

O diálogo entre os doentes oncológicos e os profissionais de saúde acerca da utilização de produtos à base de plantas é raro. De modo a assegurar cuidados eficazes, é fundamental estabelecer uma comunicação franca.



## Uso de produtos à base de plantas por doentes oncológicos

DATA 2020-09-01 AUTOR Ana Paula Mendes, *Farmacêutica do CIM*

Terapêuticas alternativas e complementares têm sido definidas como um grupo de práticas que não estão integradas no sistema convencional de saúde,<sup>1</sup> incluindo, p. ex. a utilização de suplementos alimentares e de produtos à base de plantas medicinais.<sup>1,2</sup> Numa perspetiva histórica, as plantas representam a origem da farmacoterapia moderna. Os produtos de origem vegetal são misturas complexas de substâncias orgânicas, derivadas de partes de plantas, como sementes, raízes, folhas, etc.<sup>3</sup>

Muitos utilizadores destes produtos entendem que, devido à sua origem natural, estes são seguros.<sup>1,3</sup> Contudo, isso não garante sejam desprovidos de efeitos adversos ou toxicidades,<sup>3</sup> ou que não tenham potencial para causar interações.<sup>2,3</sup> Além disso, estas terapêuticas nem sempre são reguladas pelas autoridades do medicamento, havendo relatos de más práticas de fabrico e falta de padronização, com variações nas quantidades dos ingredientes ativos e contaminação.<sup>2</sup>

Apesar da escassa informação acerca deste tipo de produtos, o seu uso tem aumentado a nível global,<sup>4</sup> sendo particularmente comum em indivíduos com doenças crónicas,<sup>5</sup> inclusive entre os doentes oncológicos.<sup>1,4,5</sup> Comparativamente à população saudável, os doentes oncológicos parecem utilizar mais frequentemente produtos à base de plantas,<sup>2</sup> provavelmente devido à perceção de maior segurança devido à sua origem natural.<sup>1,2</sup>

Estima-se que entre 30-70% dos adultos com cancro utilizem terapêuticas complementares.<sup>1</sup> Uma revisão sistemática de estudos que reportaram o uso de suplementos e produtos à base de plantas por doentes oncológicos, concluiu que cerca de metade dos doentes que participaram nos estudos que cumpriram os critérios de inclusão estavam a tomar produtos à base de plantas ou suplementos ao mesmo tempo que tomavam medicamentos.<sup>5</sup> Alguns estudos têm reportado que 50-66% dos doentes oncológicos utilizam um ou mais produtos alternativos, a maioria dos quais à base de plantas, concomitantemente com os antineoplásicos.<sup>4</sup> Um estudo prospetivo que avaliou a utilização de suplementos e de produtos à base de plantas por doentes oncológicos a receber quimioterapia reportou o uso concomitante de formulações à base de plantas em cerca de 56% dos doentes.<sup>6</sup>

Os doentes oncológicos que utilizam estas terapêuticas referem objetivos diversos, tais como: apoio ao seu

tratamento convencional,<sup>1,2</sup> aliviar sintomas, prevenir recorrências,<sup>2</sup> aliviar ou diminuir os efeitos adversos da terapêutica convencional,<sup>1,4,7</sup> estimular o sistema imunitário, sentir que têm controlo na tomada de decisões sobre as suas vidas<sup>1,7</sup> e para melhorar o seu bem-estar geral.<sup>4</sup> Efetivamente, muitos doentes utilizam suplementos para suporte psicológico e para melhorar a sua qualidade de vida, ao invés de procurarem uma cura para a sua doença.<sup>7,8</sup>

Uma revisão sistemática mostrou que a maioria dos doentes não discute o uso de produtos alternativos com os profissionais de saúde, confirmando o achado de diversos estudos prévios.<sup>5</sup> Existem trabalhos que apontam para que cerca de 50-70% dos doentes não informem os seus médicos, porque pensam que estes produtos não lhes dizem respeito, ou por receio de que estes discordem da sua utilização.<sup>1</sup>

### Riscos de interações em doentes oncológicos

As substâncias químicas existentes em produtos à base de plantas são capazes de alterar processos fisiológicos e causar efeitos tóxicos. Uma das maiores preocupações com o uso destes produtos é o uso concomitante de medicamentos.<sup>4</sup> Uma interação medicamentosa é definida como a resposta farmacológica à administração ou co-exposição de um fármaco com outra substância que modifica a resposta do doente a esse fármaco, podendo desencadear efeitos adversos sérios, como consequência de alterações na eficácia ou toxicidade do fármaco.<sup>6</sup> Os componentes destes produtos são misturas de substâncias orgânicas que são eliminados pelos mesmos sistemas de metabolização que os medicamentos; assim, é possível a existência de interações planta-fármaco, da mesma forma que existem entre medicamentos.<sup>3</sup>

Tem aumentado substancialmente o receio de interações entre estes produtos e os medicamentos, particularmente com os antineoplásicos;<sup>5</sup> um estudo acima citado detetou possíveis interações em 50% do total dos doentes avaliados, o que correspondia a 89% da população que reportou uso concomitante.<sup>6</sup> Assim, uma percentagem significativa dos doentes oncológicos poderá estar em risco de interações planta-fármaco.<sup>4</sup> Por este motivo, é necessário que os profissionais adquiram maiores conhecimentos acerca dos potenciais benefícios e dos riscos associados às terapêuticas alternativas, incluindo as possíveis interações.<sup>1</sup>

## Uso de produtos à base de plantas por doentes oncológicos

AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM | DATA 2020-09-01

As **interações planta-medicamento** ocorrem quando a toxicidade ou eficácia de um fármaco é modificada pela coadministração de um produto à base de plantas.<sup>1,2</sup> Interferências na atividade de enzimas metabolizadoras ou de transportadores podem conduzir a alterações na exposição aos fármacos, que podem ser relevantes caso excedam os limites da bioequivalência (80-125%). Para fármacos com margem terapêutica estreita, podem inclusive ser relevantes alterações menores.<sup>1</sup>

As interações são especialmente importantes em doentes oncológicos, que são frequentemente tratados com vários fármacos simultaneamente, que não somente os antineoplásicos.<sup>4,6</sup> As interações planta-medicamento são particularmente indesejáveis em oncologia,<sup>4</sup> dado que:

- Os antineoplásicos possuem habitualmente estreitas margens terapêuticas,<sup>4,6</sup> com toxicidade inerente mesmo em concentrações terapêuticas.<sup>6</sup>
- São doseados próximo dos seus níveis máximos tolerados, pelo que quaisquer alterações nesta relação dose-resposta pode conduzir a toxicidade, ou a níveis subterapêuticos, com risco de falha terapêutica e/ou desenvolvimento de resistência.
- Alguns antineoplásicos são pró-fármacos, cuja eficácia depende da sua eficaz biotransformação; deste modo, interações com efeitos indutores ou inibidores enzimáticos podem consequentemente tornar os fármacos ineficazes ou tóxicos.<sup>4</sup>

É crucial conhecer os mecanismos das interações de modo a prever os seus efeitos clínicos.<sup>2,4</sup> Os mecanismos básicos das interações planta-medicamento são similares aos de outras interações, podendo ser farmacocinéticas, ou farmacodinâmicas.<sup>2,4,6</sup>

### Interações farmacocinéticas

As interações farmacocinéticas são as mais importantes.<sup>4</sup> Ocorrem quando a planta administrada concomitantemente modifica a absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação do fármaco.<sup>2,4,6</sup>

A maioria das interações farmacocinéticas clinicamente significativas ocorre devido à inibição ou indução do metabolismo/eliminação de um fármaco por outro, o que é mediado por enzimas metabolizadoras (citocromo P450 - CYP) e proteínas transportadoras.<sup>1,2,4</sup> Existem componentes de plantas capazes de inibir e/ou induzir enzimas metabolizadoras, particularmente as CYP, bem como interferir com proteínas transportadoras, como a glicoproteína-P (gp-P). Assim, a coadministração de produtos à base de plantas com medicamentos pode causar interações, que podem ser relevantes caso o produto à base de plantas altere a exposição ao fármaco.<sup>1,2</sup> A maioria dos antineoplásicos são substratos de isoenzimas e proteínas transportadoras.<sup>4</sup>

A inibição enzimática pode conduzir a aumento da toxicidade dos antineoplásicos ao reduzir a sua eliminação, mas também pode, como anteriormente referido, diminuir a eficácia de pró-fármacos que necessitem de biotransformação a metabolitos ativos, como é o caso da ifosfamida e da ciclofosfamida, para as quais a inibição da biotransformação pode conduzir a falha terapêutica. A indução enzimática pode

levar a aumento da atividade metabólica e redução da exposição aos fármacos; os níveis subterapêuticos resultantes podem conduzir a falha terapêutica a curto prazo, e a resistência a longo prazo.<sup>4</sup>

Várias plantas, incluindo o hipericão, o ginkgo, o ginseng, o alcaçuz, a kava, o alho, o arando, a grainha da uva, a carvalhinha, o hidraste, a valeriana, a *Cimicifuga racemosa*, entre outras, mostraram inibir ou induzir isoenzimas CYP. Tem havido relatos de inibição da atividade da gp-P por substâncias de origem vegetal, como a silimarina e extratos de cardo mariano, ginsenosídeos, piperina, capsaicina, e diversos outros.<sup>4</sup>

O hipericão é um indutor enzimático<sup>2</sup> e da gp-P,<sup>4</sup> e é considerada a planta com maior probabilidade de consequências clínicas graves.<sup>5</sup> Mostrou interagir com o irinotecano,<sup>2,5</sup> o imatinib, a ciclofosfamida, os alcaloides da vinca e o paclitaxel; tem o potencial de interferir com diversos substratos enzimáticos, pelo que deve ser evitada nos doentes sob tratamento oncológico.<sup>5</sup> O tamoxifeno é metabolizado à sua forma ativa pela CYP2D6 e CYP3A4; plantas que inibam estas enzimas podem diminuir a sua eficácia.<sup>2</sup>

### Interações farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas são as que envolvem efeitos potenciadores, aditivos ou antagónicos sobre um fármaco causados por um produto à base de plantas.<sup>2,4,6</sup> Este tipo de interações é largamente desconhecido, por escassez de informação sobre os efeitos fisiológicos das plantas individuais e dos seus fitoconstituintes.<sup>4</sup>

Em oncologia, os medicamentos que estão mais predispostos a este tipo de interações são os antineoplásicos, os anticoagulantes, as hormonas e os imunossuppressores.<sup>2</sup>

No caso dos antineoplásicos, tem existido o receio de que plantas com atividade antioxidante interfiram com fármacos como as antraciclina, os alquilantes<sup>2,9</sup> e os compostos de platina,<sup>2</sup> que geram radicais livres para os seus efeitos citotóxicos, com o risco teórico de diminuição da sua eficácia.<sup>2,9</sup> Revisões de estudos têm mostrado, contudo, resultados mistos, para o que pode contribuir a diversidade de tipos e dosagens de antioxidantes e antineoplásicos utilizados.<sup>2</sup> Supõe-se também que os antioxidantes que se unem a radicais livres podem interferir com a radioterapia, apesar de não existir ainda confirmação clínica.<sup>5,9</sup> Até que exista evidência conclusiva, os doentes devem ser aconselhados a evitar suplementos, inclusive plantas, com efeitos antioxidantes durante os tratamentos oncológicos.<sup>2,9</sup>

Outros exemplos deste tipo de interações em doentes oncológicos são a possível interferência de isoflavonas, como a genisteína, na ação do tamoxifeno,<sup>2</sup> bem como a ingestão de plantas com efeitos anticoagulantes ou pró-coagulantes, dado que muitos destes doentes, em consequência de efeitos adversos de algumas terapêuticas, estão em maior risco de hemorragias (mielossupressão causada por quimioterapia), ou de tromboembolismo (fármacos hormonais, como o tamoxifeno, ou a estramustina e a talidomida).<sup>9</sup> Adicionalmente, os anticoagulantes são frequentemente utilizados para prevenir o tromboembolismo em doentes oncológicos.<sup>2</sup>

O uso de plantas com propriedades imunoestimulantes pode, em teoria, interferir com a resposta dos tumores aos tratamentos convencionais<sup>8</sup> e contrariar o efeito de fármacos imunossuppressores.<sup>2</sup>

## Uso de produtos à base de plantas por doentes oncológicos

AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM | DATA 2020-09-01

### Desafios na avaliação do risco de interações

É geralmente escassa a informação acerca de interações fármaco-planta em oncologia.<sup>3-5</sup>

A avaliação do risco de interações é geralmente levada a cabo por uma combinação de ensaios *in vitro*, que funcionam como triagem, e estudos específicos *in vivo*.<sup>3</sup> No caso dos produtos à base de plantas, a maioria dos dados provém de estudos *in vitro* ou estudos pré-clínicos em animais,<sup>2,4</sup> bem como de relatos de caso.<sup>4</sup> Para avaliar completamente o seu impacto, o fármaco e a planta devem ser estudados em conjunto, em humanos; contudo, são muito poucos os estudos conduzidos desta forma,<sup>2</sup> dado que esta metodologia é difícil de aplicar aos produtos à base de plantas,<sup>3</sup> uma vez que os ingredientes ativos responsáveis pela interação são muitas vezes desconhecidos. Estes produtos contêm um amplo espectro de substâncias, cujo teor pode variar consideravelmente entre marcas, e mesmo entre lotes, devido a problemas de padronização.<sup>1,3</sup> Isto é causado pela variação no cultivo, na colheita, no armazenamento e nas condições de processamento, pelo que a evidência publicada para uma determinada formulação pode não ser generalizável a outras.<sup>1</sup> Do mesmo modo, muitas vezes não existe informação acerca da biodisponibilidade e características farmacocinéticas dos componentes de plantas, o que leva a que a extrapolação de dados *in vitro* de interações planta-medicamento não tenha, em muitos casos, previsto corretamente os resultados do estudo *in vivo* correspondente.<sup>3</sup> Outro potencial problema, além da variabilidade na composição dos produtos, é a possível contaminação (p. ex. metais pesados), ou a presença de componentes não declarados. Assim sendo, interações clinicamente significativas podem também ocorrer com os adulterantes não declarados.<sup>1</sup>

Alguns dos estudos já citados, que avaliaram o uso de suplementos e produtos à base de plantas em doentes oncológicos, não encontraram evidências robustas acerca das implicações clínicas das interações, dado que os riscos são maioritariamente de carácter teórico.<sup>5,6</sup> A escassez de dados acerca de possíveis interações planta-medicamento nestes doentes e os diversos mecanismos complexos que podem estar envolvidos, tornam desafiante a estimativa do risco.<sup>5</sup>

### Comunicação com o doente

O uso de produtos à base de plantas por doentes oncológicos tem aumentado significativamente nas últimas décadas. Estes produtos têm atividade biológica<sup>2,8</sup> e muitas vezes carecem de

um controlo adequado.<sup>2</sup> Muitos deles não provaram eficácia, sendo as suas alegações devidas ao uso tradicional,<sup>5,8</sup> e, como tem vindo a ser referido, podem modificar o metabolismo de fármacos administrados concomitantemente.<sup>2,4,5</sup>

Tal como já foi referido, os estudos sugerem que o diálogo entre os doentes oncológicos e os profissionais de saúde acerca da utilização de produtos à base de plantas é raro.<sup>1,2,5</sup> De modo a assegurar cuidados eficazes, é fundamental estabelecer uma comunicação franca com o doente, fomentando nele a confiança que permita ao profissional de saúde recolher informação sobre o uso destes produtos.<sup>2,4,5,7,8</sup> Este deve tentar conhecer as expectativas dos doentes e ir ao encontro das suas necessidades,<sup>2,7</sup> aconselhando claramente acerca dos potenciais benefícios e riscos envolvidos,<sup>2,4,5</sup> especialmente os relativos a interações com fármacos,<sup>4,5</sup> de modo a auxiliar o doente a tomar decisões sobre o seu cuidado.<sup>7,8</sup> A falha em comunicar eficazmente com o doente que utilize suplementos pode resultar em perda de confiança, bem como na seleção, por parte do doente, de tratamentos não convencionais que sejam prejudiciais, inúteis, ineficazes e dispendiosos, quando possam existir terapêuticas eficazes.<sup>7</sup>

Se o uso de determinado produto parecer inadequado, os motivos - p. ex. risco de toxicidade ou redução da eficácia do tratamento - devem ser claramente explicados ao doente, caso contrário ele poderá continuar a toma sem o revelar.<sup>2</sup> Nos casos em que um produto pareça não constituir um risco, continuar o seu uso pode permitir ao doente uma sensação de controlo sobre a sua vida, mesmo que não existam provas de eficácia;<sup>8</sup> contudo, há que alertar o doente para que reporte quaisquer sinais ou sintomas no decorrer do uso.<sup>2</sup> Na ausência de evidência científica, é aconselhado, por prudência, evitar o uso concomitante de produtos à base de plantas e antineoplásicos.<sup>2,4</sup> O potencial risco de interações planta-medicamento supera qualquer hipotético benefício.<sup>4</sup>

Os profissionais de saúde têm, por vezes, dificuldade em localizar informação credível acerca deste tipo de produtos. É muito importante que melhorem os seus conhecimentos e adquiram a capacidade de aceder a recursos, ou obter aconselhamento de centros de informação atempadamente.<sup>2,5,8</sup>

Os farmacêuticos devem estabelecer uma comunicação aberta, com empatia, mas baseada em factos, que encoraje os doentes a solicitar informação previamente ao uso, o que permitirá diminuir os riscos de interações graves.<sup>8</sup> Deverão também reforçar a necessidade de comunicar ao médico assistente a toma de qualquer produto à base de plantas.

### Referências bibliográficas

- Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 [acedido a 14-05-2020]; 10(3): 359–377. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/259585731\\_Drug\\_interactions\\_with\\_phytotherapeutic\\_cs\\_in\\_oncology](https://www.researchgate.net/publication/259585731_Drug_interactions_with_phytotherapeutic_cs_in_oncology)
- Yeung KS, Gubili J, Mao JJ. Herb-Drug Interactions in Cancer Care. *Oncology (Williston Park).* 2018 [acedido a 14-05-2020]; 32(10): 516–520. Disponível em: <https://www.cancernetwork.com/oncology-journal/herb-drug-interactions-cancer-care>
- Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Med.* 2012 [acedido a 14-05-2020]; 78(13): 1458–1477. doi:10.1055/s-0032-1315117
- Fasino PS, Rapp GK. Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs-A Focus on Clinically Significant Findings. *Front Oncol.* 2019 [acedido a 14-05-2020]; 9: 1356. doi: 10.3389/fonc.2019.01356
- Alsanad SM, Williamson EM, Howard RL. Cancer patients at risk of herb/food supplement-drug

- interactions: a systematic review. *Phytother Res.* 2014 [acedido a 14-05-2020]; 28(12): 1749–1755. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/265056233\\_Cancer\\_Patients\\_at\\_Risk\\_of\\_HerbFood\\_Supplement-Drug\\_Interactions\\_A\\_Systematic\\_Review/link/5b30e1644585150d23cfb277/download](https://www.researchgate.net/publication/265056233_Cancer_Patients_at_Risk_of_HerbFood_Supplement-Drug_Interactions_A_Systematic_Review/link/5b30e1644585150d23cfb277/download)
- Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel A, Fernández C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients with Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *J Oncol Pract.* 2017 [acedido a 14-05-2020]; 13(7): e613-e622. doi:10.1200/JOP.2017.020859
- Frenkel M, Sierpina V. The use of dietary supplements in oncology. *Curr Oncol Rep.* 2014;16(11):411.
- Michaud LB, Karpinski JP, Jones KL, Espirito J. Dietary supplements in patients with cancer: risks and key concepts, part 2. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(5): 467–480.
- Michaud LB, Karpinski JP, Jones KL, Espirito J. Dietary supplements in patients with cancer: risks and key concepts, part 1. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(4): 369–381.