadores OATP são também proteínas essenciais no metabolismo de substâncias endógenas e exógenas^(53,59), atuando na mediação do influxo de várias destas substâncias, incluindo fármacos, nomeadamente as Estatinas (V.Quadro 8 página 45).

Das cerca de 300 isoformas⁽⁵⁹⁾ conhecidas dos SLC, 11 são exclusivamente OATP, sendo as principais isoformas OATP1A2, OATP2B1, OATP1B1 e OATP1B3^(53,59) que influenciam diretamente a farmacocinética de muitos dos fármacos de prescrição obrigatória. Estas isoformas são especialmente expressas em tecidos como os do rim, intestino e fígado, nos quais podem influenciar a distribuição de fármacos (nos diversos tecidos)

Glicoproteína-P

A Glicoproteína-P(GPP), também conhecida como MDR1, é um dos transportadores melhor caracterizados atualmente⁽⁴⁹⁾, e um dos mais importantes. Trata-se de uma Glicoproteína transmembranar com cerca de 170 kDA, codificada pelo gene MDR1 (Multi-Drug Resistance 1)^(45,48). Está difundida em vários tecidos, especialmente no intestino, rins, fígado, barreira hemato-encefálica (BHE).^(51,56)

Tem ação direta em três das quatro fases farmacocinéticas: Absorção, distribuição e excreção⁽⁵⁶⁾, pelo que se torna numa proteína de especial interesse, até mesmo para o desenvolvimento de novos fármacos. O funcionamento da glicoproteína

GPP tem base num processo endergónico (hidrólise de ATP), que provoca alterações conformacionais na molécula e, conseqüentemente, promove o efluxo de compostos intracelulares. ^(49,56)

Mecanismos de modulação

São mecanismos que contribuem, maioritariamente, para a regulação de atividade de efluxo. Esta regulação pode ocorrer através da **modulação de expressão**, ou **modulação de atividade**.

A modulação de expressão tem como ponto principal a ativação dos recetores PXR (Pregnane X Receptor), e CAR (Constitutive Androstane Receptor). Estes recetores induzem alterações em várias vias de sinalização (especialmente a via PI3/Akt/NF-kB)⁽⁵⁶⁾, que culminam na diminuição da expressão da GPP, através da inibição da transativação do fator NF-kB⁽⁵⁶⁾. Este mecanismo é o descrito para plantas como a *Curcuma longa* ⁽⁵⁶⁾, concretamente um dos seus principais compostos bioativos: a curcumina. A curcumina inibe a fosforilação da proteína kinase-B (Akt). Conseqüentemente a via PI3K (fosfatidilinositol – 3- quinase), dependente da Akt, é também inibida o que resulta na diminuição da expressão da GPP.

A modulação de atividade, está diretamente relacionada com a inibição ou indução da atividade de efluxo, particularmente a Glicoproteína-P (GPP). No que é relativo à inibição da GPP, as moléculas podem agir de acordo com três mecanismos específicos: 1) Ocupação do centro ativo da proteína, 2) interferência com a hidrólise de ATP, e 3) alteração do conteúdo lipídico da membrana celular. A ocupação do centro ativo da proteína, pode ser uma ocupação competitiva ou não competitiva. Alguns compostos têm a capacidade de ligação ao centro ativo, impedindo desta forma a ligação deste ao substrato (Nobiletina) ⁽⁵¹⁾, ou no caso da Varfarina⁽⁴⁹⁾, a inibição pelo próprio substrato. A interferência com a hidrólise de ATP corresponde a um mecanismo inibitório de certos compostos que ao inibirem a hidrólise do ATP, inibem também a atividade da GPP.

Compostos como a Quercetina ⁽⁵¹⁾, ou frutos como o “melão de São Caetano” (*Momordica charantia*), inibem a atividade da Glicoproteína P⁽⁵⁶⁾, atuando na diminuição da hidrólise de ATP, através de um decréscimo do ATP disponível, dependente de tempo.

O último dos mecanismos de inibição da GPP, a alteração do conteúdo lipídico da membrana celular, baseia-se na interdependência entre a atividade da GPP, e a quantidade de lípidos, existente na membrana celular ^(60,61). Alterações que coloquem em causa este equilíbrio, influenciam diretamente a atividade da Glicoproteína-P. A inibição das vias de sinalização P38/JNK/ERK e NF-κB, pela calebina-A (com origem na planta *Curcuma longa*), e pela Sinomenina (proveniente de algumas plantas oriundas do Nepal, Índia, China, como o "*Sinomenium acutum*"), respetivamente, constituem dois dos mecanismos inibitórios da Glicoproteína-P, que alteram o conteúdo lipídico da membrana celular. ⁽⁵¹⁾

A proteína GPP tem algumas especificidades na sua modulação. O processo de inibição/indução pode ter vários tipos de moléculas "*starter*", nomeadamente moléculas com anéis aromáticos, moléculas ricas em Nitrogénio, aceitadoras de hidrogénio, grupos hidrofóbicos ⁽⁵⁶⁾, apesar de não serem exclusivas. Existem compostos em cuja constituição não existe este tipo de moléculas, e atuam de igual forma como modeladores da GPP ⁽⁵⁶⁾. Entre fármacos que podem atuar como substratos (Digoxina ^(49,56), Verapamil) ⁽⁴⁹⁾, como inibidores (Varfarina)^(49,62), ou indutores (Venlafaxina, Carbamazepina)⁽⁴⁹⁾, e substâncias naturais que atuam como indutoras (hiperforina, de Hipericão)^(49,51,62), especialmente através da ativação do recetor PXR⁽⁶²⁾, conduzindo a uma sobreexpressão da GPP, substâncias naturais que atuam como inibidoras (sumo de toranja)⁽⁴⁹⁾, o leque de substâncias que podem interferir no papel da GPP é enorme.

Relativamente à Indução, é um processo que pode ocorrer através de suprarregulação da expressão da GPP, ou um aumento da atividade desta. A suprarregulação da expressão ocorre pela ativação de vias de sinalização, tais como c-Raf, MEK1/2/ERK 1/2, p90RSK 1/2^(51,56). Substâncias como os alcalóides do acónito, mediante estímulo do recetores CAR e PXR, promovem a indução, e o ácido rosmarínico⁽⁵¹⁾, atua no fator NRF-2, o que induz a GPP.

Enzimas de conjugação do sistema UGT

Constituem um grupo de 22 enzimas ⁽⁶³⁾, localizado no retículo endoplasmático, responsáveis pela biotransformação quer de substâncias endógenas como, particularmente, substâncias exógenas. São enzimas específicas da Fase II da biotransformação, cujo papel de conjugação é essencial para a posterior excreção de

xenobióticos. A ação destas enzimas é a adição de resíduos glicosídicos a grupos funcionais específicos, como hidroxilo, carboxilo, amina ou sulfidrilo ⁽⁶³⁾, processo designado glucuronidação. Desta família, as enzimas melhor estudadas e caracterizadas são as pertencentes às subfamílias UGT1 e UGT2, e têm intervenção direta na destoxificação, bioatividade, biodisponibilidade de fármacos, bem como no processamento de substâncias endógenas, como os ácidos biliares, lípidos, vitaminas e hormonas esteroides. Das 22 do número total, são 19 as enzimas pertencentes às subfamílias UGT1 e UGT2, encarregues da modulação da eficácia farmacológica de cerca de 55% dos fármacos prescritos. ⁽⁶³⁾

Ao longo dos anos as três classes de intervenientes no metabolismo (p450 e as CYP, transportadores e enzimas da UGT), tem sido descritas como um aspeto essencial na ocorrência não apenas de interações fármaco-fármaco, mas também de interações que ocorrem entre produtos à base de plantas e fármacos ^(49,52,53,55,59,64,65,66), devido às alterações que a sua atividade sofre, provocadas pelos vários componentes bioativos. Por isto mesmo influenciam diretamente a farmacocinética de vários fármacos e, conseqüentemente, o resultado esperado da terapêutica instituída num determinado utente que, em simultâneo, utilize produtos à base de plantas.

A aquisição de produtos à base de plantas que não sejam sujeitos a receita médica, contrariamente ao que seria o caso, por exemplo, de *Ginkgo biloba* para tratamento da demência ligeira a moderada, está maioritariamente livre de qualquer critério que não seja apenas o livre arbítrio do utilizador, cujo padrão de consumo é de seguida analisado. Entre os PBP, quer os suplementos alimentares quer os medicamentos tradicionais à base de plantas, como por exemplo, à base de Valeriana são OTC (venda livre, MNSRM), e apenas alguns medicamentos de uso bem estabelecido como, por exemplo, de extrato de *Ginkgo biloba*, como substância ativa, para tratamento da demência, são sujeitos a receita médica (MSRM).

1.6 Dez plantas mais vendidas

O grau de venda massiva e crescente de produtos à base de plantas, cria alguns obstáculos na sistematização de potenciais relações causa-efeito no consumo concomitante de fármacos e plantas. Contudo existem dez plantas que, apesar de

algumas variações ténues, têm sido líderes de venda, e que constituem matéria-prima de vários produtos à base de plantas (V. Quadro 7).

Quadro 7

Caracterização das dez plantas mais vendidas nos EUA (Quadro 5, página 13)

Nome	Designação científica	Constituintes	Comercialização**	Atividade biológica	Indicações terapêuticas aprovadas pela EMA
Alho ⁽³⁶⁾ bolbo	<i>Allium sativum</i> L.	Aliina, alicina, sulfuretos, saponinas, compostos tiocianicos, fructosanas. ^{55,57}	Para uso alimentar (picado ou inteiro), e para uso terapêutico (isolado em cápsulas ou comprimidos, ou em fórmulas conjuntas com outras substâncias).	Antioxidante, anti-inflamatória ⁽⁶⁷⁾ , antiagregante, fungicida, antiviral e diurética ⁽³⁶⁾ , redutor de colesterol ^(36,67)	Indicação 1) Medicamento tradicional à base de plantas utilizado como adjuvante na prevenção da aterosclerose. Indicação 2) Medicamento tradicional à base de plantas utilizado para alívio dos sintomas do resfriado. ⁽⁹²⁾
Chá Verde ⁽³⁶⁾ folha não fermentada	<i>Camellia sinensis</i> L.	catequinas (epicatequina, epigalocatequina, Epicatequina-3-galato ³⁶ e epigalocatequina galato), cafeína ⁽⁶⁹⁾ , metilxantina ⁽³⁶⁾ .	Saquetas, cápsulas (isolado ou em conjunto com outras formulações).	Efeito hepatoprotetor ^(36,68) , Propriedades antiagregantes e antioxidantes ⁽³⁶⁾ , anti-inflamatória-inflamatória, antitumoral e neuroprotetora ⁽⁶⁸⁾ .	Medicamento tradicional à base de plantas para o alívio da fadiga e sensação de fraqueza. ⁽⁹³⁾
Curcuma ⁽³⁶⁾	<i>Curcuma longa</i> L.	óleo essencial (3-5% de dicinamoilmetano), curcuminóides e curcuminas, cetonas sesquiterpénicas, tumerol, zingibereno (difrocarboneto sesquiterpénico), glúcidos e sais minerais. ^(36,68)	Para uso alimentar (molda, sumos, shot, infusão), e para uso terapêutico (isolada em cápsulas ou comprimidos, ou em fórmulas conjuntas com outras substâncias);	Efeito hepatoprotetor ^(36,68) , Propriedades antiagregantes e antioxidantes ⁽³⁶⁾ , anti-inflamatória-inflamatória, antitumoral e neuroprotetora ⁽⁶⁸⁾ .	Medicamento tradicional à base de plantas utilizado para alívio de distúrbios digestivos, como sensação de plenitude, digestão lenta e flatulência. ⁽⁹⁶⁾

Equinácea ⁽³⁶⁾	<i>Echinacea angustifolia</i>	compostos fenólicos, dos quais: ácido caftárico, clorogénico e caféico ⁽⁷⁰⁾ , equinacósidos A e B e equinacinas ⁽³⁶⁾ .	Cápsula, xarope, infusão. Em fórmula isolada ou em conjunto com outras formulações.	Anti-inflamatória, Antiviral, imunostimulante ⁽³⁶⁾ , protetora do colagénio ^(36,70)	Medicamento tradicional à base de plantas para apoio tratamento de resfriado comum. ⁽⁹⁸⁾
Gengibre ⁽³⁶⁾	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	compostos fenólicos (gigeróis e sogaóis) ^(36,71) , sesquiterpenos (zingibereno, curcumeno,), monoterpénos (cânfora, linalol) ⁽³⁶⁾	Cápsula, infusão. Em fórmula isolada ou em conjunto com outras formulações.	Anti-inflamatória ^(36,71) : antioxidante, antimicrobiana, anticancerígena, e neuroprotetora ⁽⁷¹⁾ .	Indicação 1) Medicamento tradicional à base de plantas para o alívio sintomático da cinesose. Indicação 2) Medicamento tradicional à base de plantas para tratamento sintomático de episódios espasmódicos ligeiros e de queixas gastrointestinais, incluindo inchaço e flatulência. ⁽⁹⁹⁾
Ginkgo ⁽³⁶⁾	<i>Ginkgo biloba</i> L.	polifenóis (flavonoides e biflavonóides) ^(36,72) , proantocianidinas ^(36,72) , fitoesteróis ⁽³⁶⁾ , terpenóides (ginkólidos A,B,C,J,M) ^(36,72) , alquilfenóis e ácidos alquilfenólicos ⁽⁷²⁾ .	Cápsula, infusão, chá, ampolas. Em fórmula isolada ou em conjunto com outras formulações.	Antiagregante ⁽³⁶⁾ , antibacteriana, anticancerígena, anti-inflamatória, ⁽⁷²⁾ vasodilatadora ⁽³⁶⁾ , neuroprotetora ^(36,72)	Medicamento tradicional à base de plantas para o alívio de peso nas pernas e sensação de frio nas mãos e pés associados a distúrbios circulatórios menores. ⁽¹⁰²⁾
Ginseng ⁽³⁶⁾	<i>Panax ginseng</i> C.A. Mayer	Saponósidos triterpénicos tetracíclicos (55), dos quais os ginsenósidos Rb1, Rb2 e Rg1 (maioritários) ^(36,73) , fitoesteróis, vitaminas do grupo B, políinas, álcoois sesquiterpénicos ⁽³⁶⁾ .	Cápsula, infusão, chá, ampolas, ou biológico. Em fórmula isolada ou em conjunto com outras formulações.	Vasodilatadora, antioxidante, anticancerígena, anti-inflamatória ⁽⁷³⁾ , antiagregante, adaptogénica, inibidora da peroxidação lipídica e tónica cardíaca ⁽³⁶⁾ .	Medicamento tradicional à base de plantas para sintomas de astenia, como fadiga e fraqueza. ⁽¹⁰³⁾
Hipericão ⁽³⁶⁾	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Eutina, hiperósido, quercetina ⁽⁷⁴⁾ , flavonóides ^(36,74) .	Cápsula, infusão, chá, ampolas, ou gotas. Em fórmula isolada ou em	Antidepressora, e antimicrobiana ^(36,74)	Indicação 1) Medicamento tradicional à base de plantas para o alívio de

		hiperforina, hipericina, ácidos clorogénico, ferúlico, gentísico e cafeico ⁽³⁶⁾ .	conjunto com outras formulações.		exaustão mental temporária. Indicação 2) Medicamento tradicional à base de plantas para o tratamento sintomático de pequenas inflamações da pele (como queimaduras solares) e como auxiliar na cicatrização de ferimentos leves. Indicação 3) Medicamento tradicional à base de plantas para o alívio sintomático de distúrbios gastrointestinais leves desconforto. Indicação 4) Medicamento tradicional à base de plantas para o tratamento de suporte da inquietação nervosa e distúrbios do sono. ⁽¹⁰⁵⁾
Palmeto ⁽³⁶⁾	<i>Serenoa repens</i>	Fitoesteróis(β-Sitoesterol, campesterol, estigmaesterol) ^(36,75) , Taninos, resinas, polissacáridos ⁽³⁶⁾ , ácidos gordos livres ^(36,75)	Cápsula, gotas. Em fórmula isolada ou em conjunto com outras formulações.	Antiandrogénica ^(36,75) , Pró-apoptose ⁽⁷⁵⁾ , Antiinflamatória ^(36,75) .	Medicamento tradicional para o alívio dos sintomas do trato urinário relacionados com hiperplasia benigna da próstata. ⁽¹¹⁰⁾
Valeriana ⁽³⁶⁾	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Fenóis, Flavonóides ^(36,76) , iridóides sesquiterpénicos ⁽³⁶⁾ , quercetina, campferol, rutinósido ⁽⁷⁶⁾ , ácidos valerénico, acetovalerénico, ácido - aminobutírico(GABA) ⁽³⁶⁾ .	Cápsula, gotas. Em fórmula isolada ou em conjunto com outras formulações.	Ação sedativa ^(36,76) , Antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, antirreumática, neuroprotetora ⁽⁷⁶⁾ .	Medicamento tradicional à base de plantas para o alívio de sintomas ligeiros de estresse mental e para ajudar no sono. ⁽¹¹¹⁾

** <https://celeiro.pt>

1.7 Produtos à base de plantas incluindo medicamentos à base de plantas e fármacos de substâncias puras: Interação

A interação existente entre fármacos, de entidades químicas puras, e PBP, é uma realidade bem conhecida da ciência. A prevalência crescente do consumo de PBP, especialmente nos EUA e Europa ^(9,12,13,14,15,16,17,18,19,64), transforma esta realidade num importante aspeto a ter em conta devido às consequências para a Saúde. ⁽¹⁴⁾

Neste sentido a OMS tem desenvolvido estratégias de informação sobre o tema, bem como a própria EMA.

Contrariamente às interações fármaco-fármaco, bem conhecidas, não existe um leque tão vasto e bem descrito no que é relativo ao tema das interações entre PBP e fármacos de prescrição. Existe toda uma variabilidade de interações cujo grau de intensidade é variável, estando dependente de vários aspetos, inclusive genéticos. ⁽⁴⁵⁾

As Interações PBP-Fármacos de prescrição são um problema bem presente, devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que provocam, com consequentes efeitos no resultado esperado de fármacos. Colocando assim em causa a estratégia e os efeitos terapêuticos desejados. Estas alterações, variáveis, tanto podem resultar num falhanço de determinada terapêutica, como podem resultar em reações de toxicidade ao fármaco, mesmo que este esteja a ser utilizado em doses terapêuticas. Abordam-se a seguir os mecanismos envolvidos.

Interação: Mecanismos

Interações entre PBP e fármacos ocorrem sempre que existe administração concomitante destes dois tipos de substâncias ⁽⁶²⁾, que altera a resposta farmacológica ⁽⁶⁸⁾. Ocorrem em fases do metabolismo reguladas por quatro grupos específicos de

agentes metabolizadores, que totalizam mais de 1000 proteínas ⁽⁶⁴⁾, e que podem ser sistematizadas da seguinte forma:

- Enzimas metabolizadoras do complexo P450;
- Transportadores;
- Enzimas de conjugação da UGT (Uridinadifosfato-glucuronosiltransferase);
- Transportadores OATP (Organic anion-transporting polypeptide/Polipeptido transportador de anião orgânico)

Farmacocinética e Farmacodinâmica

Aspectos essenciais para compreender a interação

A interação existente entre PBP e fármacos contendo substâncias puras ou mesmo extratos padronizados, por exemplo, com bioativos, tem uma mecânica baseada nos mesmos aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, das interações existentes entre fármaco-fármaco ^(79,80). Torna-se de fato essencial compreender os mecanismos através dos quais os PBP, contendo também bioativos com potencial ação farmacológica, interagem com os sistemas do corpo, de forma a “adulterar” a sua atividade, refletindo-se diretamente nos parâmetros farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos ^(13,14,15,38,62,77,81), traduzindo-se esta “adulteração” na forma como os fármacos exercem a sua atividade. Com expectáveis alterações nos seus efeitos.

Os PBP ao interagirem com um ou mais destes grupos de agentes metabolizadores, vão provocar alterações quer nas próprias enzimas pertencentes a estes grupos ^(13,15,38), quer na sua atividade. Estas alterações são as que interferem nos aspectos farmacocinéticos, podendo, em ambos os casos, contribuir para aumentar o grau de alterações nas enzimas, ou diminuí-lo, ou aumentar/diminuir a atividade de algum dos constituintes destes grupos.

Outra vertente da interação dos PBP com fármacos de síntese química, tem a ver com o aspeto farmacodinâmico em concreto, e traduz-se num sinergismo ou antagonismo dos efeitos esperados da terapêutica.

Interação ao nível da Farmacocinética

Corresponde à “adulteração” que ocorre no percurso que o fármaco faz no organismo, alterando uma das fases (absorção, distribuição, metabolismo e excreção)⁽⁷²⁾, sendo os locais de excelência de afirmação do mecanismo de interação, o rim, fígado, intestino delgado e/ou locais de ação do fármaco⁽⁷¹⁾, sendo que 43%⁽⁷²⁾ das interações ocorrem precisamente ao nível da Farmacocinética.

Os mecanismos concretos alterados (indução/inibição), por constituintes existentes nos PBP, podem ser^(59,62,78,82,85,) um dos 4 grupos de agentes metabolizadores^(59,60,62,65,78,82) sistematizados na página anterior, e/ou a Glicoproteína-P, uma bomba de efluxo.^(62,66,82)

Implicações nas fases de absorção, distribuição e metabolismo:

No que é relativo à absorção as alterações possíveis de ocorrer compreendem^(62,66,81,83,86,87,): Alteração da motilidade do trato gastrointestinal (TGI)⁽⁶²⁾, Mecanismos de complexação e Alteração do pH gastrointestinal^(83,86).

A alteração da motilidade do TGI, relaciona-se o facto de alguns PBP alterarem a biodisponibilidade de outras substâncias farmacologicamente ativas em certos fármacos, através da interferência na motilidade das diversas estruturas dos TGI.

Os mecanismos de complexação estão relacionados com a capacidade de alguns fármacos de se complexarem com outras moléculas, impedindo assim diretamente a sua absorção, com tradução direta no resultado expectável do fármaco. Fenitoína⁽¹³⁸⁾, Tetraciclina e Fluoroquinolona⁽⁸³⁾, são alguns exemplos de fármacos que complexam na presença de determinadas substâncias.

A alteração do pH^(83,86) influencia diretamente a absorção de determinados fármacos. A absorção de ferro é altamente influenciada pelo ambiente gástrico ácido. A ingestão de PBP que alterem o pH gástrico influencia diretamente a absorção de fármacos contendo ferro.

A alteração nas enzimas do complexo P450, especialmente a isoformas 3A4, tem influência direta na forma como certos fármacos exercem o seu efeito. Assim, a indução desta isoformas por PBP conduz a uma infraniveação plasmática de alguns fármacos quimioterápicos, nomeadamente irinotecano e imatinib⁽⁷⁸⁾. Por outro lado a inibição desta isoforma, conduz a uma supraniveação plasmática de fármacos como a

Ciclosporina (imunossupressor) ^(78,85), Midazolam (benzodiazepina) ⁽⁷⁸⁾, Terfenadina (antihistamínico)⁽⁷⁸⁾ , Digoxina⁽⁸⁰⁾.

A redução da atividade da GPP, conduz a aumento da biodisponibilidade de fármacos como Vimblastina (quimioterápico) ⁽⁷⁸⁾, Nifedipina (bloqueador dos canais de cálcio), Ticagrelor, Varfarina, Captopril ⁽⁴⁹⁾.

Uma redução da atividade das enzimas do complexo UGT, influencia diretamente o metabolismo de fármacos como a Morfina ⁽⁶⁵⁾, provocando um atraso ou mesmo a suspensão dos processos de conjugação, conduzindo à acumulação de substratos deste fármaco. Por outro lado, uma indução deste sistema enzimático, provocada por PBP, conduz a uma eliminação acelerada do fármaco, o que provocará um efeito subterapêutico.

A influência dos PBP nos OATP (indução ou inibição), influencia diretamente a biodisponibilidade de fármacos como a Glibenclamida (antidiabético – sulfonilureia), Estatinas (classe antilipídica), e antagonistas β -adrenérgicos. ^(59,78)

De uma maneira geral as alterações efetuadas por vários constituintes dos PBP, no aspeto farmacocinético, influenciam diretamente os níveis plasmáticos de vários fármacos. Quando existe uma supraniveação dos mesmos, existe risco acrescido de ocorrência de fenómenos de toxicidade, diretamente associados ao atraso na “clearance” do referido fármaco. Quando existe infraniveação do fármaco, quer por aumento da “clearance” (motivado, por exemplo, pela indução da atividade, particularmente de complexos enzimáticos pertencentes à fase II), aumenta a probabilidade de o nível plasmático do fármaco não ultrapassar uma concentração subterapêutica. Com consequência direta no resultado esperado do fármaco.

Interações Farmacodinâmicas

A interação ao nível da farmacodinâmica, pode ocorrer de duas formas: partilha o mesmo local de ação do fármaco, ou influencia a mesma atividade biológica. Tendo em conta este aspeto, é possível isolar a interação em **efeitos agonistas ou sinergistas** ⁽⁶²⁾, e **efeitos antagonistas** ⁽⁶⁶⁾.

Os primeiros referem-se à potenciação de um efeito terapêutico, ou seja, quando ocorre coadministração de um PBP com um fármaco na qual ambos têm uma ação fisiológica que culmina num reforço da ação terapêutica. A coadministração de

um PBP à base de alho com fármacos antiagregantes, potencia o efeito expectável, podendo resultar em hemorragia. Um outro exemplo é a coadministração de PBP à base de Ginseng com fármacos anticoagulantes, potencia o efeito anticoagulante expectável, podendo resultar em hemorragia. ⁽⁶²⁾

O efeito antagonista ocorre quando a coadministração de um PBP e um fármaco, tem efeitos contrários aos de um determinado fármaco, podendo resultar numa falha terapêutica. Entre alguns exemplos está a coadministração de PBP à base de guaraná com um fármaco de efeito sedativo, ou a administração de um PBP à base de Hipericão com fármacos destinados ao controlo de natalidade. ⁽⁶²⁾

1.8 Dez plantas mais vendidas: Influência no metabolismo de fármacos

As alterações existentes relativas ao consumo de PBP e fármacos, e às suas consequências, estão amplamente descritas na literatura. Assim sendo é essencial a demonstração destas mesmas alterações, relativamente às dez plantas mais vendidas. Neste capítulo serão abordadas cada uma das dez plantas mais vendidas, tendo em conta os seguintes aspetos: alterações provocadas, mecanismo, exemplos de fármacos influenciados pela planta e resultado provável.

O facto de várias espécies de plantas servirem como parte integrante de produtos colocados no mercado como suplementos alimentares que não têm o mesmo crivo de fiscalização dos fármacos, é também um importante fator a ter em conta. Uma vez que estão enquadrados em determinadas classes às quais, de acordo com a legislação sobre a matéria, não é obrigatório que tenham a mesma exigência de controlo e fiscalização imposta aos fármacos, conforme anteriormente demonstrado neste trabalho (capítulo 1.2, legislação, página 3).

A disponibilização massiva por parte do comércio ⁽¹⁴⁾, a não comunicação ao médico ^(14,15), por parte do doente, da toma concomitante de fármacos e PBP, a pouca sensibilidade (apesar de ser um fator crescente), para o problema, por parte da classe médica ⁽²²⁾, constituem os eixos sobre os quais se manifestam e manifestarão problemas sérios no que é relativo à ineficácia terapêutica provocada pelo consumo concomitante de fármacos e PBP.

A cedência às regras de mercado, e a mercantilização de vários aspetos relacionadas com a Saúde, constituirão, também, outros aspetos do problema, que atuam a montante de

todos os outros, trazendo sempre enormes desafios no que é relativo ao consumo de PBP por parte de uma população cada vez mais suscetível e assaz consumidora de PBP (9,10,11,12,13,14,15). Segue-se a sistematização de cada uma das dez plantas mais vendidas, tendo em conta os seguintes parâmetros: alterações farmacodinâmicas, farmacocinéticas, mecanismo farmacocinético, fármacos influenciados e resultados prováveis.

Tabela 1 - Alho: Uso aprovado (92), como coadjuvante para combater a arteriosclerose, e de acordo com alguns estudos recentes, o alho tem efeito antilipídico, antimicrobiano, antiparasitário, modulador imunológico, antineoplásico (36).

Alterações farmacodinâmicas farmacocinéticas (exemplos)	Mecanismo Farmacocinético	Exemplos de fármacos influenciados	Resultado provável
Diminuição da AUC de certos fármacos	Indução da CYP3A4 Intestinal	Saquinavir	Falha terapêutica(87,88)
Diminuição da biodisponibilidade	Indução da GPP intestinal	Atazanavir, clorpropamida	Falha terapêutica(88)
		Ritonavir	Falha terapêutica(88)
Aumento do INR*	Inibição da CYP2E1	Varfarina	Aumento do efeito anticoagulante(87)
	Inibição da CYP2C19,CYP2C9	Digoxina,quinidina	Falha terapêutica(64,89)
Diminuição da biodisponibilidade	Indução da GPP	tacrolimus, rosuvastatina	Falha terapêutica(64)
		Verapamil	Falha terapêutica(64)
Inibidor da agregação plaquetária		Antiagregantes	Potenciação terapêutica(15,78)
Diminuição da concentração de Glicose	Inibição CYP2C9,CYP2C19,CYP3A4,	Metformina	Potenciação terapêutica(15)
Aumento da AUC	Inibição da CYP2C9	Atorvastatina(100)	Possibilidade de ocorrência de RAM**
	Indução da GPP		
Diminuição da clearance	Inibição CYP2C9	Docetaxel(20)	Possibilidade de ocorrência de RAM***
Aumento da concentração	Inibição CYP3A	Digoxina(97)	Ocorrência de RAM****
		Nifedipina(97)	Ocorrência de RAM*****

*INR- International Normalized Ratio: Índice de avaliação da capacidade de coagulação

** RAM-Reação Adversa ao medicamento(exemplos de acordo com Resumo de características do Medicamento): reações alérgicas, nasofaringite, doença gastrointestinal (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lipitor-article-30-referral-annex-iii_pt.pdf)

*** RAM(exemplos de acordo com o Resumo de Características do Medicamento): Infecção, Cardiopatia, Doença do Sistema nervoso, doenças torácicas, respiratórias e do mediastino (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_pt.pdf)

****RAM(exemplos de acordo com o Resumo de Características do Medicamento): Distúrbios do Sistema Nervoso Central, tonturas, depressão, afeção ocular (<https://cdn.shopk.it/usercontent/plataforma-de-pedidos/media/files/547c5c8-091648-digoxina-lanoxin-025mg-ml.pdf>)

*****RAM(exemplos de acordo com o Resumo de Características do Medicamento): Cardiopatia, Vasculopatia, Doença Gastrointestinal, afeção ocular. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nifedipine-pharmamatch-30-60-mg-article-29-referral-annex-i-ii-iii_pt.pdf)

Tabela 2 - Chá Verde : Uso aprovado ⁽⁹³⁾ para combater Astenia, e também descrito como tendo potencial anti-inflamatório, antibacteriano e antiviral ⁽³⁶⁾ .

Alterações farmacodinâmicas farmacocinéticas (exemplos)	Mecanismo Farmacocinético	Exemplos de fármacos influenciados	Resultado provável
Aumento da biodisponibilidade	Inibição da CYP3A4	ARV* Tenofovir ⁽⁸⁸⁾	Aumento do risco de RAM**
Redução da concentração	Inibição OATP1B1, OATP1A2	Atorvastina, Metformina	Falha terapêutica ⁽⁸³⁾
Diminuição da AUC	Inibição do transportador de folatos	Ácido fólico	Falha terapêutica ⁽⁸⁷⁾
Diminuição da biodisponibilidade	Inibição OATP1A2	Nadolol	Falha terapêutica ⁽¹⁴⁾
Aumento da concentração	Inibição OATP1A2	Anastrazol	Hepatotoxicidade ⁽⁹⁴⁾
Aumento da concentração	Inibição da CYP3A4	Bictegravir ⁽⁸⁸⁾	Aumento do risco de RAM***

*ARV-Antirretrovirais. Exemplo especificado

** RAM-Reação Adversa ao medicamento(exemplos de acordo com Resumo de características do Medicamento):Doença hepática, diminuição da densidade mineral óssea
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tenofovir-disoproxil-zentiva-epar-product-information_pt.pdf)

*** RAM(exemplos de acordo com o Resumo de Características do Medicamento): Perturbações psiquiátricas, diarreia, náuseas
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_pt.pdf)

Tabela 3- Curcuma: Uso aprovado para problemas dispépticos ⁽⁹⁶⁾. Tem também estudos que evidenciam um papel potencial como modelador imunitário, anti-inflamatório.

Alterações farmacodinâmicas farmacocinéticas (exemplos)	Mecanismo Farmacocinético	Exemplos de fármacos influenciados	Resultado provável
Aumento da concentração de ARV*	Inibição CYP2D6 Inibição da CYP3A4 intestinal	Ritonavir Elvitegravir	Risco acrescido de ocorrência de RAM** ⁽⁸⁸⁾
Diminuição da concentração	Alteração da GPP Inibição da CYP2C9 e CYP3A4	Celiprolol	Falha terapêutica ⁽¹¹²⁾
Diminuição da concentração		Midazolam	Falha terapêutica ⁽¹¹²⁾ Risco acrescido de ocorrência de RAM*** ⁽¹⁶⁾
Aumento da concentração		Palbociclib Capecitabina	
Aumento da concentração	Inibição CYP4A/5 Inibição da GPP	Everolimus	Aumento de triglicéridos ⁽⁹⁴⁾

*ARV-Antirretrovirais. Exemplo especificado

** RAM-Reação Adversa ao medicamento(exemplos de acordo com Resumo de características do Medicamento): Náuseas, Cefaleia, diarreia, pancreatite, doença renal
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ritonavir-mylan-epar-product-information_pt.pdf)
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/genvoya-epar-summary-public_pt.pdf)

*** RAM(exemplos de acordo com o Resumo de Características do Medicamento): Infecções, doenças do sangue e do sistema linfático, Vasculopatias, neoplasias benignas
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pt.pdf)
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_pt.pdf)

Tabela 4 – Equinacea: Uso aprovado para constipação e acne ⁽⁹⁸⁾

Alterações farmacodinâmicas farmacocinéticas (exemplos)	Mecanismo Farmacocinético	Exemplos de fármacos influenciados	Resultado provável
Risco de aumento de carga viral	Inibição da CYP3A4 E CYP2C9	ARV*	Falha terapêutica ⁽⁸⁸⁾
Redução da concentração	Inibição CYP1A2, CYP2C9	Cafeína, Tolbutamida Midazolam	Falha terapêutica ^(87,88) Falha terapêutica
Aumento da Clearance	Inibição CYP3A4	Varfarina	Falha terapêutica ^(89,115)

*ARV: Antirretrovirais

Tabela 5 - Gengibre :Uso aprovado como Antiemético⁽⁹⁹⁾

Alterações farmacodinâmicas farmacocinéticas (exemplos)	Mecanismo Farmacocinético	Exemplos de fármacos influenciados	Resultado provável
Diminuição da AUC	Indução CYP3A4	Midazolam	Falha terapêutica ^(87,88)
Aumento da concentração	Inibição da GPP	Talinolol	Falha terapêutica ⁽⁸⁷⁾
Diminuição da AUC	Inibição CYP2C9	Tolbutamida	Falha terapêutica ⁽⁸⁷⁾

Tabela 6 – Ginkgo: Uso aprovado para demência moderada⁽¹⁰⁾

Alterações farmacodinâmicas farmacocinéticas (exemplos)	Mecanismo Farmacocinético	Exemplos de fármacos influenciados	Resultado provável
Diminuição da concentração	Indução CYP2C9 e CYP2C19	Fenitoína, Carbamazepina e ácido valproílico	Falha terapêutica ⁽⁶²⁾
Diminuição da concentração	Indução da CYP2C1	Omeprazole	Falha terapêutica ^(16,62)
Aumento da concentração	Inibição do sistema CYP450	Losartan ⁽¹⁵⁾	Ocorrência de RAM*
Aumento da concentração		Insulina	Potenciação de efeito ⁽¹⁰¹⁾
Aumento da concentração	Inibição da CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4	Glibenclamida ⁽¹⁰¹⁾	Potenciação do efeito redutor da glicémia, ocorrência de RAM**
Efeito Sinérgico	Inibição do Fator de ativação plaquetário	Varfarina	Potenciação de efeito ^(15,62,107)
Aumento da concentração	Inibição da GPP	Talinolol ⁽⁸⁷⁾	Ocorrência de RAM***
Aumento da concentração	Inibição CYP3A	Nifedipina ⁽⁸⁷⁾	Ocorrência de RAM****

*RAM(exemplos de acordo com o Resumo de Características do Medicamento): Doença do sangue e do sistema linfático, Hipertensão, Perturbação psiquiátrica, doença do sistema imunitário.

(www.infarmed.pt)

**RAM(exemplos de acordo com o Resumo de Características do Medicamento): Hipoglicemia, afeções oculares, distúrbios gastrointestinais, descoloração dentária

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amglidia-epar-product-information_pt.pdf)

***RAM: Desordens do sistema nervoso central, distúrbio cardíaco, desordem psiquiátrica

(EMA: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#)

****RAM(de acordo com o Resumo de características do medicamento): Cardiopatia, valvulopatia, distúrbio gastrointestinal, doença do sistema nervoso

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nifedipine-pharmamatch-30-60-mg-article-29-referral-annex-i-ii-iii_pt.pdf)

Tabela 7- Ginseng: Adaptogénico ^(21,62), astenia e fraqueza ⁽¹⁰³⁾. Também de acordo com bibliografia recente o Ginseng poderá ter um papel Imunomodulador, adaptogénico, neuroestimulante ^(21,62)

Alterações farmacodinâmicas farmacocinéticas (exemplos)	Mecanismo Farmacocinético	Exemplos de fármacos influenciados	Resultado provável
Diminuição da concentração	Inibição da CYP3A4	Imatinib	Hepatotoxicidade ⁽⁶²⁾
Efeito sinérgico	Inibição CYP3A4	Anticoagulantes/antiagregantes	Risco hemorrágico ^(62,82,89)
Diminuição da concentração	Inibição CYP3A4	Furosemida	Falha terapêutica ⁽⁸⁴⁾
Aumento da concentração	Inibição CYP3A4/5	ARV* -Raltegravir ⁽⁸⁴⁾	Ocorrência de RAM** ⁽⁸⁴⁾
Aumento da concentração	Inibição CYP3A4	Losartan ⁽¹¹²⁾	Ocorrência de RAM*** ⁽¹¹²⁾

*ARV-Antirretrovirais. Exemplo especificado

** RAM-Reação Adversa ao medicamento(exemplos de acordo com Resumo de características do Medicamento):Doenças do sangue e sistema linfático, doença do sistema nervoso, perturbações do foto psiquiátrico, Infecções
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/isentress-epar-product-information_pt.pdf)

*** RAM(exemplos de acordo com o Resumo de Características do Medicamento): Doença do sangue e do sistema linfático, Hipertensão, Perturbação psiquiátrica, doença do sistema imunitário.
(www.infarmed.pt)

Tabela 8 – Hipericão: Uso aprovado para Depressão ligeira, problemas de pele ⁽¹⁰⁵⁾

Alterações farmacodinâmicas farmacocinéticas (exemplos)	Mecanismo Farmacocinético	Exemplos de fármacos/classes influenciados	Resultado provável
Diminuição concentração	Indutor CYP3A4 e GPP	Varfarina,tacrolimus,Teofilina Irinotecano,Digoxina,Venlafaxina	Falha terapêutica ⁽¹⁵⁾
Diminuição concentração	Inibição CYP2C9/3A4/1A2	Varfarina	Falha terapêutica ⁽¹⁰⁹⁾
Diminuição da concentração	Indução CYP3A4	Inibidores da Calcineurina	Falha terapêutica ⁽⁸⁴⁾
Diminuição da AUC	Aumento da GPP intestinal	Amitriptilina ARV*	Falha terapêutica ⁽⁸⁷⁾

* ARV- Antiretrovirais

Tabela 9 – Palmeto: Combate a Hipertrofia prostática ⁽¹¹⁰⁾

Alterações farmacodinâmicas farmacocinéticas (exemplos)	Mecanismo Farmacocinético	Exemplos de fármacos influenciados	Resultado provável
Efeito sinérgico	Inibição CYP2C9	Anticoagulantes	Risco hemorrágico ^(15,21)
Aumento de concentração	Inibição CYP3A4	ARV*-Bictegravir	Risco acrescido de RAM** ^(81,88)
Aumento da Concentração	Inibição CYP2D6	Gefitinib	Risco de ocorrência de RAM*** ⁽¹⁶⁾

*ARV-Antirretrovirais. Exemplo especificado

** RAM-Reação Adversa ao medicamento(exemplos de acordo com Resumo de características do Medicamento):Dor abdominal, diarreia, vômito (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_pt.pdf)

*** RAM(exemplos de acordo com o Resumo de Características do Medicamento): Rash cutâneo,Afeções oculares, vasculopatias, doença renal e urinária, afeções hepatobiliares

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_pt.pdf)

Tabela 10- Valeriana: Uso aprovado com efeito anti-stress e como auxiliar no sono. (111)

Alterações farmacodinâmicas farmacocinéticas (exemplos)	Mecanismo Farmacocinético	Exemplos de fármacos influenciados	Resultado provável
Alterações na concentração	Inibição CYP3A4	Everolimus	Falha terapêutica ⁽¹⁶⁾
	Inibição da GPP	ARV* - Tenofovir ⁽⁸⁸⁾	Risco Acrescido de RAM**
Efeito sinérgico		Antidepressores	Potenciação terapêutica ⁽¹¹³⁾
		Benzodiazepinas	

*ARV: Antirretrovirais

** RAM (exemplos de acordo com Resumo de Características do Medicamento): Efeitos renais, diminuição da densidade mineral óssea, lesão hepática (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tenofovir-disoproxil-zentiva-epar-product-information_pt.pdf)

1.9 Fármacos com efeitos terapêuticos influenciáveis devido ao consumo de Produtos à base de plantas

Este capítulo aborda estruturas-alvo (CYP, OATP, GPP), sobre as quais existe a influência de produtos à base de plantas, (V. tabelas nas páginas 32-38). A influência caracteriza-se pela indução ou inibição das isoformas CYP, ou outras estruturas-alvo, que, como estruturas metabolizadoras de fármacos (V. Quadro 8), repercutem nestes a influência referenciada, resultando esta numa “falha da ação terapêutica” ou numa “potenciação da ação terapêutica”. Aspeto dependente da planta e do mecanismo através do qual expressa esta influência.

Neste quadro estão abordados exemplos de fármacos destinados a atenuar problemas dos aparelhos respiratório, cardiovascular e aparelho osteomuscular, por serem estas as estruturas nas quais incidem patologias muito comuns.

Quadro 8- Exemplos de fármacos influenciáveis e estruturas-alvo

Isoforma Proteína de transporte Induzida/Inibida	Aparelho Respiratório	Aparelho Cardiovascular	Sistema Osteomuscular
CYP1A1		Amiodarona ⁽¹⁵⁾ Carvedilol ⁽¹⁵⁾ Fluvastatina ⁽¹⁵⁾ Clonidina ⁽¹⁵⁾ Varfarina ⁽¹⁵⁾ Fluvastatina ⁽¹⁵⁾ Varfarina ⁽¹⁵⁾	
CYP1A2	Zileuton ⁽¹⁵⁾	Propranolol ⁽¹⁵⁾ Verapamil ⁽¹⁵⁾ Varfarina ⁽¹⁵⁾	Paracetamol ⁽¹⁵⁾ Naproxeno ⁽¹⁵⁾

CYP2C9	Zafirlucaste ⁽¹⁵⁾	Fluvastatina ⁽¹⁵⁾ Irbesartan ⁽¹⁵⁾ Losartan ⁽¹⁵⁾	Diclofenac ⁽¹⁵⁾ Ibuprofeno ⁽¹⁵⁾ Lornoxicam ⁽¹⁵⁾ Meloxicam ⁽¹⁵⁾ Piroxicam ⁽¹⁵⁾
CYP3A4	Hidrocortisona ⁽¹⁵⁾ Salmeterol ⁽¹⁵⁾	Amlodipina ⁽¹⁵⁾ Atorvastatina ⁽¹⁵⁾ Clopidogrel ⁽¹⁵⁾ Felodipina ⁽¹⁵⁾ Lovastatina ⁽¹⁵⁾ Lercanidipina ⁽¹⁵⁾ Nifedipina ⁽¹⁵⁾ Rosuvastatina ⁽¹⁵⁾ Propranolol ⁽¹⁵⁾ Quinidina ⁽¹⁵⁾ Pravastatina ⁽¹⁵⁾ Sinvastatina ⁽¹⁵⁾ Selexipag ⁽¹⁵⁾ Verapamil ⁽¹⁵⁾	Fentanil ⁽¹⁵⁾ Hidrocortisona ⁽¹⁵⁾ Tramadol ⁽¹⁵⁾
Glicoproteína P(GPP) OATP1B/OATP1B2/OATP1B 3		Digoxina ⁽⁴⁹⁾ Verapamil ⁽⁴⁹⁾ Apixabano ⁽⁴⁹⁾ Dabigatran ⁽⁴⁹⁾ Timolol ⁽⁴⁹⁾ Diltiazem ⁽⁴⁹⁾ Losartan ⁽⁴⁹⁾ Clopidogrel ⁽⁴⁹⁾ Ticagrelor ⁽⁴⁹⁾ Labetalol ⁽⁴⁹⁾ Captopril ⁽⁴⁹⁾ Estatinas ⁽⁵³⁾	Colchicina ⁽⁴⁹⁾

O desenvolvimento de alterações, provocadas pela interação entre PBP e um fármaco de substância pura, que sejam semiologicamente perceptíveis, não são de fácil deteção.

Este facto deve-se a três fatores: Possibilidade de envolvimento de mais de um fármaco (politerapia), variabilidade da pessoa, extensão dos efeitos causados por uma interação.

Relativamente ao primeiro fator, o seu peso varia na proporção direta dos fármacos que a dada altura são utilizados pela pessoa, quer em quantidade, quer em qualidade (politerapia). Estas duas características influenciam o peso que a politerapia possa ter nos aspetos clínicos decorrentes de possíveis interações, uma vez que existem fármacos que atuam como substratos, indutores ou inibidores ^(15,49). O segundo fator, variabilidade do doente, relaciona-se não apenas com a variabilidade genética ⁽¹¹⁴⁾, mas também com hábitos do doente, inclusive nutricionais. O terceiro fator, extensão dos efeitos causados por interação ⁽¹¹⁴⁾, carece de maior investigação de forma a que

seja possível determinar e sistematizar as interações entre PBP e fármacos de substâncias puras.

Apesar de até hoje já ter sido possível a identificação e descrição das várias interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas ^(13,55,62,115,116,117,118,119,120,121,122), é urgente mais investigação sobre esta temática ^(82,84). Se existem interações muito ligeiras, quase impercetíveis, outras há, e são muitas, que representam um enorme perigo podendo inclusive ser letais, devido aos efeitos adversos graves que podem surgir na sequência do seu uso ^(87,106). Até mesmo porque muitas destas interações envolvem fármacos que têm obrigatoriedade de monitorização assídua ou são fármacos com uma janela terapêutica muito curta ⁽⁷⁹⁾.

Um outro aspeto absolutamente essencial passa pela sensibilização quer dos profissionais de Saúde, especialmente os médicos, quer do próprio doente que utiliza PBP em concomitância com os fármacos ^(20,21,22,87,106). Este aspeto transforma-se num fator essencial para que se perceba o que pensa a classe médica, sendo a classe exclusiva de profissionais com autonomia de prescrição.

1.10 Classe Médica

Atendendo ao papel do médico na Saúde, o documento legal que regula os atos profissionais dos médicos (Regulamento 698/2019), tendo em igual consideração a responsabilidade profissional e a autonomia técnico- científica (nº 1 do artigo 4º do referido diploma), e considerando de igual modo como “atividade própria” do médico o ato de prescrição (nº 1 do artigo 6º), sendo este da competência do médico (artº 8º), reveste-se de especial importância aferir o grau de perceção, que esta mesma classe tem relativamente aos aspetos relevantes para esta temática.

Os atos de diagnóstico e prescrição são, dentro do SNS, da exclusiva responsabilidade do médico. A investigação de hábitos de consumo dos doentes é um aspeto essencial, particularmente em consulta de MGF, porque permite que este profissional desenvolva um conhecimento mais profundo sobre o doente, a criar também maior abertura na relação médico-doente.

A demonstração de preocupação na aquisição de mais formação sobre a temática relativa aos produtos à base de plantas (quer seja por iniciativa, quer seja por enquadramento nos conteúdos programáticos do curso de Medicina), demonstra que esta realidade está presente, e que está em linha de conta com a perceção demonstrada no inquérito sobre as interações entre fármacos e produtos à base de plantas.

São vários os aspetos a ter em conta relativamente à relação médico-doente, sobre esta temática, os quais beneficiarão de maior abertura e perceção da classe médica. O que contribuirá, mediante questão direcionada ao doente, para diminuir o número destes que não dizem ao médico que tomam produtos à base de plantas ^(22,79), contribuirá também para que baixe o número de profissionais que têm pouca informação sobre este tema ^(22,81,87,106).

Dado que este tema influencia diretamente a saúde das pessoas, e que as interações entre PBP e fármacos podem, efetivamente, trazer complicações de ordem vária, e atendendo ao papel do médico como agente de saúde completamente autónomo que detém uma relação privilegiada com as pessoas, torna-se essencial cumprir conhecer qual a posição desta classe relativamente a esta temática, quais as suas opiniões sobre aspetos essenciais relativamente à mesma, e qual a abertura desta mesma classe para que se envolva com este tema.

Para cumprimento do delineado supra, foi estruturado um estudo que permita conclusões sobre os aspetos delineados supra.

II. DESENHO DO ESTUDO

II.1. Questionário

No sentido de conhecer a realidade sobre qual a posição da classe médica relativamente à temática das interações entre PBP e fármacos, foi elaborado um questionário, e disponibilizado via email, com link de preenchimento, sendo composto por 15 questões (excetuando a questão de aceitação), foi preenchido na janela de tempo 04 de Julho de 2022 a 30 de Julho de 2022, e caracterizado como um estudo observacional descritivo.

II.2 Objetivos

Tendo em consideração os seguintes aspetos:

1. Papel autónomo do médico, especialmente nas atividades de diagnóstico e prescrição;
2. Consumo crescente de Produtos à base de plantas (PBP);
3. A influência demonstrada dos PBP nos efeitos de vários fármacos;

Foram traçados os seguintes objetivos:

1. Conhecer o grau de perceção da classe médica sobre alguns aspetos introdutórios relativos aos Produtos à base de plantas, especificamente legislação e suportes informativos sobre o tema;
2. Conhecer a perceção da classe médica relativamente à influência das plantas nos efeitos dos fármacos, especificamente se existe ou não esta influência, e se a mesma é ou não traduzida nos efeitos expectáveis dos fármacos;
3. Conhecer que importância a classe médica atribui à temática das interações entre Produtos à base de plantas e fármacos, especificamente se questiona os doentes sobre a utilização de PBP por parte dos seus doentes, e se atribui importância à formação sobre este tema

Estes objetivos constituem parte do objetivo geral, de conhecer a posição do universo médico sobre o tema das interações, e o seu grau de envolvimento com o mesmo tema. Para atingir estes objetivos foram construídas as seguintes Questões de investigação, que correspondem às secções do questionário original construído para obter as respostas respetivas:

- 1– Como se caracteriza a amostra dos respondentes?
- 2 – Qual a perceção da classe médica sobre os PBP?
- 3 – Qual a opinião sobre as necessidades de informação em relação aos PBP e interações?
- 4 – Quais as necessidades de formação sobre PBP e interações percebidas pela classe médica?
- 5 – Que atitudes manifesta a classe médica em relação aos PBP e interações?
- 6 – Que opinião tem a classe médica sobre o questionário relativo a PBP e interações?

II.3 Metodologia

Foram enviados 818 emails, para os endereços de 818^(123,124) Unidades Funcionais de Saúde (endereço disponível em <https://bicsp.min-saude.pt/pt>), sendo a classificação de 297 UCSP (Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados), 521 USF (Unidade de Saúde Familiar), representando, num número total de 5431⁽¹²³⁾ médicos, uma média de sete por Unidade Funcional de Saúde. Este número de médicos é responsável por um volume anual de consultas de cerca de 21,3 milhões da especialidade de Medicina Geral e familiar/Clínica geral/ saúde adultos⁽¹²⁴⁾. O critério de envio dos emails, foi estruturado de acordo com as unidades funcionais existentes nas ARS, e a estrutura dos 55 Agrupamentos de Centros de Saúde. O gráfico 3 mostra a percentagem de emails que foi enviada para cada uma das ARS (Administração Regional de Saúde).

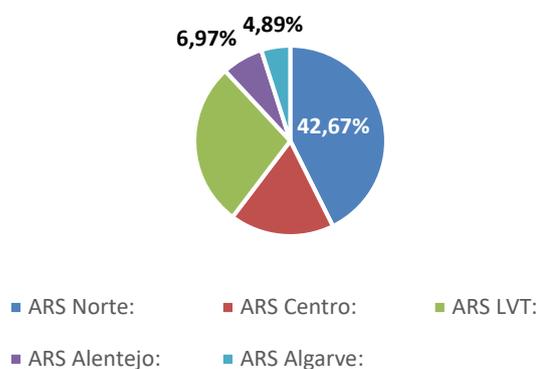


Gráfico 3. Representação, em percentagem, das ARS nos emails enviados

Nota: Lista completa e número das UFS, em ANEXOS.

11.3.1. Questões de investigação

1. **Questão de aceitação**
2. **Questões de perfil:**
 2. Género
 3. Faixa Etária
 4. Exerce Medicina há quantos anos?
 5. Em qual das ARS exerce Medicina?
 6. Em que espaço exerce Medicina?
 7. Exerce Medicina no setor privado?
3. **Questões de perceção:**
 8. Já ouviu falar do reconhecimento legal dos medicamentos à base de plantas (diretiva CE/24/2004)?

9. Tem conhecimento de algum observatório ou site (Herb-Drug interaction, NCCIH), que aborde a temática relativa às interações entre medicamentos/suplementos à base de plantas, com fármacos de prescrição?

4. Questões de opinião e necessidades percebidas:

10. Na sua opinião considera que os medicamentos/suplementos à base de plantas, influenciam o efeito terapêutico dos fármacos (correntes) sujeitos a prescrição médica?

11. Imaginando-se num congresso sobre plantas medicinais na clínica, aceitaria um convite para participar num debate sobre a temática das interações entre medicamentos/suplementos à base de plantas, e os fármacos (correntes) de prescrição médica?

13. Considera importante na formação médica, incluir terapia com medicamentos/suplementos à base de plantas?

14. Gostaria de aprofundar os conhecimentos de prática clínica sobre os medicamentos/ suplementos à base de plantas?

5. Questão de formação:

12. Alguma vez teve formação na área da terapia com plantas?

6. Questão de atitude:

15. Pergunta aos doentes se utilizam plantas medicinais com finalidade terapêutica?

7. Questões sobre a opinião relativamente ao questionário difundido:

16. Considera este questionário importante ?

III. RESULTADOS

Na sequência da questão de consentimento informado para aceitação (1), os respondentes progrediram no questionário, cujos resultados se apresentam de seguida.

Dos 5431 médicos, responderam 226, representando 4,1%.

III.1- Questões de caracterização da amostra dos respondentes

Questão 2, e questão 3. Género e faixa etária, respetivamente

A amostra validada(tendo em conta respostas completas a todas as questões formuladas), para este inquérito(n=226), é composta por 157 indivíduos do género feminino (69,4%), e 69 indivíduos do género masculino (30,5%), com a seguinte distribuição:25-35 anos: 43,8% (n=99); 36-46 Anos: 29,2% (n=66); 46-55 Anos: 12,4% (n=28); 50-60 Anos: 1,8% (n=4); Acima de 60 anos: 12,8% (n=3129) (V. gráfico 4).

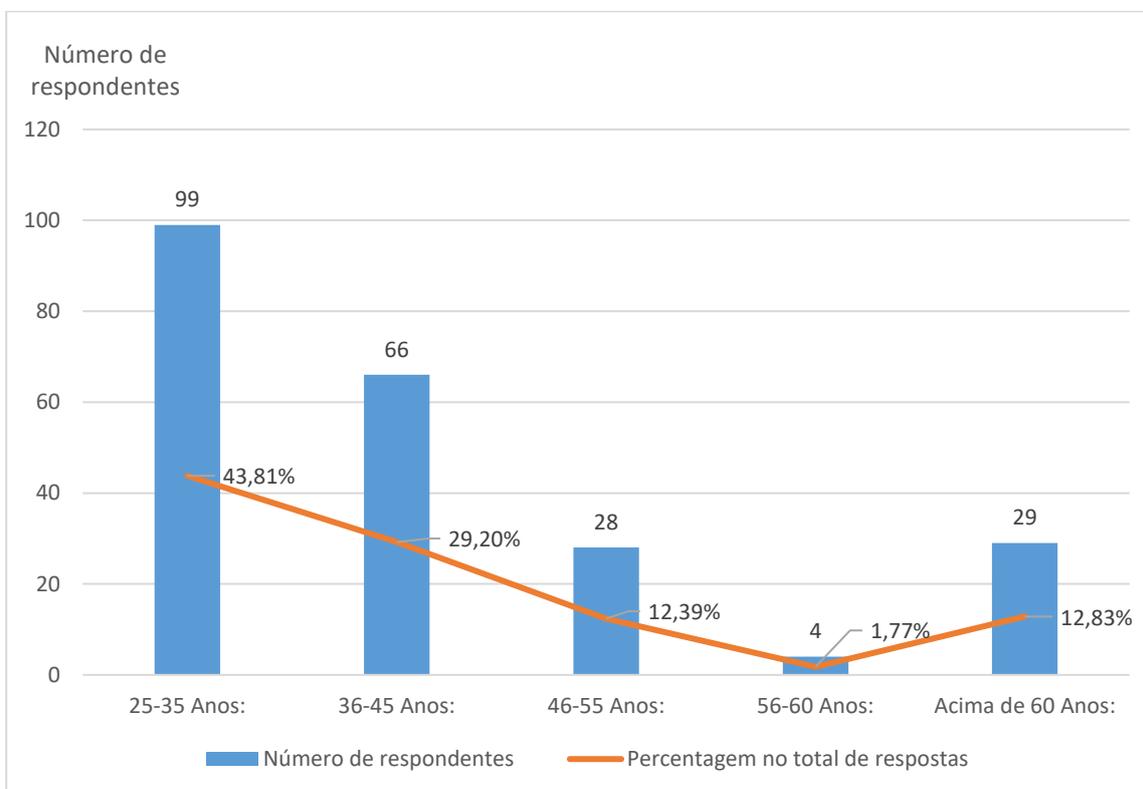


Gráfico 4 - Distribuição da amostra por faixa etária, e percentagem

Nos Gráficos 5 e 6 apresentam-se as distribuições de respondentes por sexo feminino e masculino.

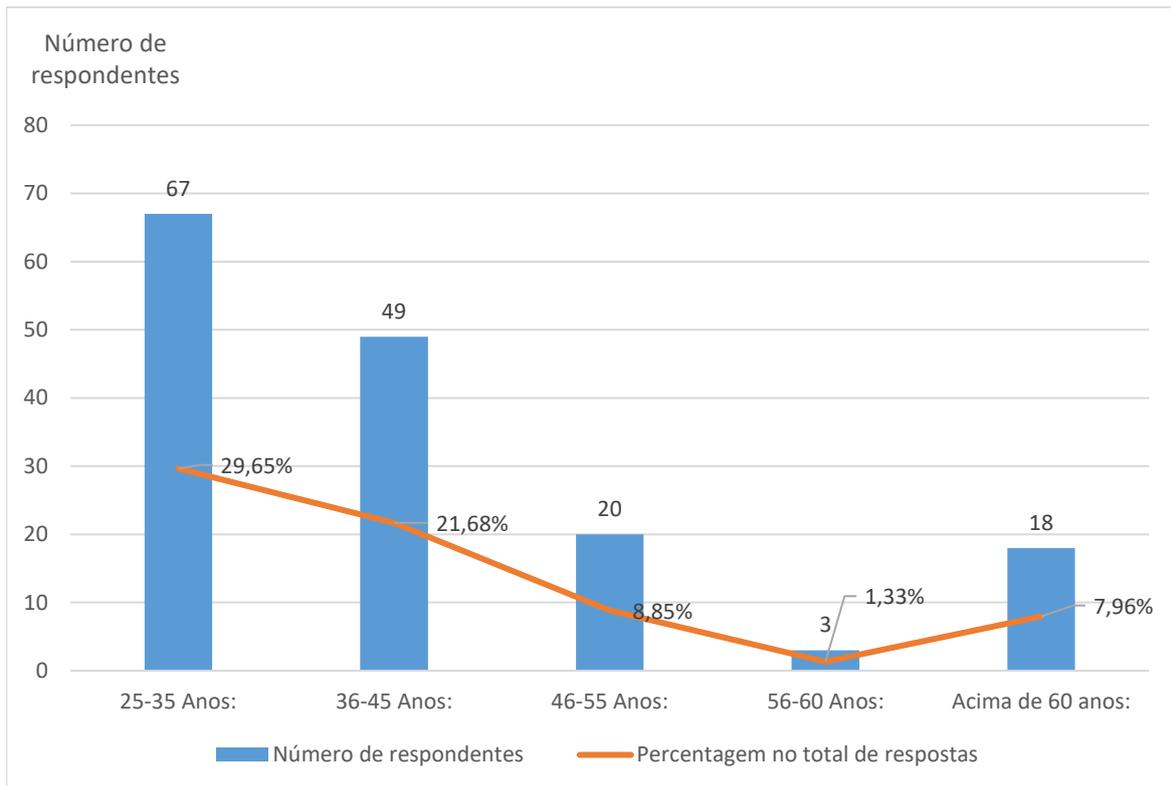


Gráfico 5 - Distribuição do gênero feminino por faixa etária, e respectiva proporção no número total de respostas (porcentagem).

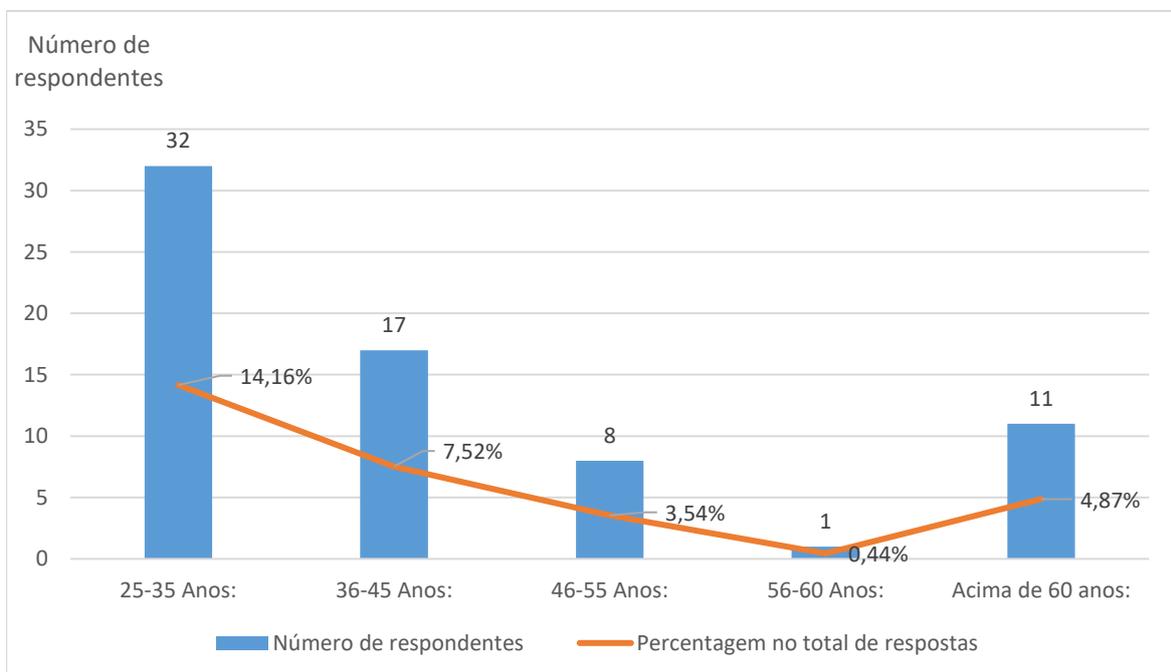


Gráfico 6 - Distribuição do gênero masculino por faixa etária, e respectiva proporção no número total de respostas (porcentagem).

Questão 4: Exerce Medicina há quantos anos?

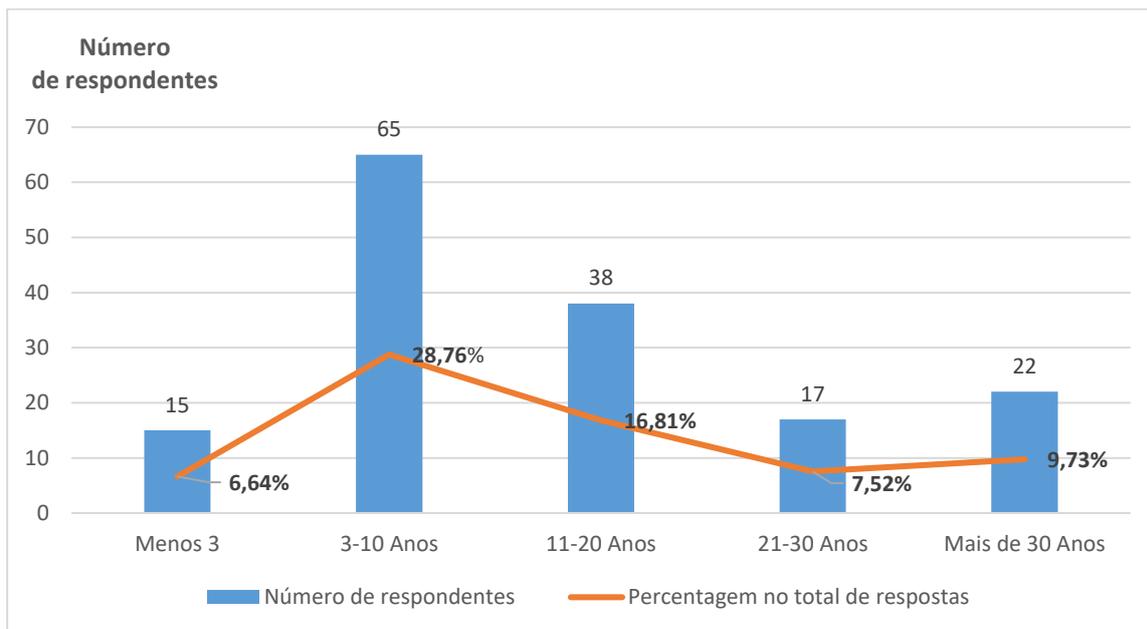


Gráfico 7 - Universo Feminino: anos de exercício de Medicina, e respetiva proporção em relação ao número total de respostas (n=226)

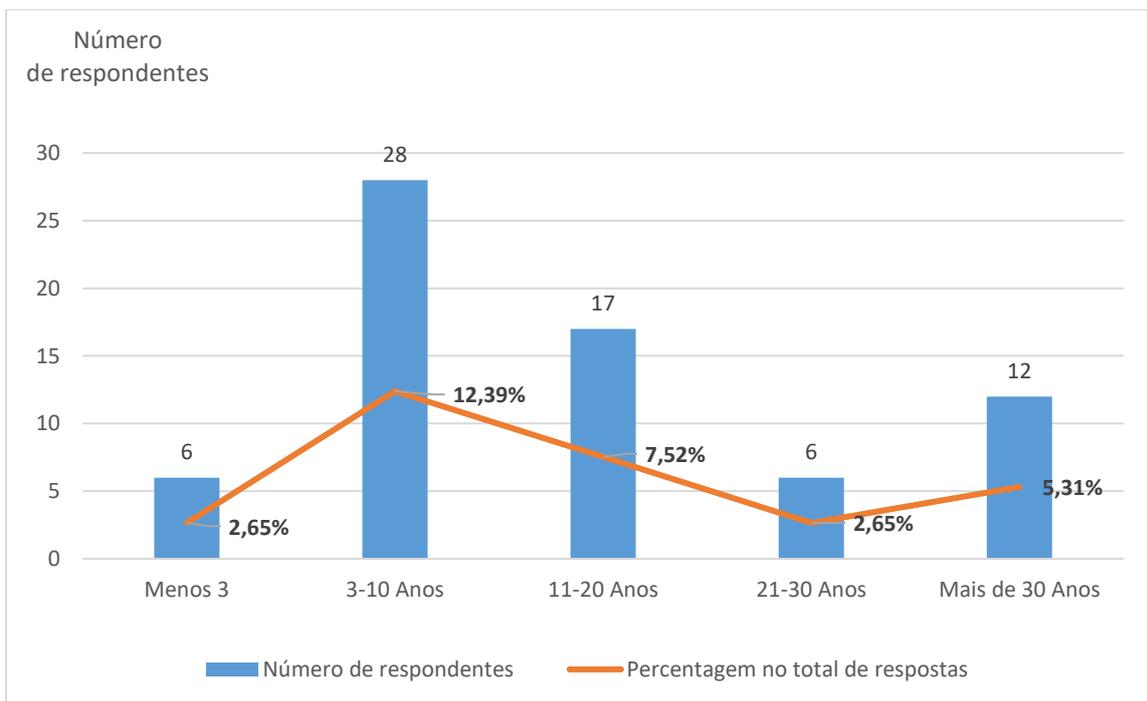


Gráfico 8 - Universo Masculino: anos de exercício de Medicina, e respetiva proporção em relação ao número total de respostas (n=226)

Questão 5: Em que ARS exerce?

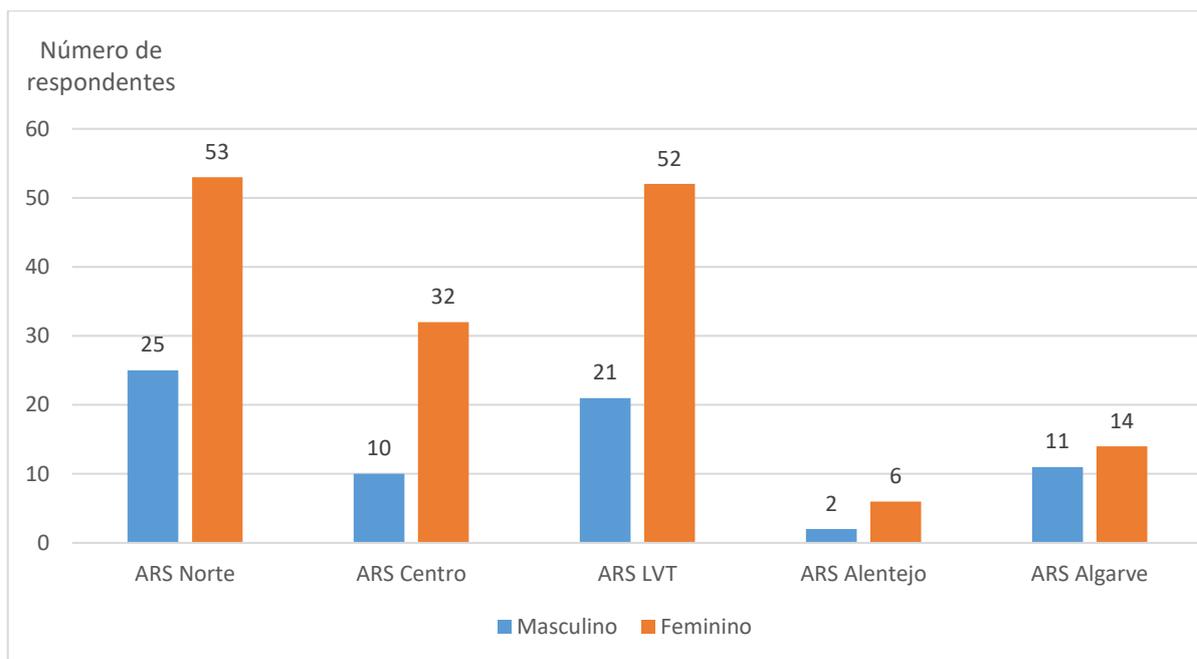


Gráfico 9 – Distribuição por ARS, Gêneros masculino e feminino

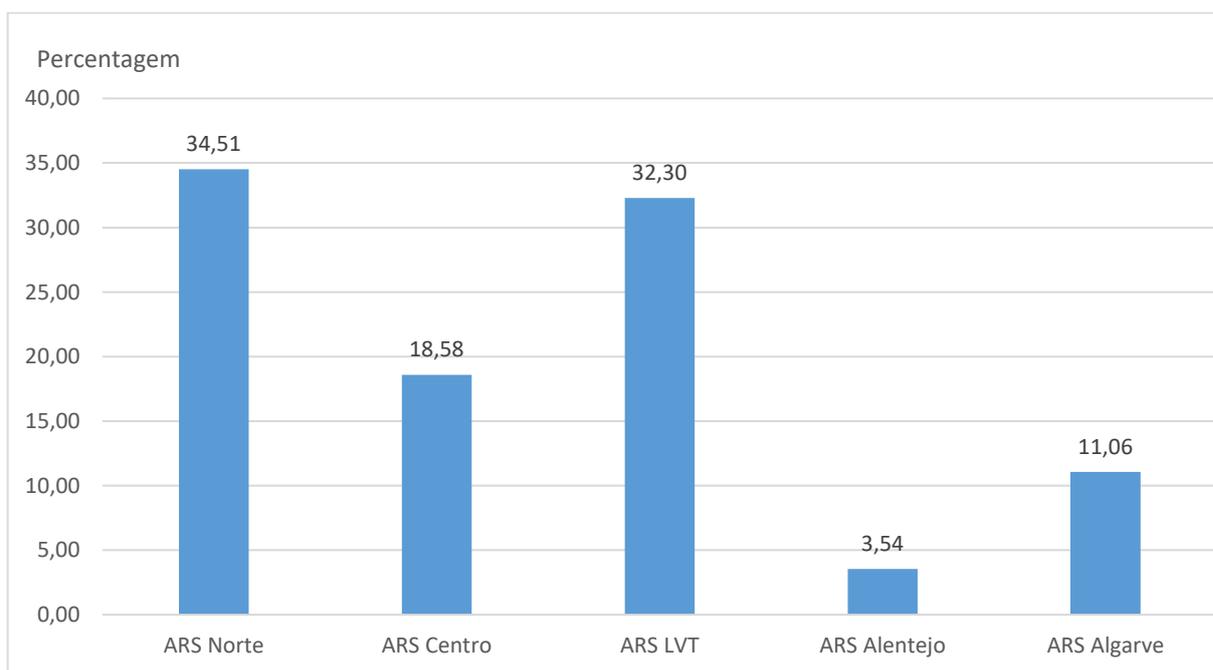


Gráfico 10 – Distribuição da percentagem de respondentes por ARS

Questão 6: Em que espaço exerce Medicina?

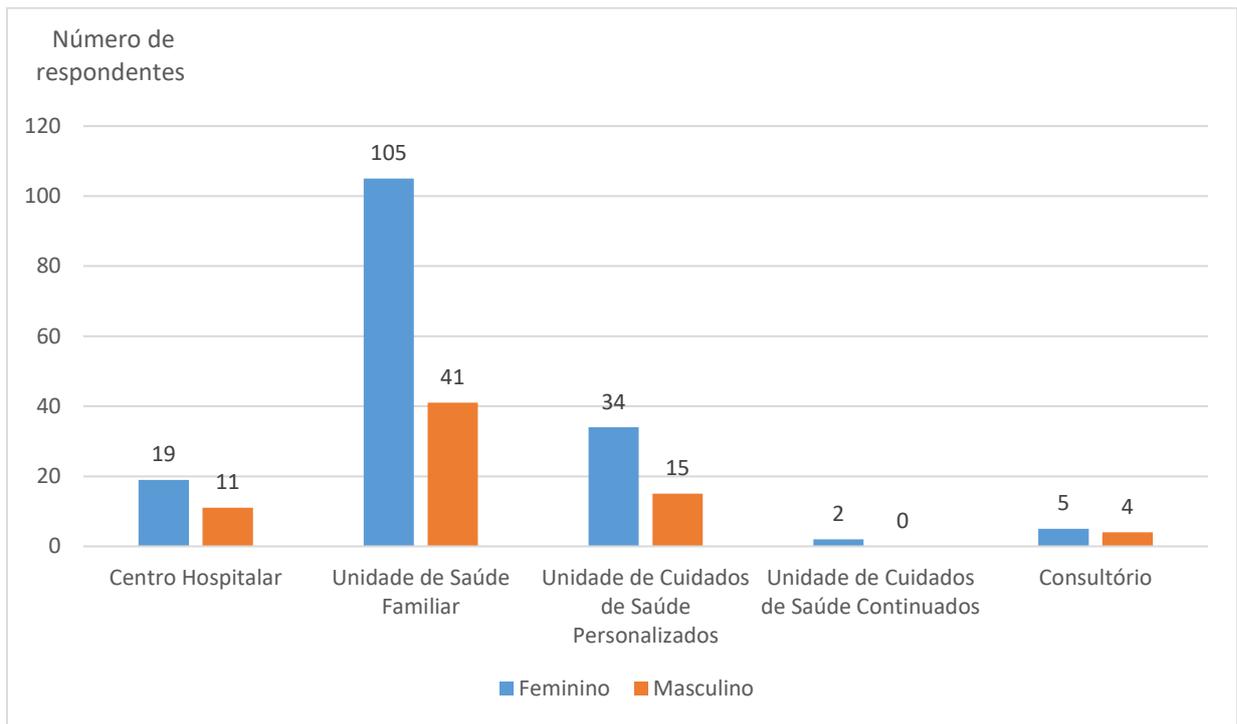


Gráfico 11 – Distribuição das respostas por espaço de exercício

Questão 7- Exerce Medicina no setor privado?

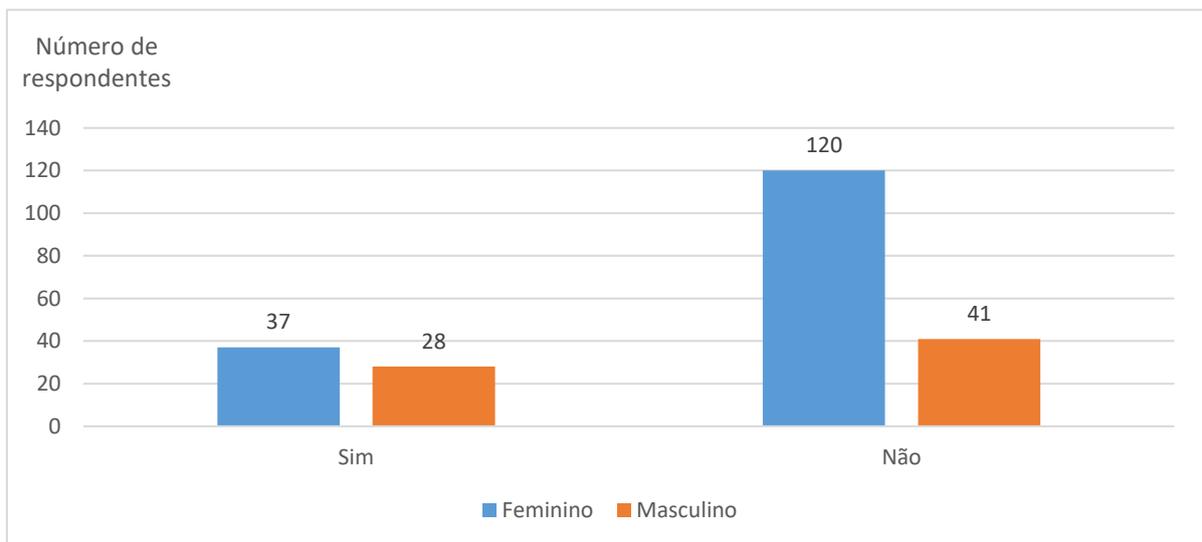


Gráfico 12 – Distribuição das respostas por gênero e opção

III.2 – Questões de percepção

Questão 8- Já ouviu falar do reconhecimento legal dos medicamentos tradicionais à base de plantas?

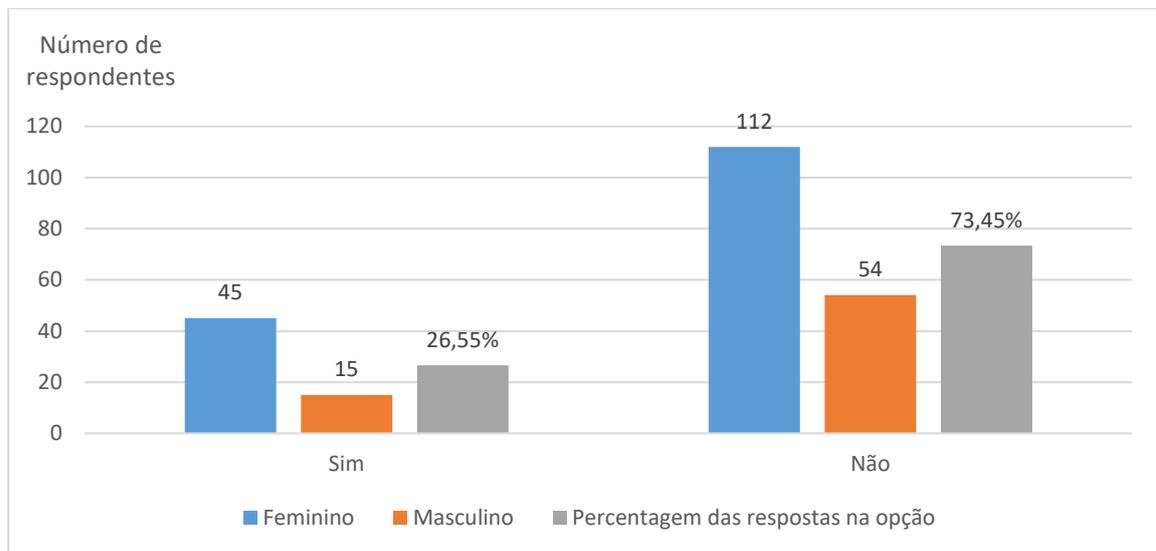


Gráfico 13 – Distribuição das respostas por género, opção e respetiva proporção na opção, em relação ao número total de respostas (n=226)

Questão 9 – Tem conhecimento de algum observatório ou site (Herb-Drug interaction, NCCIH), que aborde a temática relativa às interações entre medicamentos/suplementos à base de plantas, com fármacos de prescrição?

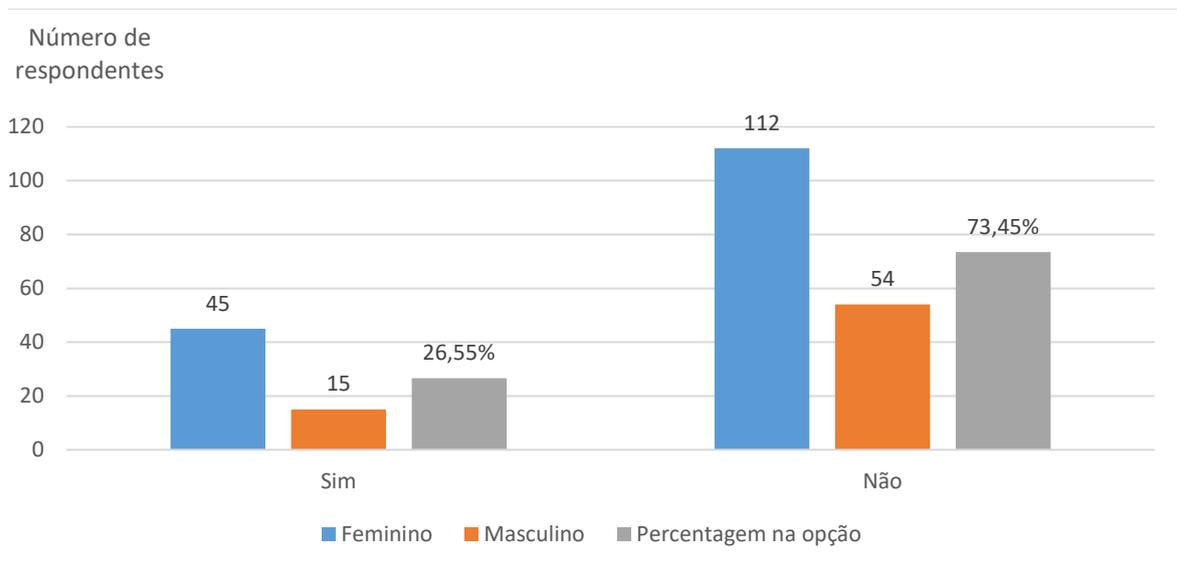


Gráfico 14 – Distribuição das respostas por género, opção e respetiva proporção na opção, em relação ao número total de respostas (n=226)

III.3 – Questões de opinião e necessidades

Questão 10- Na sua opinião considera que os medicamentos/suplementos à base de plantas influenciam o efeito terapêutico dos fármacos sujeitos a prescrição médica?

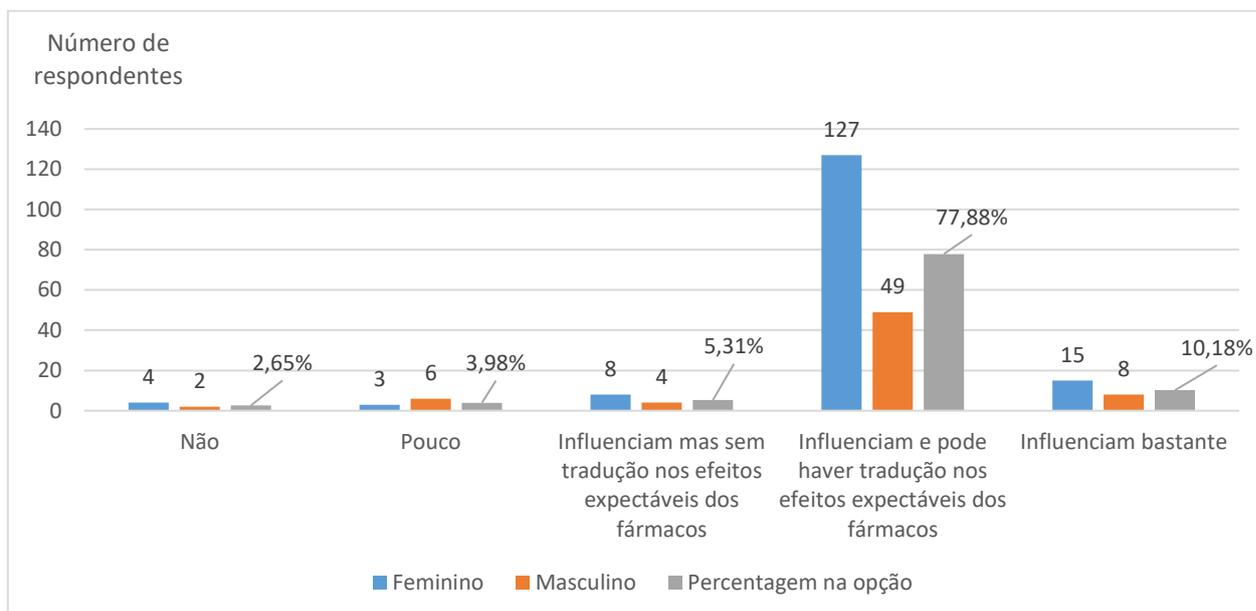


Gráfico 15 – Distribuição por género, opção e respetiva proporção na opção em relação ao total de respostas(n=226), e em todas as opções

Questão 11- Imaginando-se num congresso sobre plantas medicinais na clínica, aceitaría um convite para participar num debate sobre a temática das interações entre medicamentos/suplementos à base de plantas com os fármacos de prescrição médica?

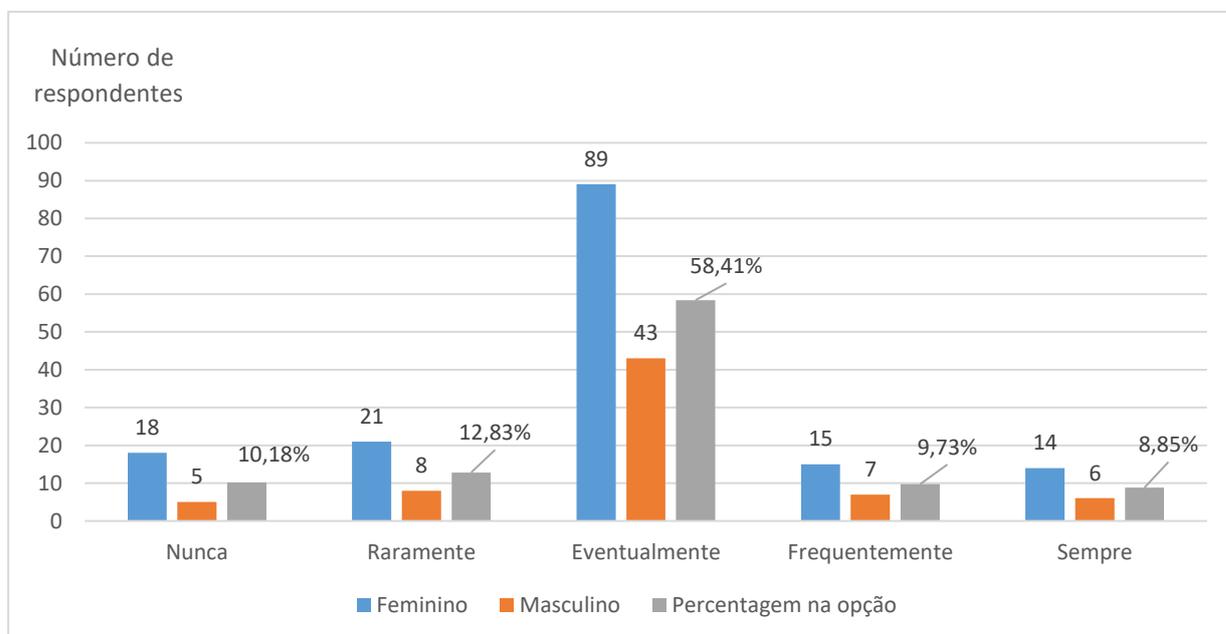


Gráfico 16 – Distribuição por género, opção e respetiva proporção na opção, em relação ao número total de respostas(n=226)

Questão 13- Considera importante a formação médica incluir terapia com medicamentos/suplementos à base de plantas?

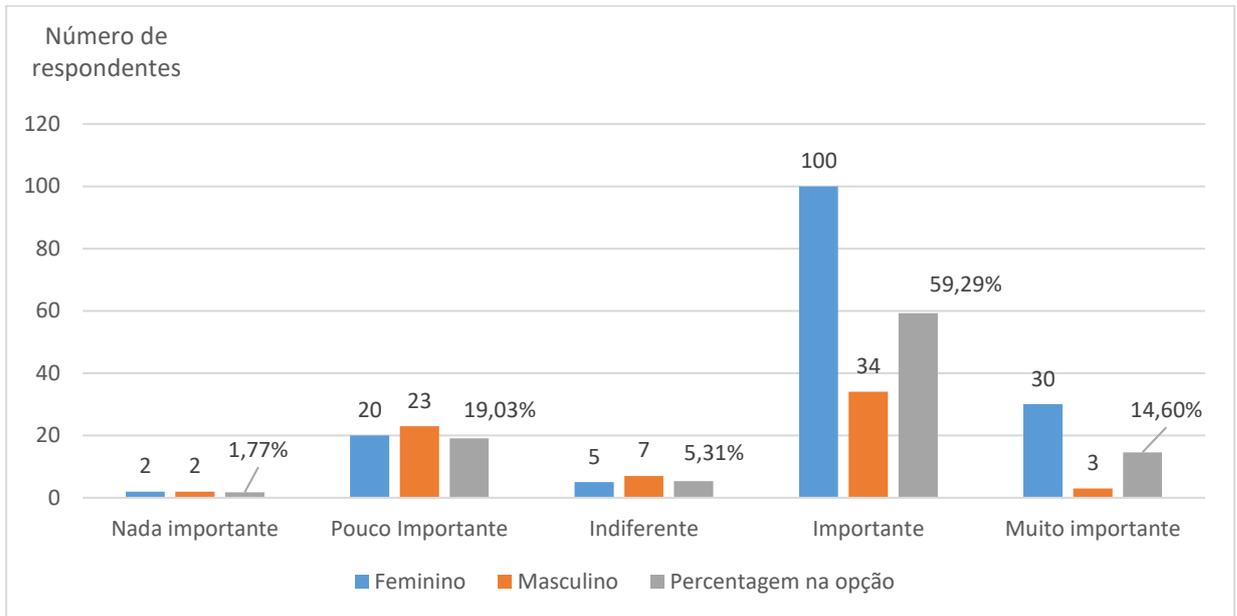


Gráfico 17 – Distribuição das respostas por género, opção e respetiva proporção na opção, em relação ao número total de respostas(n=226)

Questão 14- Gostaria de aprofundar os conhecimentos de prática clínica, sobre medicamentos/suplementos à base de plantas?

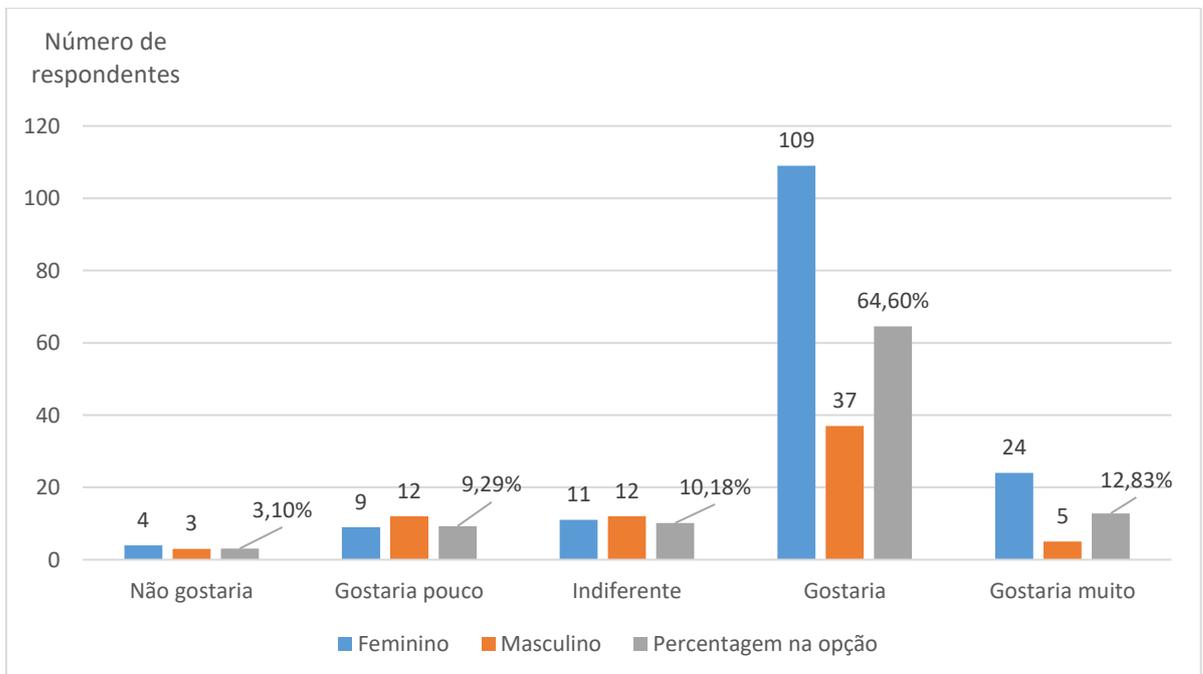


Gráfico 18 - Distribuição das respostas por género, opção, e proporção na opção em relação ao número total de respostas(n=226)

III.4 – Questão de formação

Questão 12- Alguma vez teve formação na área da terapia com plantas?

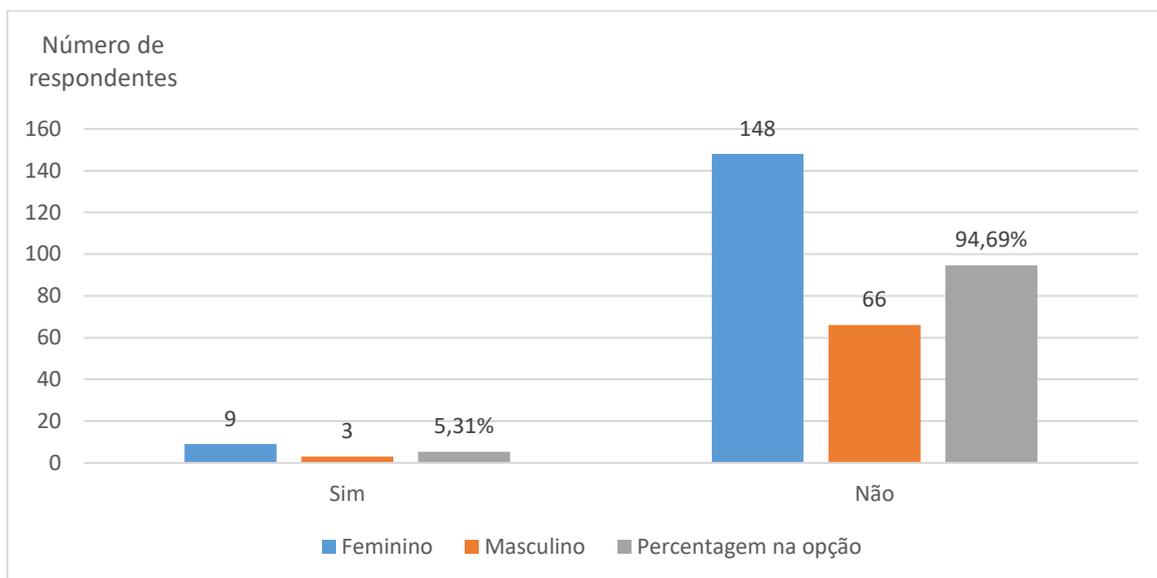


Gráfico 19 – Distribuição das respostas por género, opção e respetiva proporção na opção em relação ao número total de respostas(n=226)

III.5 Questão de atitude

Questão 15- Pergunta aos doentes se utilizam Plantas Medicinais com finalidade terapêutica?

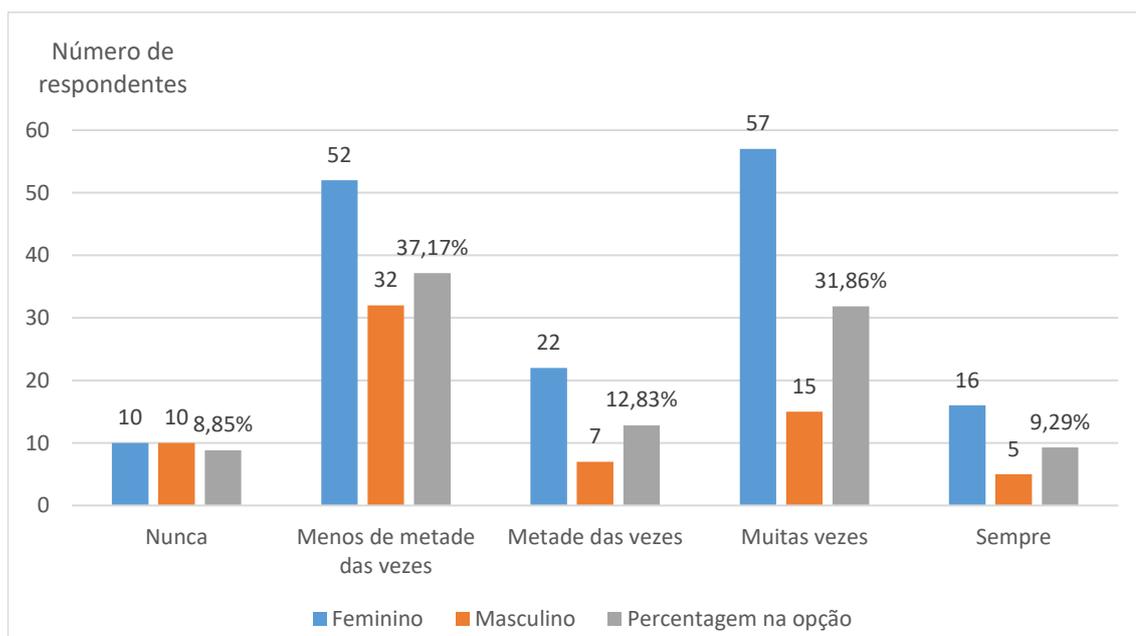


Gráfico 20 – Distribuição das respostas por género, opção e respetiva proporção no número total de respostas(n=226)

III.6 – Questão de opinião relativa ao questionário difundido

Questão 16- Considera este questionário importante?

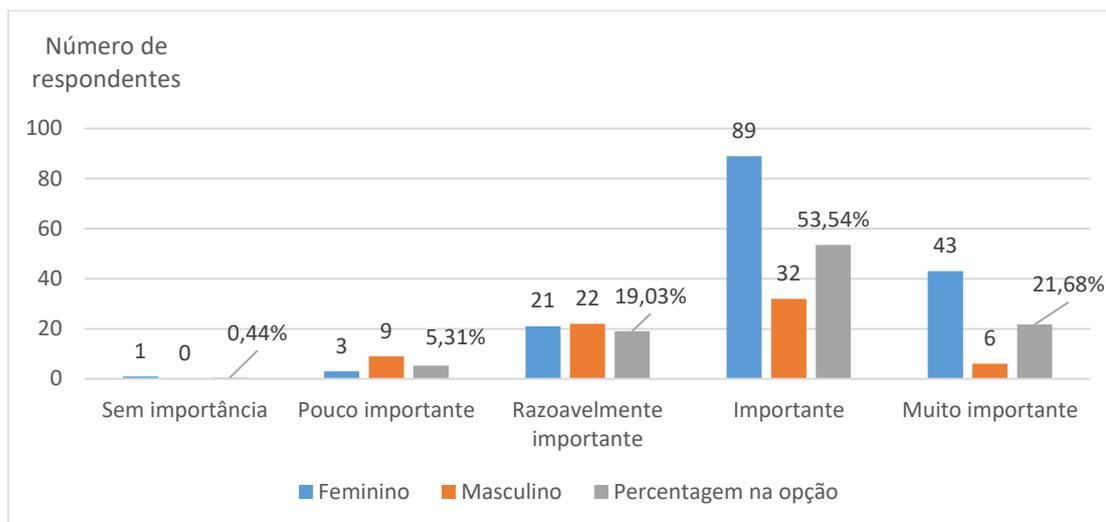


Gráfico 21 – Representação das respostas por gênero, opção e respectiva proporção no total de respostas

III.7 Análise de resultados

III.7.1 – Inquérito e questões de perfil

O inquérito foi disponibilizado a partir do dia 04 de Julho de 2022.

Questões 2 e 3: Género e Faixa etária (Gráficos 4,5 e 6)

À semelhança de outros trabalhos ^(9,125,126) também neste as respostas dadas pelo género feminino correspondem a mais do dobro do género masculino, 69,4% e 30,5%, respetivamente.

A faixa etária de maior representatividade é a mais nova (25-35 anos), com um peso de 43,8% no total de respostas do inquérito (n=226). A faixa com menor representatividade corresponde à dos 50-60 anos, que contribui com 4% para o número total de respostas. As restantes faixas etárias, 36-45 anos, 46-55 anos e acima de 60 anos, têm uma representatividade de 29,2%, 12,4% e 12,8%, respetivamente.

Relativamente ao género feminino, distribuído pelas faixas etárias, a maior proporção pertence também à faixa etária dos 25-35, que corresponde a 42,68% de todo o universo feminino, e contribui com 29,65% das respostas do universo feminino, relativamente ao total de respostas (n=226). A faixa que com menor

representatividade corresponde aos 56-60, representando uma proporção de 1,91% do género feminino, e uma proporção de respostas de 1,33%,

As faixas seguintes neste universo, são a de 36-45, e a de 46-55, com uma representatividade de 31,21% e 12,74%, respetivamente, e uma contribuição para o número total de respostas de 21,68% e 8,85%, respetivamente.

A última faixa etária feminina, a faixa acima dos 60, tem uma representatividade de 11,46%, com 7,96% de contribuição para o número total de respostas.

O género masculino, tem maior representatividade também na faixa etária 25-35, tendo esta uma proporção neste universo de 46,38%, contribuindo com 14,6% para o número total de respostas. A faixa etária de menor representatividade, corresponde também à faixa 56-60, com uma proporção de 1,45%, contribuindo com 0,44% para o número total de respostas.

A faixa etária dos 36-45, representa-se com 24,64% dos indivíduos do universo masculino, tendo uma contribuição para o número de total de respostas de 7,52%. Distintamente ao universo feminino, por ordem de representatividade, a faixa seguinte é a faixa acima do 60, que tem representatividade de 15,94%, e contribui com 4,87% para o número total de respostas.

À faixa dos 46-55, a última, cabe uma representatividade de 11,59%, e uma contribuição de 3,54% para o número total de respostas.

Questão 4: Exerce Medicina há quantos anos?

(Gráficos 7 e 8)

Os intervalos com maior representatividade são os correspondentes ao exercício da profissão entre os 3-10 anos, e entre 11-20 anos, sendo que para o género feminino o primeiro intervalo representa 41,40% do total, contribuindo com 28,76% do total de respostas. O intervalo dos 11-20 anos tem uma representatividade de 24,20%, contribuindo com 16,81% do número total de respostas.

O género masculino, para o primeiro intervalo, representa 40,58%, e contribui com 12,39% para o número total de respostas. O intervalo 11-20 anos representa 24,64%, e contribui 7,52% para o número total de respostas.

Questão 5: Em qual das ARS exerce Medicina?

(Gráficos 9 e 10)

Esta questão relaciona-se com a ARS na qual as funções são desempenhadas, sendo possível inclusive relacionar número de médicos em cada ARS e respetiva percentagem de respostas (V.Quadro 9), que permitem concluir uma baixa adesão ao inquérito, um fenómeno transversal a todas as ARS se levarmos em linha de conta o número de médicos existentes em cada uma.

A ARS Norte é a que tem maior número de indivíduos do género feminino, representando estes 23,45% do total, não estando contudo muito longe da ARS Lisboa e Vale do Tejo. A diferença é mínima (+ 0,44%), o que permite concluir pelo equilíbrio dos respondentes do género feminino, entre estas duas ARS, face ao total das ARS.

O género masculino tem a maior representatividade na ARS Lisboa e Vale do Tejo, sendo que a ARS Norte e a ARS do Alentejo têm menor representatividade do género masculino, com o valor de 0,88%. Das 5 ARS, 4 apresentam uma desproporção entre géneros, com preponderância para o género feminino. A ARS Norte tem mais 22,5%, a ARS Centro: + 9,74%, Lisboa e Vale do Tejo: +14,6%, e a ARS do Alentejo: + 2,21%. A ARS do Algarve constitui a exceção.

Quadro 9

Relação de respostas obtidas com número de médicos existente por ARS ⁽¹²²⁾

	Número de médicos	Nº de Respostas obtidas	Percentagem
Norte:	2207	80	3,62
Centro:	947	42	4,44
Lisboa e Vale do Tejo:	1577	71	4,50
Alentejo:	432	8	1,85
Algarve:	268	25	9,33
Total:	5431	226	
Percentagem de respostas:	4,16		

Questão 6: Em que espaço exerce Medicina?

(Gráficos 11 e 12)

Nesta questão foi possível assinalar mais do que uma opção, sendo que os médicos poderiam optar por assinalar como espaço físico de exercício, uma USF (Unidade de Saúde Familiar), um Centro Hospitalar (CH), uma Unidade de Cuidados

de Saúde Personalizados (UCSP), Unidade de Cuidados de Saúde na Comunidade (UCSC), ou Consultório (C).

Nesta questão não existem grandes discrepâncias entre géneros, havendo, contudo, em relação ao espaço físico de exercício, 66,8% dos indivíduos do género feminino exercem em USF, bem como 59,42% de indivíduos do género masculino (-7,38%).

Em UCSP, exerce uma percentagem de 21,66% e 21,74% para os géneros feminino e masculino, respetivamente.

Em CH exercem 12,10% e 15,94% dos indivíduos do género feminino e masculino, respetivamente.

No Consultório, apenas 3,18% e 5,80% dos indivíduos do género masculino e feminino, respetivamente, exercem. De notar que é apenas nesta opção que o género masculino tem maior representatividade.

O desempenho da função numa UCSC é residual.

Questão 7: Exerce Medicina no setor privado?

(Gráfico 12)

Nesta questão, a maioria das respostas (76,43% para género feminino, e 59,42% para o género masculino), demonstram dedicação exclusiva ao serviço público.

IV. Discussão dos resultados

Os dispositivos legais aprovados ao longo dos anos, sobre os produtos à base de plantas (PBP), e os organismos encarregues de estruturar, aprovar e fiscalizar o mercado e todos os aspetos inerentes aos PBP (quadros 1 e 2), definem aspetos essenciais que abrangem todo o comércio e consumo de PBP. Contudo o facto de os PBP estarem disponibilizados de forma livre e apenas dependente do livre arbítrio do consumidor, coloca vários desafios, particularmente à classe médica. Sendo a única classe que goza de completa autonomia na prescrição de fármacos, torna-se essencial que esta área seja também enquadrada no seu dia a dia. Os dados demonstram que, no que é relativo ao conhecimento sobre aspetos legais, especificamente se o respondente já tinha ouvido falar do reconhecimento legal dos medicamentos tradicionais à base de plantas, questão 8, a esmagadora maioria (66,67% para os indivíduos do género masculino, e 63,06% para o género feminino), não está alerta para este aspeto em concreto. Contudo uma elevada percentagem refere ter plena noção da influência que os PBP podem ter na ação esperada dos fármacos, e manifesta franco interesse na aquisição de conhecimentos na área.

De acordo com as respostas dos inquiridos, em termos de faixa etária, a representatividade maior é a faixa dos 25-35 anos. As ARS de maior contributo, foram a ARS Norte e a ARS Lisboa e Vale do Tejo, com 34,51% e 32,30% respetivamente.

Os dados recolhidos apontam também para outros aspetos de igual importância no que se refere à perceção do tema, nomeadamente o facto de 73,8% (gráfico 17) do universo médico dar muita relevância à hipótese de a formação médica incluir formação sobre a temática sobre PBP.

Por outro lado, o questionário demonstra que, há outro aspeto a melhorar, e que vem também em linha de conta com trabalhos anteriores ^(64,90,108,109,125,127,132,133). Este aspeto é relativo ao facto de ser aconselhável que o médico tenha maior sensibilidade para a temática das interações, e questionar os doentes sobre a utilização de PBP com finalidade terapêutica. No questionário difundido e que serviu de base à presente dissertação, à questão “pergunta aos doentes se utiliza PBP com finalidade terapêutica?”, apenas 9,29% (gráfico 20), sonda sempre os doentes sobre este aspeto.

O que poderá indiciar uma falta de sensibilidade dos respondentes para a importância de colocar ao doente este tipo de questões.

Cerca de 75% dos inquiridos considera importante ou/ muito importante o questionário difundido, o que, tendo em conta a linha de concordância manifestada noutras questões, permite concluir que o universo médico atribui bastante relevância ao tema.

IV.1 Resultados em relação com os objetivos

Objetivo I- Conhecer a perceção, por parte da classe médica, de aspetos introdutórios relativos aos produtos à base de plantas

Questões de perceção:

Questão 8- Já ouviu falar do reconhecimento legal dos medicamentos à base de plantas (Diretiva CE/24/2004)?

Questão 9- Tem conhecimento de algum observatório ou site (por ex. Herb-Drug Interactions, NCCIH), que aborde a temática relativa às interações entre medicamentos/suplementos à base de plantas com fármacos de prescrição?

À semelhança de outros trabalhos ^(81,87,126,127,128), também este demonstra a pouca familiaridade com alguns aspetos relativos aos Produtos à base de plantas, nomeadamente o aspeto legal, questão 8 (64,1% afirma não ter conhecimento do reconhecimento legal dos medicamentos à base de plantas).

Para além deste aspeto mais de 70% refere desconhecer a existência de ferramentas como um observatório sobre interações entre plantas e fármacos.

A questão de conhecimentos sobre este tema, continua a ser um aspeto vigente e atual, em vários países. São apontados dois fatores preponderantes para esta posição generalizada:

- Falta de regulação ⁽⁸⁴⁾
- Falta de evidência científica sobre os efeitos das plantas ^(84,132)

Noutros trabalhos este aspeto sobre o pobre conhecimento ou sensibilidade relativamente à temática dos produtos à base de plantas, é marcado como algo

omnipresente não apenas na classe médica ^(84,87,13,136), mas também nos estudantes de Medicina ⁽¹³⁴⁾, e noutros profissionais de saúde ⁽¹³⁷⁾.

Nos estudantes de Medicina que tiveram contacto com matéria letiva relativamente à temática, com grande interesse demonstrado^(134,135), verificou-se que à medida que avançam no curso de Medicina, perdem o interesse sobre a temática relativa às plantas ⁽¹³⁴⁾.

Objetivo 2- Conhecer a perceção da classe médica relativamente à influência das plantas nos efeitos dos fármacos- Interações

Questão de opinião (10)

Questão 10- Na sua opinião considera que os medicamentos/suplementos à base de plantas influenciam o efeito terapêutico dos fármacos sujeitos a prescrição médica?

Alguns trabalhos ^(38,78,125,129,138), apontam uma falta de conhecimento generalizada, por parte da classe médica, no que é relativo à temática em abordagem e que dá o tema ao presente trabalho.

Apenas 15% dos médicos identificam corretamente interações conhecidas entre planta e fármaco ⁽¹³³⁾.

A maioria dos respondentes (77,8%), tem a perceção de que os medicamentos/suplementos à base de plantas não só influenciam os fármacos, como esta influência se traduz nos efeitos expectáveis destes.

Objetivo 3- Saber que importância a classe médica atribui à temática sobre as interações entre produtos à base de plantas e fármacos

Questões de opinião e necessidades percebidas (11,13,14)

Questão de atitude (15)

Questão 11- Imaginando-se num congresso sobre plantas medicinais na clínica, aceitaria um convite para participar sobre a temática das interações entre medicamentos/suplementos à base de plantas, com os fármacos de prescrição médica?

Entre os médicos que respondem positivamente a esta questão (76,9% do total), e os que negariam ou raramente considerariam esta hipótese (23%), existe uma clara tendência que mostra um interesse acrescido por esta temática. Talvez seja sinónimo da inversão da tendência explicada em trabalhos anteriores ^(125,129), segundo a qual a classe médica, na generalidade, demonstrava pouco ou nenhum interesse nesta temática, e que apenas 15% assistiriam a uma iniciativa na qual se debatesse a temática dos PBP ⁽¹³³⁾.

Questão 13- Considera importante a formação médica incluir terapia com medicamentos/suplementos à base de plantas?

Cerca de 73% dos respondentes, entre a opção de “importante” e “muito importante”, consideram que a formação médica deve incluir esta área, contra os 26,1% para os quais esta questão foi respondida com as opções “Nada importante”, “Pouco importante” e “indiferente”. Os 73% revelam uma percentagem que não apenas está em linha com trabalhos anteriores recentes ⁽¹²⁵⁾, mas que significa um razoável acréscimo desta opção.

A subida desta tendência é uniforme. Outros trabalhos evidenciam esta posição relativamente à classe médica, e estudantes de Medicina ^(84,132,134.).

Questão 14- Gostaria de aprofundar os conhecimentos de prática clínica, sobre os medicamentos/suplementos à base de plantas?

Na sequência da questão anterior, a tendência mantém-se. Relativamente a percentagem registada em trabalho anterior ⁽¹²⁵⁾, este demonstra um acréscimo de interesse na aquisição de conhecimentos sobre a área das interações farmacológicas. Do universo respondente, 77,4% consideram que, entre as opções “gostaria” e “gostaria muito”, que gostariam de aprofundar conhecimentos sobre os medicamentos/suplementos à base de plantas. Esta percentagem surpreendeu pela magnitude, e está em concordância com a questão anterior, bem como a tendência registada noutro trabalho ⁽¹³³⁾, segundo a qual a maioria dos respondentes concorda com educação contínua sobre esta temática para que as consultas fossem mais eficazes.

Questão 15- Pergunta aos doentes se utilizam Plantas Medicinais com finalidade terapêutica?

Em vários trabalhos (22,129,130,131), existe a percepção de que o médico não coloca sequer esta questão. Isto pode ficar a dever-se ao facto de o doente, simplesmente omitir (64,65,85,88,38,86,89,100,125) do seu médico o consumo de produtos à base de plantas, e/ou o médico não questionar sequer este consumo. (130)

Na sequência desta percepção há trabalhos que defendem que o médico deveria aumentar a sua sensibilidade para estas questões (39,64,80,81,83, 84,114,138,140,147), melhorar a comunicação (133), questionar o doente sobre os seus consumos de Produtos à base de plantas (16,22,108,114,129,131,139).

No presente trabalho, regista-se um acréscimo da preocupação em colmatar esta questão. De acordo com os respondentes ao questionário, para as opções de “metade das vezes”, “Muitas vezes” e “sempre”, a maioria (53,9%), diz colocar esta questão aos doentes. As opções “muitas vezes” e “sempre”, em relação a outro trabalho (125), demonstram ter tido um importante acréscimo das respostas, sendo 31,8% e 9,2%, respetivamente.

A percentagem de 53,9%, relativamente a esta questão, está também em linha de conta com outros trabalhos. (125,132)

Por outro lado, vários trabalhos focam o aspeto de que a comunicação relativamente à questão de consumos de PBP, a maioria das vezes não é assegurada. (84,86,137)

IV.2 Generalidades e correlações

Quase todos (94,6%) os médicos responderam nunca ter tido formação na área de terapia com plantas. Apenas 5% referem ter tido este tipo de formação, e a grande maioria (88%) tem opinião de que os PBP podem influenciar ou influenciam bastante os efeitos expectáveis dos fármacos.

As respostas para a questão 10 (Na sua opinião considera que os medicamentos/suplementos à base de plantas influenciam o efeito terapêutico dos fármacos sujeitos a prescrição médica?), e a questão 12 (Alguma vez teve formação na área da terapia com plantas?), demonstram uma correlação negativa ($r(423) = -1, p = ,951674$), o que demonstra não existir relação entre o facto de a maioria dos respondentes ter respondido afirmativamente, à questão 10, nas opções de resposta “influenciam ou influenciam bastante”, e o facto de a maioria dos respondentes (94,6%), na questão 12, ter respondido nunca ter tido formação.

As questões 8 (Já ouviu falar do reconhecimento legal dos medicamentos tradicionais à base de plantas), à qual 64,1% respondeu “Não”, e 13 (Considera importante a formação médica incluir terapia com medicamentos/suplementos à base de plantas?), à qual 79,8% respondeu afirmativamente (entre as opções “importante” e “muito importante”), têm também uma correlação negativa ($r(331) = -1, p = ,995996$). O que sugere mais motivos que justifiquem o interesse médico e a concordância dada à questão 13.

As questões 15 (Pergunta aos doentes se utilizam Plantas Medicinais com finalidade terapêutica?), e 6 (Em que espaço exerce Medicina?), tem forte correlação ($r(460) = 0,5572, p = ,930815$). Dados que sugerem o espaço físico no qual o médico exerce consulta, não influencia questionar o doente sobre hábitos relativos ao consumo de PBP. Contudo é notório que dos respondentes que referem exercer em consultório apenas 11% (n=1), questiona os doentes sobre se utilizam plantas medicinais com finalidade terapêutica. Entre os respondentes que exercem em Centro Hospitalar e Unidade de Saúde familiar, existe uma diferença mínima no que é relativo aos profissionais que colocam esta questão ao utente (30%, n=9 e 31,5%, n=46, respetivamente). É nas UCSP (Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados), que existe maior percentagem (36,7%, n= 18), de respondentes que procura sondar os utentes sobre o consumo de plantas medicinais com finalidade terapêutica. A forte correlação existente entre estas duas questões (15 e 6), sugere que, ainda com variantes, a sondagem ao utente sobre este aspeto em concreto é uma realidade omnipresente.

Cálculos obtidos através do suplemento de análise de dados estatísticos do Microsoft Excel 2016.

IV. 3. Limitações do Estudo

Como principal limitação do estudo há também a destacar a pouca adesão da classe “target”(apenas 4,16%), o que limita também a amostra para efeitos de tratamento e conclusões mais representativas. O facto de não haver bibliografia em quantidade que incida diretamente sobre a posição da classe médica, no que diz respeito à temática abordada na presente dissertação, limita adicionalmente a análise crítica dos resultados e as conclusões a retirar.

V. Conclusão

O acréscimo do consumo de PBP , isentos de qualquer prescrição, e que sejam consumidos sem obrigatoriedade de vigilância médica, com fármacos sujeitos a prescrição médica direcionados a certos aparelhos e sistemas, por outro, poderá facilmente constituir um enorme problema de saúde pública, para ao Sistema Nacional de Saúde (SNS). Não apenas por efeitos prováveis dos próprios PBP não enquadrados como medicamentos e não sujeitos a informação ao consumidor sobre possíveis interações, em termos de farmacodinâmica, mas também, e acima de tudo, devido aos aspetos farmacocinéticos envolvidos nas interações (em grau, e qualidade), destes com os fármacos referidos.

O médico, como profissional autónomo na prescrição, será o vetor essencial a ser explorado no futuro com vista à sensibilização, à formação e à informação sobre esta temática.

O inquérito realizado evidenciou que a classe médica parece demonstrar uma boa abertura aos temas relacionados com as plantas medicinais (64,6%), mas também uma preocupação com o aspeto das interações (77,8%).

Não obstante a esmagadora maioria (94,6%) ter respondido nunca ter tido formação sobre terapia com plantas, há a noção generalizada de que os PBP de autoconsumo podem de facto influenciar o papel dos fármacos e também os próprios medicamentos à base de plantas prescritos com receita médica. Contudo a complexidade legal relativa aos PBP, bem como suportes digitais que abordem o tema, continuam a ser realidades à parte do universo médico.

Para além destes aspetos, importa também frisar o custo social e financeiro que se materializará com a massificação crescente do consumo concomitante de fármacos, e PBP de todas as categorias, sejam alguns deles também fármacos, ou não. O médico é de facto o profissional autónomo na prescrição. Vários PBP são prescritos e/ou aconselhados por um leque de profissionais das Terapêuticas Não Convencionais, pelo que constituem também um alvo de aprendizagem e formação futuras.

Finalmente, cabe aqui alertar para a importância de prestar atenção ao modelo de medicina integrativa preconizado pela Organização Mundial de Saúde. Começando por recordar que tem como base os termos “medicina complementar” ou “medicina alternativa” referentes a um amplo conjunto de práticas de saúde que não fazem parte da tradição ou da medicina convencional de cada país e não estão totalmente integradas no sistema de saúde dominante. A medicina integrativa ou medicina integrada é a prática da medicina de forma a incorporar seletivamente elementos da medicina complementar e alternativa em planos de tratamento abrangentes, juntamente com os sólidos métodos estabelecidos de diagnóstico e tratamento.

VI. Bibliografia

- [1] CUNHA, António Proença et al. - Plantas na terapêutica, Farmacologia e ensaios clínicos. 1ª Ed. Edições Fundação Calouste Gulbenkian 2007. ISBN: 978-972-31-1224-5
- [2] Diário da República: nº 167/2006, Série I de 2006-08-30, páginas 6297-6383, acessado a 12 de Abril de 2022, disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387>
- [3] Jornal Oficial das Comunidades Europeias: L 3118/67, de 28-11-2001, diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, que estabelece um código comunitário relativo a medicamentos para uso humano. Acessado a 12 de Abril de 2022, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083>
- [4] Jornal Oficial da União Europeia: L 136/85, de 30-04-2004, diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, que altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a diretiva 2001/83/CE. Acessado a 12 de Abril de 2022, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0024&from=LV>
- [5] Jornal Oficial da União Europeia: L 136, 30-04-2004, diretiva 726/2004 do Parlamento Europeu e Conselho, que estabelece os procedimentos para autorização e fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário, e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos. Acessado a 12 de Abril de 2022, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32004R0726>
- [6] Jornal Oficial das Comunidades Europeias: L 214/1, de 24-08-1993, estabelece o regulamento 2309/93 de Conselho. Acessado a 12 de Abril de 2022, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A31993R2309>
- [7] Diário da República: nº 147/2003, Série I-A de 2003-06-28, páginas 3724-3728, transposição para a ordem jurídica nacional a diretiva 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e Conselho, de 10 de Junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos alimentares. Acessado a 12 de Abril de 2022, disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/1362003-693251>
- [8] Jornal Oficial das Comunidades Europeias: L183/51, de 12-07-2002, Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e Conselho, de 10 de Junho de 2002, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos suplementos alimentares. Acessado a 12 de Abril de 2022, disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&from=DA>
- [9] ESTEVES, Sofia Céu Lopes (2015) - Consumo de produtos à base de plantas e de plantas medicinais avaliado em espaços comerciais do distrito de Bragança. Bragança: Instituto Politécnico de Bragança. 57p. Dissertação de Mestrado. Disponível em <http://hdl.handle.net/10198/11785>
- [10] RIBEIRO, M.C.G.(2019)- Comercialização de suplementos alimentares à base de plantas: análise da informação dos produtos para o excesso de peso/obesidade e infeções urinárias. Porto. Instituto Politécnico do Porto. 132p. Dissertação de Mestrado.
- [11] CABAÇA, A.F.C.(2014)- Mercado dos suplementos nutricionais à base de plantas em Portugal. Lisboa. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Dissertação de Mestrado.
- [12] GURLEY, J. Bill et al - Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb–drug interactions in humans: Effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John’s wort, and Echinacea. In: Molecular Nutrition and food research, 2008, 52, 755-763, Wiley Online Library. Acessado a 02 de Junho 2022. Disponível na Internet: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.200600300>
- [13] GURLEY, J. Bill et al - Gauging the clinical significance of P-glycoprotein mediated herb–drug interactions: Comparative effects of St. John’s wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. In: Molecular Nutrition and food research, 2008, 52, 772-779, Wiley Online Library. Acessado a 02 de Junho 2022. Disponível na Internet: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.200700081>
- [14] AWORTWE C, Bruckmueller H, Cascorbi I. (2019) Interaction of herbal products with prescribed medications: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res. Mar;141:397-408. doi:

10.1016/j.phrs.2019.01.028. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30660822.

[15] SHARMA AK, Kapoor VK, Kaur G. (2020) Herb-drug interactions: a mechanistic approach. *Drug Chem Toxicol.* 2022 Mar;45(2):594-603. Doi: 10.1080/01480545.2020.1738454. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32160796.

[16] CLAIRET, Anne-Laure et al – Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: Prospective study and literature review. In: *Medical Oncology* 36,45(2019). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-019-1267-z>. Acedido a 22 de Maio de 2022. Disponível na Internet: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-019-1267-z#citeas>

[17] Estatística do mundo em tempo real: Consulta da população por país. Acedido em 22 de Maio de 2022, disponível em <https://www.worldometers.info/world-population/population-by-country/>

[18] SMITH, Taylor et al - Herbal Supplement Sales in US Increase by Record-Breaking 17.3%. In: <https://www.herbalgram.org>. Acedido a 22 de Maio de 2022. Disponível na Internet: <https://www.herbalgram.org/news/press-releases/2021/record-breaking-us-herbal-supplement-sales-increase-in-2020/>

[19] LOPES M, Coimbra MA, Costa MDC, Ramos F. (2021) Food supplement vitamins, minerals, amino-acids, fatty acids, phenolic and alkaloid-based substances: An overview of their interaction with drugs. *Crit Rev Food Sci Nutr.*63(19):4106-4140. Doi: 10.1080/10408398.2021.1997909. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34792411.

[20] FASINU, P. S., & Rapp, G. K. (2019). Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs—A Focus on Clinically Significant Findings. *Frontiers in Oncology*, 9(December), 1–10.

[21] GE, B., Zhang, Z., & Zuo, Z. (2014). Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.

[22] ZHANG, X. L., Chen, M., Zhu, L. L., & Zhou, Q. (2017). Therapeutic Risk and Benefits of Concomitantly Using Herbal Medicines and Conventional Medicines: From the Perspectives of Evidence Based on Randomized Controlled Trials and Clinical Risk Management. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.

[23] BUNTZ, Bryan- The best-selling pharmaceuticals of 2022: 50 of 2021's best-selling pharmaceuticals.2022. Acedido a 28 de Abril de 2022, disponível em: <https://www.drugdiscoverytrends.com/50-of-2021s-best-selling-pharmaceuticals/>

[24] Centers for Disease Control and Prevention: Heart Disease Facts. Acedido a 29 de Abril de 2022, disponível em: <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>

[25] American Lung Association: Our Impact. Março 2022. Acedido a 29 de Abril de 2022, disponível em: <https://www.lung.org/about-us/our-impact>

[26] American College of Rheumatology. Acedido a 29 de Abril de 2022, disponível em:<https://www.rheumatology.org/Learning-Center/Statistics>

[27] Pharmaceutical Technology: Top drivers behind cardiovascular market by 2024. Acedido a 30 de Abril de 2022, Disponível em:<https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/cardiovascular-market-top-drivers/>

[28] Respiratory Diseases Drugs Global Market Report 2022: The Business Research Company. Acedido a 30 de Abril de 2022, disponível em: https://www.reportlinker.com/p06241980/Respiratory-Diseases-Drugs-Global-Market-report.html?utm_source=GNW

[29] Reumathoid Arthritis Drugs Market Size Report 2022-2030: Precedence Research,Code 1755. Acedido em 30 de Abril de 2022, disponível em <https://www.precedenceresearch.com/rheumatoid-arthritis-drugs-market>

[30] MATHEUS, M., & Moreira, B. (2013). Diterpenos Com Atividade Antitumoral Frente Células Leucêmicas : Uma Revisão.Trabalho de conclusão de curso, departamento de ciências farmacêuticas da Univesidade Federal de Paraíba, Centro de Ciências da Saúde

- [31] FILHO, V. C., & Yunes, R. A. (1998). Estrategies for obtaining pharmacologically active compounds from medicinal plants. Concepts about structural modification for improve the activity. *Quimica Nova*, 21(1), 99–105
- [32] SALMERÓN-MANZANO, E., Garrido-Cardenas, J. A., & Manzano-Agugliaro, F. (2020). Worldwide research trends on medicinal plants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph17103376>
- [33] Nasim, N., Sandeep, I. S., & Mohanty, S. (2022). Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects. *Nucleus (India)*, 65(3), 399–411. <https://doi.org/10.1007/s13237-022-00405-3>
- [34] Salam, U., Ullah, S., Tang, Z. H., Elateeq, A. A., Khan, Y., Khan, J., Khan, A., & Ali, S. (2023). Plant Metabolomics An Overview of the Role of Primary and Secondary Metabolites against Different Environmental Stress Factors. *Life*, 13(3), 1–25. <https://doi.org/10.3390/life13030706>
- [35] Teoh, E. S. (2016). Medicinal orchids of Asia. *Medicinal Orchids of Asia*, 1–752. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-24274-3>
- [36] CUNHA, António Proença; SILVA, Alda Pereira; ROQUE, Odete Rodrigues- Plantas e produtos vegetais em Fitoterapia. 1ª Ed. Edições. Fundação Calouste Gulbenkian 2003. ISBN: 972-31-1010-5
- [37] ZHAO, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L., & Qin, S. (2021). Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 1–16.
- [38] HUSAIN, I. et al. (2022). Screening for medicinal plants for possible herb-drug interactions through modulating nuclear receptors, drug-metabolizing enzymes and transporters. *J Ethnopharmacol*. 2023 Jan 30;301:115822.
- [39] PAUL, P., Das, L., BM, T., Kurian, B. P., Ghosh, S., J C, D., Roy, A. D., & Dey, S. (2021). Interactions- Readdressing the issue. *Journal of Current Medical Research and Opinion*, 4(04).
- [40] DEODHAR, M., et al. (2020). Mechanisms of cyp450 inhibition: Understanding drug-drug interactions due to mechanism-based inhibition in clinical practice. *Pharmaceutics*, 12(9), 1–18. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090846>
- [41] OMURA T. (1999). Forty years of cytochrome P450. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 266(3), 690–698.
- [42] JOHNSON, E. F., Connick, J. P., Reed, J. R., Backes, W. L., Desai, M. C., Xu, L., Estrada, D. F., Laurence, J. S., & Scott, E. E. (2014). Correlating structure and function of drug-metabolizing enzymes: Progress and ongoing challenges. *Drug Metabolism and Disposition*, 42(1), 9–22.
- [43] GUENGERICH, F. P., Waterman, M. R., & Egli, M. (2016). Recent Structural Insights into Cytochrome P450 Function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(8), 625–640.
- [44] JOSÉ, A., Lemos, G., & Trindade, E. J. (2014). Interferências no Efeito Farmacológico Mediadas pelas Biotransformações dos Citocromos P450. *Revista Científica Do ITPAC*, 7(2).
- [45] ZANGER, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- [46] KAUR, G., Gupta, S. K., Singh, P., Ali, V., Kumar, V., & Verma, M. (2020). Drug-metabolizing enzymes: role in drug resistance in cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 22(10), 1667–1680.
- [47] TIMSIT, Y. E., & Negishi, M. (2007). CAR and PXR: The xenobiotic-sensing receptors. *Steroids*, 72(3), 231–246.
- [48] LIU, X., Roberts, M. S., & Pathophysiology, L. (2017). Cytochrome P450 4A Hepatic Metabolism in Liver Health and Disease Cytochrome P450 Function and Pharmacological Roles in Inflammation and Cancer.

- [49] WESSLER, J. D., Grip, L. T., Mendell, J., & Giugliano, R. P. (2013). The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(25), 2495–2502.
- [50] WANG, J. Q., *et al* (2021). ATP-binding cassette (ABC) transporters in cancer: A review of recent updates. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 14(3), 232–256.
- [51] YANG, X., Peng, Y., He, Y., Huang, X., Xu, A., Bi, X., & Xie, Y. (2021). P-glycoprotein mediated interactions between Chinese materia medica and pharmaceutical drugs. *Digital Chinese Medicine*, 4(4), 251–261.
- [52] HARBOURT, D. E., Fallon, J. K., Ito, S., Baba, T., Ritter, J. K., Glish, G. L., & Smith, P. C. (2012). Quantification of human uridine-diphosphate glucuronosyl transferase 1A isoforms in liver, intestine, and kidney using nanobore liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry*.
- [53] STIEGER, B., & Hagenbuch, B. (2014). Organic anion-transporting polypeptides. *Current Topics in Membranes*, 73, 205–232. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800223-0.00005-0>
- [54] Colas, C., Ung, P. M., & Schlessinger, A. (2017). SLC Transporters: Structure, Function, and Drug Discovery. 7(6), 1069–1081. <https://doi.org/10.1039/C6MD00005C.SLC>
- [55] CHOI, H.Y., A.M.Yu.(2014).P-Gy in Multidrug Resistance and pharmacokinetics, and strategies for drug development. HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176
- [56] FELTRIN, C., & Oliveira Simões, C. M. (2019). Reviewing the mechanisms of natural product-drug interactions involving efflux transporters and metabolic enzymes. *Chemico-Biological Interactions*, 314, 108825.
- [57] PERLAND, E., & Fredriksson, R. (2017). Classification Systems of Secondary Active Transporters. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(3), 305–315.
- [58] HEDIGER, M. A., Romero, M. F., Peng, J. Bin, Rolfs, A., Takanaga, H., & Bruford, E. A. (2004). The ABCs of solute carriers: Physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 447(5), 465–468.
- [59] ALI, Y., Shams, T., Wang, K., Cheng, Z., Li, Y., Shu, W., Bao, X., Zhu, L., Murray, M., & Zhou, F. (2020). The involvement of human organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug-herb/food interactions. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 15(1), 1–10.
- [60] GARRIGUES, A., Escargueil, A. E., & Orłowski, S. (2002). The multidrug transporter, P-glycoprotein, actively mediates cholesterol redistribution in the cell membrane. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(16), 10347–10352.
- [61] THANGAPANDIAN, S., Kapoor, K., & Tajkhorshid, E. (2020). Probing cholesterol binding and translocation in P-glycoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1862(1), 183090.
- [62] SHARMA, V., Madaan, R., Bala, R., Goyal, A., & Sindhu, rakesh K. (2021). Plant Archives pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of herbs with prescribed drugs: A review. *Plant Archives*, 21(supplement 1), 185–198.
- [63] ALLAIN, E. P., Rouleau, M., Lévesque, E., & Guillemette, C. (2020). Emerging roles for UDP-glucuronosyltransferases in drug resistance and cancer progression. *British Journal of Cancer*, 122(9), 1277–1287.
- [64] ASHER, G. N., Corbett, A. H., & Hawke, R. L. (2017). Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. *American Family Physician*, 96(2), 101–107.
- [65] ASHER, P. S., Bouic, P. J., & Rosenkranz, B. (2012). An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Frontiers in Pharmacology*, 3 APR(April), 1–19.
- [66] PASI, A. K. (2013). HERB-DRUG INTERACTION: AN OVERVIEW Anil Kumar Pasi College of Pharmacy, IPS Academy; Rajendranagar, Indore, Madhya Pradesh,. 4(10), 3770–3774.
- [67] SHANG, A., Cao, S. Y., Xu, X. Y., Gan, R. Y., Tang, G. Y., Corke, H., Mavumengwana, V., & Li, H. Bin. (2019). Bioactive compounds and biological functions of garlic (*allium sativum* L.). *Foods*, 8(7), 1–31.

- [68] SHARIFI-Rad, J., Rayess, Y. El, Rizk, A. A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., Sestito, S., Rapposelli, S., Neffe-Skocińska, K., Zielińska, D., Salehi, B., Setzer, W. N., Dosoky, N. S., Taheri, Y., El Beyrouthy, M., Martorell, M., Ostrander, E. A., Suleria, H. A. R., Cho, W. C., ...
- [69] CHACKO, S. M., Thambi, P. T., Kuttan, R., & Nishigaki, I. (2010). Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chinese Medicine*, 5, 1–9.
- [70] BRUNI, R., Brighenti, V., Caesar, L. K., Bertelli, D., Cech, N. B., & Pellati, F. (2018). Analytical methods for the study of bioactive compounds from medicinally used Echinacea species. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 160, 443–477.
- [71] MAO, Q. O., Xu, X. Y., Cao, S. Y., Gan, R. Y., Corke, H., Beta, T., & Li, H. Bin. (2019). Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiber officinale roscoe*). *Foods*, 8(6), 1–21.
- [72] NOOR-E-Tabassum, Das, R., Lami, M. S., Chakraborty, A. J., Mitra, S., Tallei, T. E., Idroes, R., Mohamed, A. A. R., Hossain, M. J., Dhama, K., Mostafa-Hedeab, G., & Emran, T. Bin. (2022). *Ginkgo biloba: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022.
- [73] LU, Ming-Jian, Yao, Q., Chen, C. (2009). Ginseng Compounds: An Update on Their Molecular Mechanisms and Medical Applications. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009 July ; 7(3): 293–302
- [74] BUTTERWECK, V., & Schmidt, M. (2007). St. John's wort: Role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 157(13–14), 356–361.
- [75] KWON, Y. (2019). Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia. *Food Science and Biotechnology*, 28(6), 1599–1606.
- [76] SREDNICKA-Tober, D., Hallmann, E., Kopczyńska, K., Góralska-Walczak, R., Barański, M., Grycz, A., Seidler-Łożykowska, K., Rembiałkowska, E., & Kazimierczak, R. (2022). Profile of Selected Secondary Metabolites and Antioxidant Activity of Valerian and Lovage Grown in Organic and Low-Input Conventional System. *Metabolites*, 12(9).
- [77] ORELLANA-Paucar, A., Vintimilla-Rojas, D. Interactions of clinical relevance associated with concurrent administration of prescription drug and food or medicinal plants: a systematic review protocol. *Syst Rev* 9, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1259-2>
- [78] MISTRY, S.; Singh, S.K.; Patel, A., Swaroop P. (2021). Medicinal Plant Poisoning and herb-drug interaction: A review. *Journal of advanced scientific research*, 2021;12(1):28-35
- [79] IZZO, A. A. (2005). Herb-drug interactions: An overview of the clinical evidence. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 19(1), 1–16.
- [80] IZZO, A. A. (2012). Interactions between herbs and conventional drugs: Overview of the clinical data. *Medical Principles and Practice*, 21(5), 404–428
- [81] IZZO, A. A., Hoon-Kim, S., Radhakrishnan, R., & Williamson, E. M. (2016). A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies. In *Phytotherapy Research* (Vol. 30, Issue 5, pp. 691–700). John Wiley and Sons Ltd.
- [82] CHOI, Y. H., & Chin, Y. W. (2021). Multifaceted factors causing conflicting outcomes in herb-drug interactions. In *Pharmaceutics* (Vol. 13, Issue 1).
- [83] AMADI, C. N., & Mgbahurike, A. A. (2017). Selected Food / Herb – Drug Interactions : Mechanisms and Clinical Relevance. 11, 1–11.
- [84] BABOS, M. B., Heinan, M., Redmond, L., Moiz, F., Souza-Peres, J. V., Samuels, V., Masimukku, T., Hamilton, D., Khalid, M., & Herscu, P. (2021). Herb–Drug Interactions: Worlds Intersect with the Patient at the Center Medicines, 8(8).

[85] MUKADAM, et al.(2021). Herbal Drug Interactions. International of Recent Advances in Multidisciplinary Topics, vol 2, issue 10, October.

[86] BORSE, S. P., Singh, D. P., & Nivsarkar, M. (2019). Understanding the relevance of herb–drug interaction studies with special focus on interplays: a prerequisite for integrative medicine. Porto Biomedical Journal, 4(2), e15.

[87] SURANA, A. R., Agrawal, S. P., Kumbhare, M. R., & Gaikwad, S. B. (2021). Current perspectives in herbal and conventional drug interactions based on clinical manifestations. Future Journal of Pharmaceutical Sciences, 7(1).

[88] BORDES, C., Leguelinel-Blache, G., Lavigne, J. P., Mauboussin, J. M., Laureillard, D., Faure, H., ... Loubet, P. (2020, September 1). Interactions between antiretroviral therapy and complementary and alternative medicine: a narrative review. Clinical Microbiology and Infection. Elsevier B.V.

[89] DI MINNO, A., Frigerio, B., Spadarella, G., Ravani, A., Sansaro, D., Amato, M., ... Baldassarre, D. (2017). Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Reviews, 31(4), 193–203.

[90] Agbabiaka, T. B., Wider, B., Watson, L. K., & Goodman, C. (2017). Concurrent Use of Prescription Drugs and Herbal Medicinal Products in Older Adults: A Systematic Review. In *Drugs and Aging* (Vol. 34, Issue 12, pp. 891–905). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40266-010501-7>

[91] OIPM-Observatório de interações planta-medicamento, em: <http://www.oipm.uc.pt/home/>. Acedido em: 23,28,30 de Maio de 2022, 4 e 10 de Junho de 2022, 8 de Dezembro de 2022;

[92] Agência Europeia do Medicamento: Monografia da planta *Allium Sativum L.*, de 12 de Julho de 2016, EMA/HMPC/7685/2013.Acedido a 16 de Maio de 2022, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf

[93] Agência Europeia do Medicamento: Monografia da planta *Camellia Sinensis L.*, de 12 de Novembro de 2013, EMA/HMPC/283630/2012.Acedido a 16 de Maio de 2022, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-camellia-sinensis-l-kuntze-non-fermentatum-folium_en.pdf

[94] POCHE, S., Lechon, A. S., Lescrainier, C., De Vriese, C., Mathieu, V., Hamdani, J., & Souard, F. (2022). Herb-anticancer drug interactions in real life based on Vigibase, the WHO global database. Scientific Reports, 12(1), 1–13

[95] LORETZ, C., David, M. C., Alam, N., Mitchell, W., & Li, A. P. (2020). Application of cryopreserved human intestinal mucosa and cryopreserved human enterocytes in the evaluation of herb-drug interactions: Evaluation of CYP3A inhibitory potential of grapefruit juice and commercial formulations of twenty-nine herbal supplement. Drug Metabolism and Disposition, 48(10), 1084–1091.

[96] Agência Europeia do Medicamento: Monografia da planta *Curcuma longa L.*, de 25 de Setembro de 2018, EMA/HMPC/329755/2017.Acedido a 16 de Maio de 2022, disponível em:https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf

[97] SPANAKIS, M., Sfakianakis, S., Sakkalis, V., & Spanakis, E. (2019). PharmActa: Empowering Patients to Avoid Clinical Significant Drug–Herb Interactions. Medicines, 6(1), 26.

[98] Agência Europeia do Medicamento: Monografia da planta *Echinacea purpurea L.*, de 30 de Maio de 2017, EMA/HMPC/424583/2016.Acedido a 16 de Maio de 2022, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-onechinacea-purpurea-l-moench-radix-revision-1_en.pdf

[99] Agência Europeia do Medicamento: Monografia da planta *Zingiber officinale*, de 16 de Junho de 2014, EMA/HMPC/296580/2012. Acedido a 16 de Maio de 2022, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/ginger-summary-public_pt.pdf

[100] SHAIKH, A. S., Thomas, A. B., & Chitlange, S. S. (2020, May 1). Herb–drug interaction studies of herbs used in treatment of cardiovascular disorders—A narrative review of preclinical and clinical studies. *Phytotherapy Research*. John Wiley and Sons Ltd.

[101] THIKEKAR, A. K., Thomas, A. B., & Chitlange, S. S. (2021, September 1). Herb-drug interactions in diabetes mellitus: A review based on pre-clinical and clinical data. *Phytotherapy Research*. John Wiley and Sons Ltd.

[102] Agência Europeia do Medicamento: Monografia da planta *Ginkgo biloba* L. , de 19 de Novembro de 2015, EMA/HMPC/324406/2015. Acedido a 18 de Maio de 2022, disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/ginkgo-folium>

[103] Agência Europeia do Medicamento: Monografia da planta *Panax ginseng* , de 25 de Março de 2014, EMA/HMPC/321233/2012 Acedido a 18 de Maio de 2022, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-panax-ginseng-ca-meyer-radix_en.pdf

[104] ZUO, H. L., Huang, H. Y., Lin, Y. C. D., Cai, X. X., Kong, X. J., Luo, D. L., Zhou, Y. H., & Huang, H. Da. (2022). Enzyme Activity of Natural Products on Cytochrome P450. *Molecules*, 27(2).

[105] Agência Europeia do Medicamento: Monografia da planta *Hypericum perforatum* L. , de 03 de Março de 2021, EMA/HMPC/7695/2021. Acedido a 18 de Maio de 2022, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-opinion/second-draft-european-union-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-traditional-use-revision-1_en.pdf

[106] GUPTA, R. C., Chang, D., Nammi, S., Bensoussan, A., Bilinski, K., & Roufogalis, B. D. (2017). Interactions between antidiabetic drugs and herbs: An overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 9(1), 1–12.

[107] LEITE, P. M., Martins, M. A. P., & Castilho, R. O. (2016). Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 83, 14–21.

[108] AGBABIKA, T. B., Spencer, N. H., Khanom, S., & Goodman, C. (2018). Prevalence of drug-herb and drug-supplement interactions in older adults: A cross-sectional survey. *British Journal of General Practice*, 68(675), e711–e717.

[109] GUJJARLAMUDI, H. (2016). Polytherapy and drug interactions in elderly. *Journal of Mid-Life Health*, 7(3), 105–107.

[110] Agência Europeia do Medicamento: Monografia da planta *Serenoa repens* . , de 05 de Abril de 2016, EMA/HMPC/823974/2015. Acedido a 18 de Maio de 2022, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/saw-palmetto-fruit-summary-public_pt.pdf

[111] Agência Europeia do Medicamento: Monografia da planta *Valeriana officinalis* L. . , de 02 de Fevereiro de 2016, EMA/HMPC/150848/2015. Acedido a 18 de Maio de 2022, disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf

[112] PETERSEN, M. J., Bergien, S. O., & Staerk, D. (2021, July 1). A systematic review of possible interactions for herbal medicines and dietary supplements used concomitantly with disease-modifying or symptom-alleviating multiple sclerosis drugs. *Phytotherapy Research*. John Wiley and Sons Ltd.

[113] A., NILSEN, O. G., & Steinsbekk, A. (2013). The co-use of conventional drugs and herbs among patients in Norwegian general practice: A cross-sectional study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13.

[114] ZHANG, X.L., et al (2017). Therapeutic risk and benefits of concomitantly using herbal medicines and conventional medicines: From the perspectives of evidence based on randomized control trials and clinical risk management. *Evidence-based complementary complementary and alternative medicine*, 2017

[115] Choi, M. K., & Song, I. S. (2021). Pharmacokinetic drug–drug interactions and herb–drug interactions.

- [116] CHOLI, S., Oh, D. S., & Jerng, U. M. (2017). A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin. *PLoS ONE*, 12(8), 1–17.
- [117] HUANG, X., Zhang, R., Yang, T., Wei, Y., Yang, C., Zhou, J., Liu, Y., & Shi, S. (2021). Inhibition effect of epigallocatechin-3-gallate on the pharmacokinetics of calcineurin inhibitors, tacrolimus, and cyclosporine A, in rats. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 17(1), 121–134.
- [118] KOONRUNGSESOMBOON, N., Potikanond, S., & Hanprasertpong, N. (2021). Unusual pharmacokinetic herb-drug interactions between turmeric crude extract and digoxin in male volunteers. December.
- [119] AHAD, A., Raish, M., Bin Jordan, Y. A., Alam, M. A., Al-Mohizea, A. M., & Al-Jenoobi, F. I. (2020). Effect of *Hibiscus sabdariffa* and *Zingiber officinale* on the antihypertensive activity and pharmacokinetic of losartan in hypertensive rats. *Xenobiotica*, 50(7), 847–857.
- [120] DONG, B., Yuan, S., Hu, J., & Yan, Y. (2018). Effects of Ginkgo leaf tablets on the pharmacokinetics of losartan and its metabolite EXP3174 in rats and its mechanism. *Pharmaceutical Biology*, 56(1), 333–336.
- [121] BI-USF – Novo Portal da Saúde em Portugal: Acedido a 05 de Abril, 6,8,14 de Junho de 2022. Disponível em <https://www.usf-an.pt/usf-an/novo-portal-saude-em-portugal/>
- [122] Serviço Nacional de Saúde : Acedido a 15 de Junho de 2022. Disponível em <https://www.sns.gov.pt/>
- [123] Serviço Nacional de Saúde – Bilhete de Identidade dos Cuidados de Saúde Primários: Acedido entre 26 de Maio de 2022 e 11 de Junho de 2022. Disponível em: <https://bicsp.min-saude.pt/pt/biufs/1/Pages/default.aspx>.
- [124] Serviço Nacional de Saúde: Entidades de Saúde. Acedido a 20 de Maio de 2022, disponível em <https://www.sns.gov.pt/institucional/entidades-de-saude/>
- [125] OLIVEIRA, A.P.S.(2016). Utilização de produtos à base de plantas , em Medicina Geral e Familiar: Perceção e atitudes dos médicos da região da grande Lisboa. Universidade de Alcalá. Tese de Doutoramento. Alcalá, Espanha.
- [126] CHEIO, Mónica(2014). Utilização de PAM's e Medicamentos e/ou Produtos à base de Plantas pela População do Concelho de Bragança.Tese Mestrado. Porto: Instituto Politécnico do Porto, Escola Superior de Saúde
- [127] OLIVEIRA, A.S.S.C. (2019). Interações planta-medicamento: Literacia de doentes polimedicados e abordagem médica do tema. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra.27p. Trabalho final, Mestrado Integrado em Medicina
- [128] BHADRA, R., Ravakhah, K., Raktim, K.G.(2015). Herb-drug interaction: The importance of communicating with primary care physicians. *Australian Medical Journal* 2015;8(10):315-319
- [129] CAVACO, J.S.A.P.(2014). Interações entre produtos à base de plantas com medicamentos usados em cardiologia. Universidade do Algarve.77p. Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.
- [130] MENDES E.(2010) O uso de terapêuticas à base de plantas por doentes oncológicos. *Acta Med Port.* 23:901–8.
- [131] MONTEIRO, A.R.M.(2008).Produtos à base de plantas dispensados em ervanárias para o emagrecimento: efeitos terapêuticos, toxicologia e legislação. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.176p Dissertação de Mestrado em Medicina Legal.
- [132] CLEMENT, Y. N., Williams, A. F., Khan, K., Bernard, T., Bhola, S., Fortuné, M., Medupe, O., Nagee, K., & Seaforth, C. E. (2005). A gap between acceptance and knowledge of herbal remedies by physicians: The need for educational intervention. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 5. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-5-20>
- [133] TAN, C. S. S., & Lee, S. W. H. (2021). Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(2), 352–374. <https://doi.org/10.1111/bcp.14404>
- [134] JOYCE, P., Wardle, J., & Zaslowski, C. (2016). Medical student attitudes towards complementary and alternative medicine (CAM) in medical education: A critical review. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 13(4), 333–

345. <https://doi.org/10.1515/jcim-2014-0053>

[135] Singh, A., & Kamath, A. (2021). Attitude of medical students and doctors towards **complementary, alternative and integrative medicine**: A single-center, questionnaire-based study. *Journal of Pharmacopuncture*, 24(2), 84–90. <https://doi.org/10.3831/KPI.2021.24.2.84>

[136] ZHANG, X. L., Chen, M., Zhu, L. L., & Zhou, Q. (2017). Therapeutic Risk and Benefits of Concomitantly Using Herbal Medicines and Conventional Medicines: From the Perspectives of Evidence Based on Randomized Controlled Trials and Clinical Risk Management. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/9296404>

[137] BORDES, C., Leguelinel-Blache, G., Lavigne, J. P., Mauboussin, J. M., Laureillard, D., Faure, H., Rouanet, I., Sotto, A., & Loubet, P. (2020). Interactions between antiretroviral therapy and complementary and alternative medicine: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(9), 1161–1170. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.019>

[138] WANWIMOLRUK, S., & Prachayasittikul, V. (2014). Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (part 1). *EXCLIJournal*, 13, 347–391

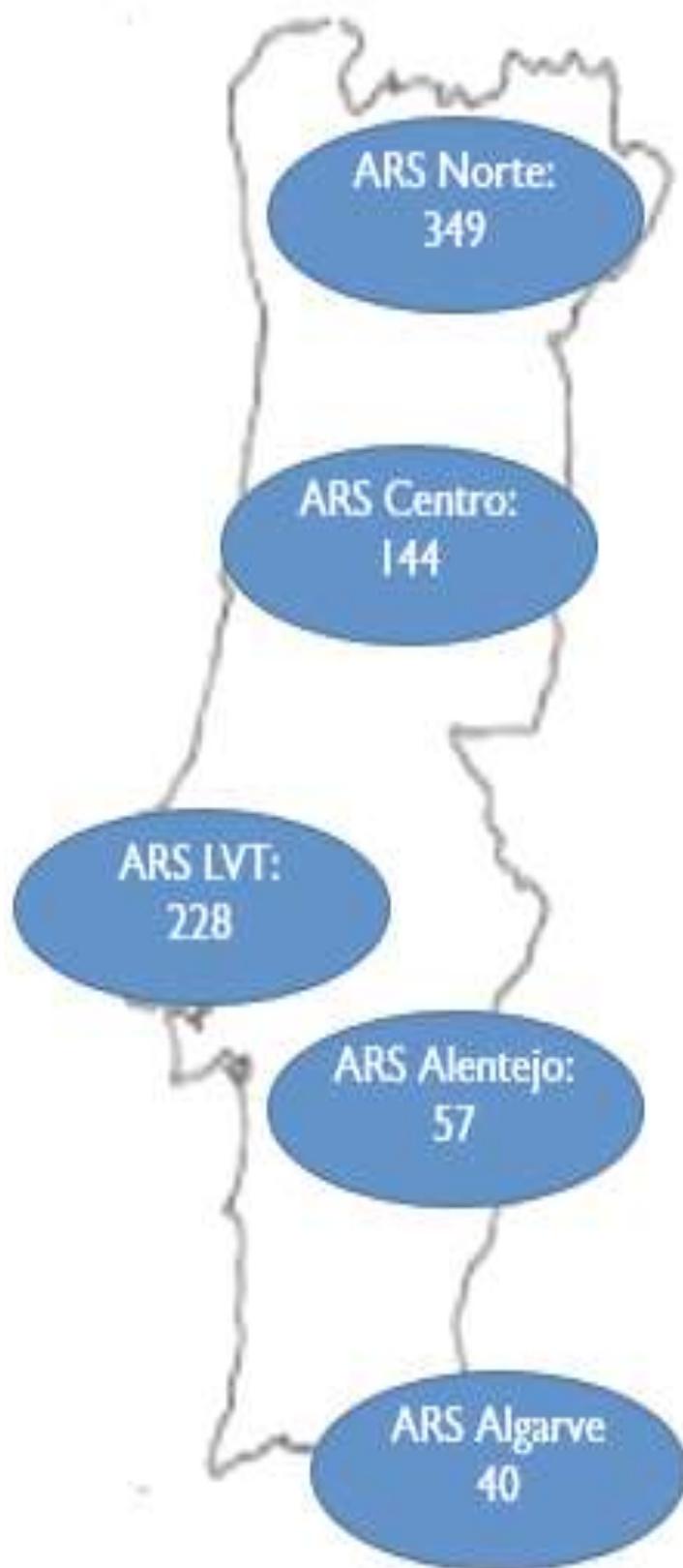
[139] ROGERS, E. A., Gough, J. E., & Brewer, K. L. (n.d.). 932 HERB-DRUG INTERACTIONS BRIEF REPORTS Are Emergency Department Patients at Risk for Herb-Drug Interactions?

[140] MCLAY, J. S., Izzati, N., Pallivalapila, A. R., Shetty, A., Pande, B., Rore, C., Al Hail, M., & Stewart, D. (2017). Pregnancy, prescription medicines and the potential risk of herb-drug interactions: A cross-sectional survey. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2052-1>

[141] JAHROMI, B., Pirvulescu, I., Candido, K. D., & Knezevic, N. N. (2021). Herbal medicine for pain management: Efficacy and drug interactions. In *Pharmaceutics* (Vol. 13, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020251>

ANEXOS

I. Número total de Unidades de Saúde por ARS



II. Lista das Unidades Funcionais de Saúde abordadas- ARS Norte

Barcelos / Alheira-Cávado III- Barcelos/Esposende	Nova LousadaACES Tâmega III
Alvarelos-Grande Porto I	GualtarACES Cávado I
Trofa-ACES Grande Porto	Bracara AugustaACES Cávado I
Sé-ACES Trás os Montes/Nordeste	Esposende NorteACES Cávado III
Vila Caíz-ACES Tâmega I/Baixo Tâmega	Pevidém ACES Alto do AVE
Amorosa-ACES Alto do Ave	Ara de TrajanoACES Alto do AVE
Gondifelos-ACES Ave / Famalicão	Caminho NovoACES Grande Porto VIII
Alijó-Douro I - Marão e Douro Norte	Beira DouroACES Grande Porto
Maia-ACES Grande Porto III	CitâniaACES Tâmega III
São Roque Lameira-ACES Porto Oriental	Santa LuziaACES Vale do Sousa Norte
Vieira do MinhoACES Cávado III	Rainha D.Amelia
Galegos-ACES Tâmega II	USF Torrão
Lousado-ACES Aves/Famalicão	USF Freamunde
Santa Maria II-ACES Alto Trás os montes	USF Lethes
Vale de São Cosme-ACES AVE/Famalicão	Paredes-ACES Tâmega II
MonçãoACES Alto Minho	Mesão frioACES Douro I
DarqueACES Alto do Minho	MurçaACES Douro I
Melgaço-ACES Alto do Minho	Maria da fonteACES Cávado II
Valença ACES Alto do Minho	Terras de BouroAVES Cávado II_
Montalegre-ACES Trás os montes Alto Tâmega	Moreira de CónegosACES Alto do AVE
Esporões-Cávado I Braga	Vila MeãACES Tâmega I
Carandá-Cávado I Braga	Azevedo CampanhãACES Grande Porto VI
AmareSaúde-Cávado II - Gerês Cabreira	Viver Saúde ACES Grande Porto VIII
Basto- Alto do Ave	LeverACES Grande Porto VIII
Ronfe-ACES Alto do Ave	Carvalhido ACES Grande porto V
Afonso Henriques - ACES Alto do Ave	Foz do MinhoACES Alto do Minho
Arcos Saúde-ACES Alto Minho	MarcoACES Tâmega I
Antonina-ACES Ave/Famalicão	Nova EstaçãoACES Aves / Famalicão
Almedina- ACES Douro Sul	TâmegaACES Tâmega I
Espaço Saúde-Porto Ocidental	ValongoACES Grande Porto III
USF do Minho	AvintesACES Grande Porto VII
Custóias-ACES Matosinhos	Santa MartaACES Douro I
Montelongo-ACES Alto do Ave	AroucaACES Entre Douro e Vouga
Nuno Grande-ACES Marão e Alto Douro Norte	EspinhoACES Grande Porto VIII
Cuidar-ACES Douro e Vouga I	Braga NorteACES Cávado I

Salvador Machado-ACES Entre Douro e Vouga II
Aqua Flaviae-ACES Trás montes alto Tâmega
Lethes-ACES Alto do Minho
Paredes de Coura-ACES Alto do Minho
Leça-ACES Matosinhos
UCC Alfândega da Fé-ACES Nordeste
UCSP Freixo de Espada à Cinta-ACES Nordeste
UCSP Torre de Moncorvo-ACES Nordeste
UCSP Vinhais-ACES Nordeste
UCSP Valpaços-ACES Alto Trás os montes-Alto Tâmega

UCSP Ruivães e Landim-ACES Ave Famalicão
UCSP Amarante-ACES Tâmega I
Miranda do Douro-Trás os Montes Norteste
Mogadouro-ACES Trás os Montes Nordeste
Carrazeda de Ansiães-ACES Trás os Montes Nordeste
Felgaria-ACES Tâmega III
Afurada-ACES Porto VII
Novo Norte Entre Douro e Vouga
Arca de Água-ACES Grande Porto VI
Vale do Vouga-ACES Entre Douro e Vouga
Aquilino Ribeiro-ACES Douro II
Argoncilhe-ACES Entre Douro e Vouga
Garcia de Orta-ACES Grande Porto V
Ribeirão-ACES Aves/ Famalicão
Terras de Ferreira-ACES Tâmega III
Porto Douro-ACES Grande Porto V
Bom Porto-ACES Porto V
Aldoar-ACES Porto V
Lordelo do Douro-ACES Grande Porto V
Salvador Lordelo-ACES Tâmega II
Aliança-ACES Entre Douro e Vouga
Douro Vita-ACES Douro II
Fiães-ACES Entre Douro e Vouga
La Salete-ACES Entre Douro e Vouga
Salvador Machado-ACES Entre Douro e Vouga
Nordeste Entre Douro e Vouga
Calâmbrega-ACES Entre Douro e Vouga
Calécia-ACES Cávado III
Famílias-ACES Entre Douro Vouga
Sem Fronteiras-ACES Entre Douro e Vouga
Egas Moniz-ACES Entre Douro e Vouga
Sudoeste-ACES Entre Douro e Vouga
Terras de Santa Maria-ACES Entre Douro e Vouga
Saúde Mais-ACES Entre Douro e Vouga

Nova Mateus-ACES Douro I
Vale do Âncora-ACES Alto do Minho
Arco do Baulhe-ACES Alto do AVE
Martim-ACES Cávado III
Alvarelhos-ACES Grande Porto I
Nova Saúde-ACES Grande Porto I
Senhora da Graça-ACES Alto do AVE
Amadeo Sousa Cardoso-ACES Tâmega I
Barão do Corvo-ACES Grande Porto VII
Gaya-ACES Porto VII
Barão de Bova Sintra-ACES Grande Porto VI
Paiva de ouro-ACES Tâmega II
Terras da Maia-ACES Grande Porto III
Vidago-ACES Trás os Montes
Régua-ACES Douro I
USF São João
USF Modivas
USF Cruz de Malta
USF Santo Amaro
USF Ponte para a Saúde
USF Encontro da Saúde
USF São Vicente
USF São Pedro da Cova
USF Cristelo
USF São Miguel Arcanjo
USF Tempo de Cuidar
USF Abel Salazar
USF Emilio Peres
USF Bela Saúde
USF Ermesinde
USF Alfena
USFS São Tomé
USF Aves Saúde
USF Nova Via
USF Boa Nova
USF Íris
USF Viver Mais
USF Pedras Rubras
USF Porto Centro
USF Santos Pousada
USF Alto da Maia
USF Saúde em Família
USF Navegantes
USF Aqueduto

USF Santa Maria	USF Ruães	Penedono ACES Douro II
USF Covelo	USF Prado	Resende ACES Tâmega I
USF Faria Guimarães	USF Sá de Miranda	São João da Pesqueira ACES Douro II
USF Nova Era	USF Vida +	Sernancelhe ACES Douro II
USF Baltar	USF Pró-Saúde	Tabuaço ACES Douro II
USF Terras de Souza	USF Dallem D Ave	Tarouca ACES Douro II
USF União Penafidélis	USF Joane	Terra Verde ACES Cávado II
USF Egas Moniz de Ribadouro	USF Terras do Ave	Adaúde ACES Cávado I
USF 3 Rios	USF Nova Estação	Mirandela I ACES Trás os Montes
USF São Martinho	USF Famalicão I	Mirandela II ACES Trás os Montes
USF Odisseia	USF São Miguel-o-Anjo	Amarante ACES Tâmega I
USF Lidador	Terras do Lanhoso	Marão Várzea ACES Tâmega I
USF Pirâmides	USF Vimaranes	Figueiró ACES Tâmega I
USF Alpendorada	USF São Nicolau	Baião ACES Tâmega I
USF Amanhecer	USF São Torcato	São Roque da Lameira ACES Grande Porto VI
USF Valbom	USF Serzedelo	Crestuma/Olival ACES Grande Porto VIII
USF Sete Caminhos	USF Novo Cuidar	Caíde/Mainedo ACES Tâmega III
USF Renascer	USF Fafe Sentinela	Maia ACES Grande Porto III
USF Monte Crasto	USF Arões	Tâmega ACES Tâmega II
USF Felgueiras Saúde	USF Nós e Vós Saúde	Soares dos Reis ACES Grande Porto VII
USF Longara Vida	USF Sanus Carandá	Valongo ACES Grande Porto III
Aníbal Cunha	USF + Carandá	Ermesinde I ACES Grande Porto III
USF Novo Sentido	USF Cávado Saúde	Oliveira do Douro ACES Grande Porto VII
USF Monte Murado	USF Santo António	Santa Cruz do Bispo ACES Matosinhos
USF Além D'Ouro	USF Barcel Saúde	São Mamede ACES Matosinhos
USF Santo André de Canidelo	USF Lígios	Matosinhos ACES Matosinhos
USF Arco do Prado	USF São Nicolau	Viana do Castelo ACES Alto do Minho
USF Canaviais	USF São Torcato	Chaves BACES Trás os Montes
USF Aguda	USF Serzedelo	Chaves II ACES Trás os Montes
USF Canelas	Senhora da Lapa	Espinho ACES Grande Porto VIII

ACES Douro e Vouga	USF Santa Clara	USF São Miguel São Gonçalo de Amarante
CorgoACES Douro I	São João de Sobrado	USF Carvalhido
Freixo SaúdeACES Alto do Minho	Santa Justa	USF Prelada
Arquis NovaAVES Alto do Minho	USF Caldas da Saúde	USF Ramalde
Gil EanesACES Alto do Minho	USF Ponte Velha	USF Serpa Pinto
Tiago de AlmeidaACES Alto do Minho	USF Veiga do Leça	USF Novos Rumos
Mais Saúde ACES Alto do Minho	USF Saúde no Futuro	USF Viatodos
Vale do Lima ACES Alto do Minho	USF Nova Salus	USF São Brás
Vale do VezACES Alto do Minho	USF Camélias	USF Alcaldes de Faria
Terras de NóbregaACES Alto do Minho	USF Corino de Andrade	Physis
UarcosACES Alto do Minho	USF Caminho de Santiago	Duovida
DunasACES Matosinhos	USF Terra e Mar	Ponte
USF Progresso e Saúde	USF do Mar	USF São Lourenço
USF Horizonte	USF Eça de Queiroz	USF Tadim
USF Oceanos	USF Casa dos Pescadores	USF Saúde Oeste
USF Porta do Sol	USF das Ondas	USF Manuel Rocha Peixoto
USF Lagoa	USF Brás Oleiro	USF MaxiSaúde
USF Infesta	USF Fânzeres	USF 7 Fontes
USF Maresia	USF Nascente	USF Braga Norte
USF Caravela	USF São Bento	
São Félix	EsteACES Entre Douro e Vouga	
Custóias	SulACES Entre Douro e Vouga	
São Neutel	Oliveira do ArdaACES Tâmega II	
Vale de Cambra	CinfãesACES Tâmega I	
Barrosas Saúde	Santa MarinhaACES Tâmega I	
Vila flor-ACES Trás os Montes- Nordeste	Penha Longa ACES Tâmega I	
Vimioso-ACES Trás os Montes- Nordeste	SoalhãesACES Tâmega I	
Ponte de Lima-ACES Alto do Minho	CarapeçosACES Cávado III	
Vila Nova de Cerceira ACES Alto do Minho	FragosoACES Cávado III	
DarqueACES Alto do Minho	Dr.Vale LimaACES Cávado III	
BarroselasACES Alto do Minho	Apúlia/FãoACES Cávado III	
AlijóACES Douro I	MateusACES Douro I	
Boticas ACES Alto Trás os Montes	AlvarelhosACES Grande Porto I	
Ribeira de PenaACES Trás os Montes	Jugueiros ACES Tâmega III	
SabrosaACES Douro I	MozelosACES Entre Douro e Vouga	
Vila Pouca de Aguiar ACES Trás os Montes e Barroso	Lobão e Caldas de São jorgeACES Entre Douro e Vouga	
Chaves II ACES Trás os Montes e Barroso	UCSP Macieira/Arões	
ArmamarACES Douro II	UCSP Medas	
Lamego ACES Douro II	Macedo Cavaleiros I	

ARS Centro

Montemuro-ACES Dão Lafões	Atlântico Norte
Estrela do Dão-ACES Dão Lafões	As Gandras
Coimbra Norte-ACES Baixo Mondego	Progresso e Saúde
Condeixa-ACES Baixo Mondego	Mondego
São Martinho-Pombal-ACES Pinhal Litoral	Santa Isabel
Briosa-ACES Baixo Mondego	São Julião
Figueiró dos Vinhos-ACES Pinhal Interior Norte	Lousã
Buarcos-ACES Baixo Mondego	Penela
Aveiro/Aradas-ACES Baixo Vouga	Vitasaurium
Celas Saúde-ACES Baixo Mondego	Topázio
Araceti-ACES Baixo Mondego	Condestável
Trevim Sol-ACES Pinhal interior Norte	Azurara
Cruz de Celas-ACES Baixo Mondego	Lafões
Coimbra Sul-ACES Baixo Mondego	Alves Martins
Flor de Sal-ACES Baixo Vouga	Lusitana
Rainha D. Tereza-ACES Baixo Vouga	Grão Vasco
Beira Ria-ACES Baixo Vouga	Viriato
João Semana-ACES Baixo Vouga	Marquês
Ribeirinha-ACES Guarda	Alpha
Santiago de Leiria-ACES Pinhal Litoral	Mangualde
Leme-ACES Baixo Vouga	Dr. Manuel Cunha
Cidade do Lis-ACES Pinhal Litoral	Senhora de Vagos
D. Dinis-ACES Pinhal Litoral	Cândido Figueiredo
Infante D. Henrique-ACES Dão Lafões	Fonte do Rei
Rio Dão-ACES Dão Lafões	Esgueira mais
Pulsar-ACES Baixo Mondego	Águeda
Laços-ACES Baixo Vouga	Sertão-Pinhal Interior Sul
Marquês de Marialva-ACES Baixo Mondego	Vila Nova Foz Coa-ACES Guarda
Barrinha-ACES Baixo Vouga	Porto de Mós-Pinhal Litoral
São João de Ovar-ACES Baixo Vouga	Aveiro II-ACES Bx Vouga
Mealhada	Arganil-ACES Pinhal Interior Norte
Fernando Namora	Teixoso-ACES Cova da Beira
Norton de Matos	Covilhã-ACES Cova da Beira
Santa Joana	Guarda-ACES Guarda
Penacova	Figueira da Foz Norte-ACES Baixo Mondego
Santos André de Poiares	Esterarreja I-ACES Baixo Vouga
Moliceiro	Campo Caramulo-ACES Dão Lafões
Medas	Belmonte-ACES Cova da Beira
Pombal Oeste	Fundão-ACES Cova da Beira
Viseu Cidade	Tábua-ACES Pinhal Interior Norte
Novos Horizontes	Oliveira do Hospital-ACES Pinhal Interior Norte
Salinas	Vale do Arunca-ACES Pinhal Litoral
Antuã	São Miguel-ACES Beira Interior Sul
Penalva do Castelo-ACES Dão Lafões	São Pedro do Sul
Cantanhede-ACES Baixo Mondego	Satão
Albergaria a Velha-ACES Baixo Vouga	Vila Nova Paiva

Idanha a nova	ACES Beira Interior Sul	Vouzela
Oleiros	ACES Pinhal Interior Sul	Góis
Soure	ACES Baixo Mondego	Miranda do Corvo
Sabugal	ACES Guarda	Pedrogão Grande
Seia	ACES Guarda	Alvaiázere
Aveiro II	ACES Baixo Vouga	Ansião
Ílhavo I	ACES Baixo Vouga	Castsanheira de Pera
Cidade e as serras	ACES Pinhal Litoral	Arnaldo Sampaio
Pampilhosa da serra	ACES Pinhal Interior Norte	Sicó
Castro Daire	ACES Dão Lafões	Trancoso
Sever do Vouga		Anadia III
Penamacor		Águeda I
Proença-a-nova		Águeda II
Fernão de Magalhães		Águeda III
Mira		Águeda V
Almeida		Anadia I
Celorico da Beira		Anadia II
F.de Castelo Rodrigo		Vagos II
Gouveia		Vila Velha de Rodão
Manteigas		F.Foz Sul
Pinhel		F.Foz urbana
Atlântica		Montemor-o-Velho
Tortosendo		Fornos de Algodres
Aguiar da Beira		Alcains
Carregal do sal		Flor de Lis

ARS Lisboa e Vale do Tejo

Monte Caparica-Almada	ACES Almada/Seixal	Tapada
USF Jardim dos Plátanos	ACES Lisboa	Alvalade
Ocidental e Oeiras		
D.Jordão-Oeste	SUL	Benfica
Marginal -	ACES Cascais	Algés

Vasco da Gama-Lisboa Central	Linda a Velha
Tejo-ACES Loures.Odivelas	Alcabideche
Alpiarça-ACES Lezíria	Estoril
Cartaxo Terra Viva-ACES Lezíria	São João Estoril
Luisa Todi-ACES Arrábida	Mónicas
Sado-ACES Arrábida	Charneca do Sol
Santo Condestável-ACES Lisboa Ocidental e Oeiras	Santo António da Charneca
Pinhal do Rei-ACES Oeste Norte	Colares
Carnaxide-ACES Lisboa Ocidental e Oeiras	Amato Lusitano
Feijó-ACES Almada.Seixal	Lusitano
Lavradio-ACES Arco Ribeirinho	Lusa
Barquinha-ACES Médio Tejo	Pragal
Afonsoeiro-ACES Arco Ribeirinho	Castanheira do Ribatejo
Sesimbra-ACES Arrábida	Santa Marta Pinhal
Almonda-ACES Médio Tejo	Pinhal Saúde
Terras de Cira-ACES Estuário do Tejo	São Sebastião
BombarralACES Oeste Norte	Global
Rio de MouroACES Sintra	Rafael B. Pinheiro
TornadaACES Oeste Norte	Laranjeiro
ArcoACES Lisboa Central	D-Jordão
AlhandraACES Estuário do Tejo	Sacavém
Ribeiro SanchesACES Amadora	São João Talha
Carnide quer ACES Lisboa Norte	Costa Campos
AlcainsAVES Cascais	Benedita
Parque da CidadeACES Loures /Odivelas	Pedroines
CruzeiroACES Loures/Odivelas	Rainha D. Leonor
Pinhal de FradesACES Almada/Seixal	Ajuda
Conde SaúdeACES Arrábida	Descobertas
Querer maisACES Arco Ribeirinho	Mouro
Novo miranteACES Loures/Odivelas	Natividade
Santa CruzACES Oeste Sul	Parque
Amora SaudávelACES Almada/Seixal	Parque da cidade
Cuidar SaúdeACES Almada/Seixal	FF Mais
RibeirinhaACES Arco Ribeirinho	Luz
Santiago de PalmelaACES Arrábida	Rodrigues Migueis
Nove TorresACES Médio Tejo	Flotus

Costa do Estoril	Seixal
Loures	Torre
Conchas	Rosinha
Ribeira Nova	Castelo
Ourieira	São Filipe
Andreas	Servir Saúde
Loios	Carcavelos
Cruzeiro	Tílias
Genesis	Cynthia
Ramada	Montelua
Oeiras	Samora Correia
Delta	Locomotiva
Encarnação	Campus Saúde
Lapias	Salinas
Forte	Villa Romana
Vilalonga	Fátima
Mãe de água	Fonte Luminosa
Monte Luz	Conde de Oeiras
Mactamã	Rainha D. Leonor-ACES Almada/Seixal
Lousa	Amora-ACES Almada/Seixal
Alma mater	Brandoa-ACES Amadora
Albda Saúde	1.9s Vedros-ACES Arco Ribeirinho
Alphamouro	OdivelasACES Loures/Odivelas
Prio Velho	Abrantes-ACES Médio Tejo
Valflores	Ourém-ACES Médio Tejo
Travessa da Saúde	Alcântara-ACES Lisboa Ocident e Oeiras
Monte Pedral	Alameda-ACES Lisboa Central
Oriente	MarvilaACES Lisboa Central
Gama	Cadaval-ACES Oeste Sul
Arandis	Corroios-ACES Almada/Seixal
Nova Caparica	Amora- ACES Almada/Seixal
Sofia Abecassis	Rio Maior-ACES Lezíria
D.Sancho	Aqualva-ACES Sintra
Chamusca	Lumiar-ACES Lisboa Norte
Vale do Sorraia	Póvoa de Santa Iria-ACES Estuário do Tejo
São Domingos	Moita-ACES Arco Ribeirinho
Planalto	Alcochete-ACES Arco Ribeirinho
Alviela	Quinta do Anjo-ACES Arrábida
Garret	AmadoraACES Amadora
Marmelais	Arruda dos VinhosACES Estuário do Tejo
Auren	ÓbidosACES Oeste Norte
Sobreda	AzambujaACES Estuário do Tejo
Cova da Piedade	ChamuscaACES Lezíria
Eça de Queiroz	Torres VedrasACES Oeste Sul

MaçãoACES Médio Tejo
SantarémACES Lezíria
Tomar ACES Médio Tejo
LitoralACES Oeste Norte
Óbidos
Alenquer
Lapa
Torres Novas
Abrantes
Alcanena
Almeirim
Benavente
Cartaxo
Constância
F.Zêzere
Salvaterra de Magos
Sardoal
Ourém
Algueirão
Olival
Cascais
Mafra Leste
Mafra Norte
Famões
Paço de Arcos
Olivais
Parede
Almargem do Bispo
Belas
Casal de Cambra
Apelação e Unhos
Moscavide
Sete Rios
Pontinha
Entroncamento
Águas de Mora
Bairro dos Marinheiros
Pinhal Novo
Venda do Alcaide
Poceirão
Quinta do Conde
Azeitão
Setúbal
Santos Nicolau

São Sebastião
Baixa da Banheira
Barreiro
Peniche
Loures
Montijo
Montijo rural
Drana

ARS Alentejo

Alfa Beja-ACES Baixo Alentejo	Beja-ACES Baixo Alentejo
Alcaides-ACES Alentejo Central	Serpa-ACES Baixo Alentejo
Eborae-ACES Alentejo Central	MértolaACES Baixo Alentejo
Sol-Alentejo Central	Odemira-ACES Alentejo Litoral
Nisa-ACES São Mamede	Redondo-ACES Alentejo Central
Amoreira-ACES São Mamede	Gavião-ACES São Mamede
Plátano-ACES São Mamede	Marvão-ACES São Mamede
Raia Maior-ACES São Mamede	Castelo de Vide-ACES São Mamede
Uadiana-ACES São Mamede	Barrancos ACES Baixo Alentejo
Lusitânia-ACES Alentejo Central	Sousel ACES São Mamede
Planície-ACES Alentejo Central	Alcácer do Sal-ACES Alentejo Litoral
Salus ACES Alentejo Central	MonforteACES São Mamede
Matriz-ACES Alentejo Central	Ponte de SorACES São Mamede
Remo-ACES Alentejo Central	CratoACES São Mamede
Portus Alacer-ACES São Mamede	OuriqueACES Baixo Alentejo
Floral ACES Alentejo Central	AlvitoACES Baixo Alentejo
Portel-ACES Alentejo Central	AlmodôvarACES Baixo Alentejo
Extremus-ACES Alentejo Central	Castro VerdeACES Baixo Alentejo
Quinta da Prata-ACES Alentejo Central	CubaACES Baixo Alentejo
Vendas Novas-ACES Alentejo Central	Viana do AlentejoACES Alentejo Central
Alandroal-ACES Alentejo Central	Vila ViçosaACES Alentejo Central
Sines-ACES Alentejo Litoral	Ferreira do AlentejoACES Baixo Alentejo
Aljustrel-ACES Baixo Alentejo	Moura ACES Baixo Alentejo
Alter do Chão-ACES São Mamede	VidigueiraACES Baixo Alentejo
Évora-ACES Alentejo Central	MoraACES Alentejo Central
Estremoz-ACES Alentejo Central	ArronchesACES São Mamede
Santiago do Cacém-ACES Alentejo Litoral	AvisACES São Mamede
Odemira-ACES Alentejo Litoral	FronteiraAVES São Mamede
Grândola-ACES Alentejo Litoral	

ARS Algarve

Al-Gharb-ACES Algarve Central
Âncora-ACES Algarve Central
Balsa-Algarve Sotavento
Levante-Algarve Sotavento
Albugeira-Algarve Central
Lauroé-Algarve Central
Baesuris-ACES Algarve Sotavento
Farol-Algarve Central
Esteva-ACES Algarve Sotavento
Mirante ACES Algarve Central
Ria Formosa-ACES Algarve I-Central
Golfinho-ACES Algarve Central
Ossónoba-ACES Algarve Central
Serra Mar- ACES Algarve Central
Sol Nascente-ACES Algarve Central
Algar de Lagora-ACES Algarve II-Barlavento
Amendoeira-ACES Algarve Barlavento
Atlântico Sul-ACES Algarve Barlavento
Descobrimientos-ACES Algarve II-Barlavento
Manuel Teixeira Gomes-ACES Algarve II-Barlavento
Portas do Arade-ACES Algarve II-Barlavento
USP Algarve Barlavento-ACES Algarve Barlavento
USP Algarve Central-ACES Algarve Central
USP Algarve Sotavento-ACES Algarve III-Sotavento
Albufeira-ACES Algarve Central
Faro-ACES Algarve Central
Loulé-ACES Algarve Central
Olhão-ACES Algarve Central
Aljezur-ACES Algarve Barlavento
Lagos-ACES Algarve Barlavento
Portimão-ACES Algarve Barlavento
Silves-ACES Algarve Barlavento
Aleo-ACES Algarve Sotavento
Mar-Algarve Sotavento
São Braz Alportel-ACES Algarve Central I
Lagoa-ACES Algarve II-Barlavento
Monchique-ACES Algarve II-Barlavento
Vila do Bispo-ACES Algarve II-Barlavento
Quarteira-ACES Algarve I-Central
Almancil