

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Interações entre suplementos alimentares e medicamentos**

**Mafalda Sousa Duarte**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo da Costa Morgado Figueira, Professora Associada com Agregação

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2024**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Interações entre suplementos alimentares e medicamentos**

**Mafalda Sousa Duarte**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo da Costa  
Morgado Figueira, Professora Associada com Agregação

**2024**



## Resumo

O aumento do consumo de suplementos alimentares em todo o mundo é notável, assim como o aumento no consumo de medicamentos. A primeira é resultante, não só pela consciencialização sobre saúde e bem-estar e pela procura de colmatar deficiências nutricionais, como também devido aos meios de comunicação social. Já a segunda deve-se principalmente ao envelhecimento da população e ao aumento da prevalência de doenças crónicas.

Desta forma é cada vez mais importante explorar as interações que podem ocorrer entre suplementos alimentares e medicamentos, para que possa ser feita uma utilização consciente e segura de ambos, sem que haja qualquer risco para o consumidor. Por isso, neste trabalho estão descritas as principais interações documentadas e uma breve análise das mesmas, abrangendo os suplementos à base de vitaminas, minerais, plantas, coenzimas, hormonas, probióticos, ácidos gordos polinsaturados e fibras e, também, diversos medicamentos de diversas classes farmacológicas como os anticoagulantes, antiplaquetários, antiarrítmicos, anti-hipertensivos, hipolipemiantes, hipoglicemiantes, antineoplásicos, imunossupressores, antibióticos, antirretrovirais, antiepiléticos, contraceptivos orais, hormonas de substituição, antiparkinsonianos, benzodiazepinas, antidepressivos tricíclicos, antifúngicos e anti-inflamatórios.

Para além de interações é abrangida, de uma forma breve, a legislação em vigor para a introdução no mercado de ambos os medicamentos e os suplementos alimentares de forma a compará-las e dar a perceber que não possuem o mesmo tipo de controlo e, portanto, não irão ter o mesmo tipo de segurança na sua utilização.

Por fim, destaca-se a importância da educação dos doentes sobre um uso informado e supervisionado deste tipo de produtos, incluindo o seu médico e também farmacêutico, para que haja a maximização dos benefícios terapêuticos minimizando os riscos associados.

**Palavras-chave:** Interação; Suplementos alimentares; Medicamentos; Eficácia.

# Abstract

The increase in the consumption of dietary supplements around the world is notable, as is the increase in the consumption of medicines. The first is the result, not only of awareness about health and well-being and the search to overcome nutritional deficiencies, but also due to the media. The second is mainly due to the aging of the population and the increase in the prevalence of chronic diseases.

Therefore, it is increasingly important to explore the interactions that may occur between dietary supplements and medicines, so that both can be used consciously and safely, without any risk to the consumer. Therefore, this work describes the main documented interactions and a brief analysis of them, covering supplements based on vitamins, minerals, plants, coenzymes, hormones, probiotics, polyunsaturated fatty acids and fibers, as well as various medicines from different pharmacological classes such as anticoagulants, antiplatelets, antiarrhythmics, antihypertensives, lipid-lowering agents, hypoglycemic agents, antineoplastics, immunosuppressants, antibiotics, antiretrovirals, antiepileptics, oral contraceptives, replacement hormones, antiparkinsonian agents, benzodiazepines, tricyclic antidepressants, antifungals and anti-inflammatories.

In addition to interactions, the legislation in force for the introduction of both medicines and dietary supplements onto the market is briefly covered in order to compare them and make it clear that they do not have the same type of control and, therefore, they will not have the same type of security when using them.

Finally, the importance of educating patients about the informed and supervised use of this type of products is highlighted, including their doctor and pharmacist, so that the therapeutic benefits can be maximized while minimizing the associated risks.

**Keywords:** Interaction; Dietary supplements; Medications; Effectiveness.

# Abreviaturas

SA – Suplementos Alimentares

ISAM – Interações entre Suplementos Alimentares e Medicamentos

EUA - Estados Unidos da América

Gb – Ginkgo biloba

DGAV – Direção Geral da Alimentação e Veterinária

ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

EMA - Agência Europeia do Medicamento

AVC - Acidente Vascular Cerebral

DNA - Ácido desoxirribonucleico

GABA - Ácido gama-aminobutírico

EFV - Efavirenz

CYP - Citocromo

SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

CoQ10 – Coenzima Q10

ATP - Adenosina trifosfato

INR - Razão Normalizada Internacional

RNA – Ácido ribonucleico

TP - Tempo de Protrombina

PUFAs - Ácidos gordos polinsaturados

EPA - Ácido eicosapentaenoico

DHA - Ácido docosa-hexaenóico

ALA - Ácido alfa lipóico

AACC - Associação Americana de Químicos de Cereais

## LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade

## Índice:

1	Introdução .....	8
2	Objetivos do Trabalho.....	9
3	Materiais e Métodos.....	10
4	Interações entre suplementos alimentares e medicamentos.....	11
4.1	Classificação dos tipos de interações .....	11
5	Suplementos Alimentares .....	13
5.1	O que são suplementos alimentares e a sua classificação .....	13
5.2	Regulamentação dos suplementos alimentares .....	14
5.3	Suplementos alimentares <i>versus</i> medicamentos .....	16
5.4	Suplementos alimentares à base de vitaminas .....	18
5.4.1	Vitamina K.....	18
5.4.1.1	Alimentos ricos em vitamina K .....	20
5.4.2	Vitamina D.....	21
5.4.3	Vitamina B9.....	23
5.4.4	Vitamina B12.....	24
5.5	Suplementos alimentares à base de minerais .....	26
5.5.1	Cálcio .....	26
5.5.2	Ferro.....	27
5.6	Suplementos alimentares à base de plantas .....	28
5.6.1	Ginkgo biloba.....	28
5.6.2	Hipericão.....	30
5.7	Suplementos alimentares à base de coenzimas .....	32
5.7.1	Coenzima Q10 .....	32
5.8	Suplementos alimentares à base de hormonas .....	33
5.8.1	Melatonina .....	33
5.9	Suplementos alimentares à base de probióticos.....	35
5.10	Suplementos alimentares à base de ácidos gordos polinsaturados .....	36
5.10.1	Omega-3.....	36
5.11	Suplementos alimentares à base de fibras.....	38
6	Conclusões .....	41
	Referências Bibliográficas .....	43

## Índice de Figuras:

Figura 1 - Classificação de alguns suplementos alimentares (12) .....	14
---	----

## Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Tipos de procedimentos de pedidos de AIM (15) .....	16
Tabela 2 -Algumas diferenças entre a regulamentação dos SA e dos medicamentos .	17

# 1 Introdução

O uso de Suplementos Alimentares (SA) tem vindo a ganhar cada vez mais popularidade, não só em Portugal, mas também a nível global, acompanhando as tendências das mudanças no estilo de vida e nas práticas de saúde, prometendo promover a mesma, assim como prevenir doenças e melhorar o desempenho físico e mental. Atualmente, são procurados por diversas faixas etárias, reduzindo-se a suscetibilidade que antes existia aquando da toma dos mesmos. Este aumento estará a ser impulsionado por diversos fatores como o declínio da qualidade da alimentação muitas vezes relacionado com um estilo de vida acelerado e com a maior recorrência ao uso de alimentos processados o que leva a uma diminuição no aporte de nutrientes essenciais, sendo necessário recorrer aos SA para compensar estas deficiências nutricionais. Para além disso, existe cada vez mais a perceção de que os SA possuem um carácter preventivo, ajudando não só a prevenir doenças crónicas, mas também promover o bem-estar geral. (1)

Paralelamente, observa-se também um aumento no uso de medicamentos, muito em parte devido ao envelhecimento da população e também o aumento da prevalência de doenças crónicas como o caso da diabetes e hipertensão, doenças cardiovasculares no geral e cancro. Assim, cada vez mais se verifica o aumento de população polimedicada. (2)

Estes factos combinados entre si, aumentam a probabilidade de interações medicamentosas e também interações entre SA e medicamentos, podendo resultar em diversos efeitos adversos, incluindo a redução da eficácia das terapêuticas mas também o aumento do risco de toxicidade. Muitas vezes, devido ao facto dos pacientes se sentirem seguros na utilização de SA, não sentem a necessidade de comunicar aos profissionais de saúde o seu uso, o que pode exacerbar os riscos de reações adversas. (3,4)

Concluindo, compreender estas interações é vital para garantir a segurança dos doentes e a eficácia dos seus tratamentos. Para isso, é necessário que haja a educação correta dos profissionais de saúde e do público em geral sobre os riscos e os benefícios do uso concomitante de medicamentos e SA para que seja garantido um uso responsável e informado destes produtos, permitindo que se retire todos os benefícios das suas utilizações. (3,4)

## **2 Objetivos do Trabalho**

A realização desta monografia teve como objetivo investigar as interações entre suplementos alimentares e medicamentos (ISAM), procurando compreender os efeitos resultantes da combinação desses dois tipos de produtos na saúde da população.

Desta forma, foi feita uma identificação e análise destas interações através da exploração da literatura científica de forma a perceber os seus mecanismos e o seu potencial para desencadear efeitos adversos. Assim, haverá uma melhor compreensão das implicações clínicas, tentando minimizar o risco das interações prejudiciais e promover o uso seguro e eficaz tanto dos medicamentos como dos SA, em conjunto.

### **3 Materiais e Métodos**

A pesquisa bibliográfica para esta monografia foi realizada entre os meses de janeiro de 2024 e junho de 2024. O motor de pesquisa preferencial foi o “PubMed”, tendo também sido utilizado o “Google Scholar”. Foram também consultados websites relativos, nomeadamente a Diretivas, Regulamentos e Decretos-Lei. Foram utilizadas palavras-chave gerais como “dietary supplements”, “drug interactions”, “supplement-drug interactions”, “pharmacokinetics”, assim como palavras-chave relacionadas com cada suplemento ou medicamento a abordar em cada tópico como, por exemplo, “probiotics”, “vitamin K”, “warfarin”, etc.

Quanto à seleção dos artigos, pretendeu-se eleger artigos compreendidos entre os anos 2000 e 2024 para tentar garantir ao máximo a relevância dos dados recolhidos, no entanto, existem estudos nesta monografia de anos anteriores aos anos 2000, apesar de numa pequena escala.

A análise dos artigos envolveu, primeiramente, uma triagem inicial, analisando os tópicos abordados nos mesmos e os resumos, tendo sido consultados cerca de 120 artigos no total. De seguida foi então feita a leitura dos artigos selecionados, tendo-se resumido a 74 artigos.

## **4 Interações entre suplementos alimentares e medicamentos**

Ainda não está bem claro quantas interações entre suplementos alimentares e medicamentos (ISAM) estão identificadas, uma vez que o potencial para as mesmas parece ser infinito, no entanto nem todas as interações identificadas são clinicamente relevantes ou preocupantes. Uma interação para ser considerada clinicamente significativa tem de alterar a resposta da terapêutica, quer esta seja pelo aumento ou pela diminuição da mesma, podendo resultar numa falha parcial ou total da terapêutica, ou até mesmo em eventos adversos. Contudo, nem todas as interações possuem um efeito negativo, uma vez que existem casos em que a utilização de SA é benéfica para o tratamento, podendo por exemplo, potencializar a eficácia do mesmo ou até reduzir efeitos adversos derivados do mesmo. (5)

Desta forma, torna-se cada vez mais importante dar atenção a esta área de estudo para que se possa tirar o melhor partido de ambas as partes e evitar que sejam cometidos erros que possam ser prejudiciais para a saúde do doente. (5)

### **4.1 Classificação dos tipos de interações**

As ISAM dividem-se em dois grandes grupos, mediante os mecanismos que envolvem a interação, sendo elas farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. (6)

As mais frequentes são as que envolvem os mecanismos farmacocinéticos podendo alterar a absorção, distribuição, metabolismo ou a excreção do medicamento ou do SA em questão. Relativamente à absorção, podem-se verificar alterações ao nível da sua velocidade ou da quantidade absorvida. Se existir, por exemplo, alteração do esvaziamento gástrico ou da motilidade intestinal a interação terá uma natureza fisiológica, mas se resultar de processos como a quelação ou a adsorção já terá uma natureza físico-química. Quanto ao metabolismo, as reações envolvidas podem implicar: reações de fase I, pela alteração ou exposição de grupos funcionais, através de reações de oxidação, redução ou hidrólise; e reações de fase II, tais como de glucoronoconjugação, metilação ou acetilação. Deste grupo, as interações resultam fundamentalmente da interferência enzimática das enzimas de fase I, mais especificamente do sistema enzimático Citocromo P450. (6)

Já as interações farmacodinâmicas ocorrem quando se verifica um efeito agonista ou antagonista em relação ao medicamento, fazendo com que o efeito do fármaco aumente ou diminua, respectivamente. (6)

## 5 Suplementos Alimentares

O uso de SA tem vindo a tornar-se uma prática cada vez mais comum na sociedade, de modo a ajudar a satisfazer as necessidades nutricionais. Embora tenha de ser realçado o facto de que o SA não deve ter como função substituir uma dieta equilibrada e adequada. No entanto, esta atividade reconheceu-se, inicialmente, como uma forma de evitar deficiências em alguns micronutrientes essenciais, mas, atualmente, parece ter adquirido um papel de conforto para os consumidores que enfrentam uma oferta alimentar cada vez mais nutricionalmente inadequada. Uma vez que os SA também começaram por ser somente à base de vitaminas e minerais, mas mais tarde foram muito mais generalizados e foram sendo permitidas moléculas muito diversas. (7)

Apesar do consumo deste tipo de produtos estar a aumentar cada vez mais, continua a haver uma escassez de dados sobre a utilização dos mesmos a nível europeu. Com base em estudos realizados nos últimos anos, foi estimado que mais de metade dos adultos nos Estados Unidos da América (EUA) e nos países Europeus usam SA. (8) Este consumo varia consideravelmente com os subgrupos populacionais, tendo-se percebido que os maiores consumidores são a população idosa. Quando comparando o consumo dos mesmos por género, observou-se que as mulheres encontram-se em maior proporção. Concluiu-se também que o uso de SA correlaciona-se positivamente com o nível educacional e socioeconómico e, também com fatores de estilo de vida saudáveis, como não ser fumador, não ingerir em excesso bebidas alcoólicas, não ter excesso de peso e ser fisicamente ativo. (8,9)

### 5.1 O que são suplementos alimentares e a sua classificação

Segundo o artigo 3º do Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho, os SA são definidos como “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”. (10)

Desta forma, os SA, não sendo medicamentos, não podem exercer ação farmacológica, imunológica e metabólica e, portanto, não se destinam a modificar funções fisiológicas nem tratar ou prevenir doenças, mas na realidade muitos dos compostos que podem estar em SA podem ter ações fisiológicas que podem prevenir o aparecimento precoce de doenças crônicas não transmissíveis. É o caso, por exemplo, de alguns compostos fenólicos que têm atividade antioxidante e anti-inflamatória que, como se sabe, são mecanismos envolvidos no desenvolvimento de algumas dessas doenças. (11)

Quanto à classificação dos SA, esta nem sempre é clara, uma vez que poderão existir sobreposições nas diferentes categorias. No entanto, consideram-se três grandes grupos: as vitaminas e minerais; as plantas e extratos botânicos; e as outras substâncias. Este último grupo é subdividido também por três categorias sendo elas as fibras e probióticos, ácidos gordos essenciais e, por fim, os aminoácidos e enzimas. Na figura 1 encontra-se um quadro com algumas das classificações juntamente com alguns exemplos, existindo ainda outras substâncias como os compostos fenólicos, os probióticos e as hormonas que dão lugar a outro tipo de SA. (12)

Para além destas categorias, considera-se uma outra, designada produtos fronteira. Nesta, estão incluídos compostos que podem estar simultaneamente definidos tanto como medicamentos ou como SA, dependendo das doses, o que faz com que substâncias como a glucosamina, melatonina, valeriana, Ginkgo biloba (Gb), etc., possam ser comercializadas com requisitos diferentes, mediante a legislação alimentar ou a legislação de medicamentos. (12)

<b>Grupos e categorias de suplementos alimentares</b>	
<b>Vitaminas e minerais</b>	Exemplos: Vitamina A, vitamina D, cálcio
<b>Plantas e extratos botânicos</b>	Aloe vera, Ginkgo bilaba, Panax ginseng
<b>Outras substâncias</b>	<b>Fibras e Probióticos</b> — Inulina, Lactobacillus acidophilus, outras leveduras
	<b>Ácidos gordos essenciais</b> — Ácido docosa-hexaenóico (DHA), ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido gama-linoleico
	<b>Aminoácidos e Enzimas</b> — L-arginina, taurina, coenzima Q10

**Figura 1 Classificação de alguns suplementos alimentares (12)**

## **5.2 Regulamentação dos suplementos alimentares**

A regulamentação dos SA é fundamental para definir a sua correta utilização, garantindo limites máximos de segurança para as substâncias utilizadas nos mesmos,

uma vez que a ingestão excessiva de minerais e vitaminas bem como de outros compostos existentes nos suplementos que têm efeitos fisiológicos e podem provocar efeitos adversos e também interferir com a medicação que possa estar, nalguns casos, a ser utilizada. Para além de limites máximos, são também garantidos limites mínimos para que os compostos estejam em quantidades significativas de modo a cumprirem o objetivo de complementar corretamente um regime alimentar e quantidades adequadas de outros compostos que possam estar a ser utilizados por razões profiláticas e/ou ajudar nos efeitos adversos de alguns tratamentos e terem efeitos fisiológicos que possam ajudar esses mesmos tratamentos. Portanto, são dadas instruções específicas aos fabricantes, de forma a colocar no mercado SA seguros para os seus consumidores e também as doses adequadas a serem tomadas. (10)

Na União Europeia, atribui-se a cada um dos Estados-Membros a competência e responsabilidade de decidir se um produto é classificado como SA ou como medicamento. Esta decisão é feita de acordo com as respetivas legislações em vigor e é, por esta razão, que o enquadramento de um produto pode variar de país para país. Em Portugal, os SA para serem comercializados têm de respeitar o Decreto-Lei nº136/2003, o qual transpõe a Diretiva 2002/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de Junho de 2002. (12)

De forma a serem introduzidos no mercado nacional e iniciar a comercialização dos mesmos, os fabricantes, distribuidores ou importadores do SA têm a responsabilidade de notificar à Direção Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV), que é a autoridade competente para fazer a avaliação do processo e dar autorização de ser colocado no mercado. Caso a notificação esteja em conformidade com o devido procedimento e com toda a documentação requerida, esta é aceite, seguindo-se para a apreciação da mesma. Se no prazo máximo de 60 dias a contar da receção da notificação, a autoridade competente não informar o notificante da sua decisão, presume-se que a decisão é favorável. Durante este processo a autoridade competente poderá pedir informações complementares, os quais o notificante tem um prazo de 15 dias para as prestar, ficando, neste caso, suspenso o prazo de 60 dias mencionado anteriormente. Para além da notificação para comercialização inicial, qualquer alteração que seja feita à composição do SA, ao fabrico, à sua distribuição, à colocação no mercado ou à rotulagem tem de ser comunicada à autoridade competente, no prazo de 10 dias úteis após a sua ocorrência com as respetivas adaptações necessárias. (4,13)

Para serem aceites e então comercializados no mercado nacional, existem critérios a respeitar quando à sua constituição e modo de apresentação. Deste modo, no Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho constam distintos artigos referentes a: vitaminas e minerais, onde são indicadas todas as substâncias que podem ser utilizadas num SA; quantidades de vitaminas e minerais, que aborda como são fixadas as quantidades das mesmas neste tipo de produtos e que têm de ser respeitadas; rotulagem, enumerando todos os tópicos de informação essenciais a estar presentes na mesma; modo de apresentação da rotulagem, explicitando as menções que não podem estar feitas na mesma; e indicação de nutrientes, relativo ao que tem de ser declarado no rótulo e como deve ser realizado. No entanto, ainda existe falta de legislação relativamente a outros SA que não as vitaminas e os sais minerais. (10)

Após a introdução no mercado e já durante a comercialização dos SA, estes passam a ser fiscalizados pela Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), de modo a garantir que são cumpridas todas as normas. (14)

### **5.3 Suplementos alimentares *versus* medicamentos**

O processo de introdução no mercado dos medicamentos é completamente diferente daquele que ocorre com os SA, na medida em que possui uma legislação e controlo muito mais apertado e rigoroso dando, naturalmente, uma segurança mais elevada ao consumidor. Uma vez que Portugal é membro da União Europeia, a aprovação dos medicamentos não se rege apenas por normas nacionais, mas sim pelas normas e procedimentos que compõem o sistema europeu de regulação desta área. (15)

Existem quatro tipos de procedimentos no sistema europeu para o pedido e concessão de autorização de introdução no mercado (AIM) dependendo se a mesma está, por exemplo, a ser pedida pela primeira vez ou que tipo de medicamento é, se é apenas para território nacional ou se é para todos os Estados-Membros, etc. Na tabela 2 encontram-se os tipos de procedimentos e o que define cada um dos mesmos. (15)

**Tabela 1 - Tipos de procedimentos de pedidos de AIM (15)**

<b>Tipos de procedimentos</b>	<b>Descrição</b>
-------------------------------	------------------

Procedimento nacional	Quando se pretende que o medicamento seja aprovado apenas para colocação no mercado de um estado-membro, neste caso, Portugal.
Procedimento de reconhecimento mútuo	Quando o medicamento já possui AIM num estado-membro e se pretende que seja aprovado em mais estados-membros.
Procedimento descentralizado	Quando o medicamento ainda não possui AIM em nenhum estado-membro e se pretende que seja aprovado em vários estados-membros, simultaneamente.
Procedimento centralizado	Quando se pretende que a AIM seja válida em todos os estados-membros da União Europeia.

Para além disto, o tipo de medicamento também influencia o tipo de procedimento selecionado, uma vez que medicamentos biológicos, substâncias ativas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), neoplasias, doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças autoimunes e outras disfunções imunitárias, doenças virais e medicamentos órfãos o procedimento passa a ser obrigatoriamente o centralizado, sendo diretamente avaliado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), ficando válido, se aprovado, em todos os estados-membros. (15)

Analisando a regulamentação de ambos é possível definir algumas diferenças. Na tabela 2 estão identificadas algumas dessas diferenças.

**Tabela 2 -Algumas diferenças entre a regulamentação dos SA e dos medicamentos**

	<b>Suplementos Alimentares</b>	<b>Medicamentos</b>
Regulação e aprovação	Não requerem aprovação prévia por nenhuma entidade reguladora, sendo que a responsabilidade de segurança e eficácia é dos fabricantes	Requerem aprovação prévia pela EMA e/ou INFARMED após testes clínicos rigorosos, dependendo do tipo de procedimento

Padrões de segurança e eficácia	Devem ser seguros para consumo, mas não precisam de demonstrar eficácia	Para serem aprovados têm de demonstrar tanto segurança quanto eficácia
Monitorização pós-comercialização	A intervenção regulatória ocorre principalmente se ocorrerem problemas de segurança, caso sejam identificados	São sujeitos a uma monitorização rigorosa e contínua após a entrada no mercado

## 5.4 Suplementos alimentares à base de vitaminas

### 5.4.1 Vitamina K

A vitamina K é necessária para a modificação pós-tradução de cerca de 19 proteínas. Dentro destas proteínas, 12 delas estão relacionadas com os fatores de coagulação produzidos no fígado, sendo por isso, tradicionalmente relacionada com a coagulação sanguínea. (16) No entanto, possui outras funções fisiológicas como, por exemplo, a calcificação do tecido conjuntivo, processo este essencial nos ossos, através da regulação da osteocalcina, sendo por isso, também recomendada suplementação aquando situações de osteoporose. (17)

Apesar da denominação comum de “vitamina K”, esta não é apenas um composto único, mas sim um termo de vários compostos semelhantes que compartilham uma estrutura em comum, o seu núcleo 2-metil-1,4-naftoquinona. (18)

A vitamina K1 também denominada por filoquinona é um composto encontrado em organismos fotossintéticos como cianobactérias, algas e plantas verdes e constitui cerca de 75 a 90% de toda a vitamina K da nossa dieta. Esta é obtida principalmente através de verduras, tal como couves, espinafres e alfaces verdes, soja e óleos vegetais. (19)

A vitamina K2 refere-se ao grupo de menaquinonas que podem ser encontradas em alguns alimentos de origem animal como na gema do ovo e diversos queijos. No entanto, estas também são sintetizadas ativamente pelas bactérias do trato intestinal. (19)

A forma mais simples, que contém apenas o núcleo comum ao grupo, é conhecida como vitamina K3 ou menadiol. Ao contrário das restantes, esta é obtida através da

dieta. Já a vitamina K4 está associada a outras formas sintéticas de vitamina K, podendo ser uma forma reduzida da K3 ou dos seus ésteres. (18)

Nos SA a forma predominante é a vitamina K1 que pode ser produzida sinteticamente pela condensação da naftoquinona ou através de microalgas e cianobactérias cultivadas em biorreatores. Esta última é uma opção muito promissora devido ao aumento da procura por produtos de origem natural e de produção sustentável. (18)

Este tipo de suplementação é recomendada em casos de deficiência devido a hemorragias recorrentes, doenças hepáticas que possam comprometer a correta produção dos fatores de coagulação, na osteoporose e na menopausa, de forma a prevenir situações mais suscetíveis derivadas das alterações hormonais, sendo uma delas, a osteoporose menopáusicas. (17) Têm sido realizados cada vez mais estudos sobre a suplementação com vitamina K em doenças cardiovasculares, no cancro, na diabetes e também numa possível relação desta vitamina com a função cognitiva, no entanto, uma vez que a evidência científica ainda é limitada, não podem ser feitas recomendações a estes níveis. (18)

Devido ao seu papel importante na coagulação não será surpreendente que a vitamina K apresente interações com medicamentos anticoagulantes, mais precisamente com a varfarina. A varfarina tem como função inibir a epóxido redutase da vitamina K, uma enzima essencial para ativação da vitamina K que se encontra disponível no organismo, conseguindo controlar as reservas funcionais da mesma e, assim, alterar a síntese dos fatores de coagulação. (16,20)

Desta forma, alterações bruscas no consumo diário de vitamina K têm um efeito significativo na resposta a este tipo de coagulantes, influenciando o efeito terapêutico. Ou seja, um aumento no consumo de vitamina K, mesmo que num breve período de tempo está associado a uma redução da resposta anticoagulante da varfarina e uma diminuição pode levar a um excesso dessa mesma resposta. (55,56)

Apesar da suplementação com vitamina K alterar a resposta da varfarina, a sua utilização não possui apenas contras como a diminuição da sua eficácia, uma vez que alguns estudos estabeleceram um benefício na suplementação de vitamina K em pacientes com uma resposta instável a anticoagulantes. Nesse estudo, foi observado que doentes com maiores reservas corporais de vitamina K permitiram uma ativação constante dos fatores de coagulação e, por isso, obtiveram um controlo estável da

anticoagulação. Pelo contrário, em doentes com uma menor ingestão diária de vitamina K leva a um rápido esgotamento das reservas corporais e, portanto, qualquer alteração, mesmo que pequena na ingestão diária de vitamina K pela alimentação, traduz-se, a nível fisiológico, em grandes variações da produção de fatores de coagulação ativos, fazendo com que o doente se torne instável. Desta forma, concluiu-se que a suplementação de vitamina K nestes casos ajuda a controlar a coagulação e alcançar a estabilização dos doentes. (55)

#### **5.4.1.1 Alimentos ricos em vitamina K**

Para além de suplementos de vitamina K, existem alimentos ricos na mesma que têm efeitos semelhantes, tal como o chá verde. O chá verde, produzido a partir das folhas da planta *Camellia sinensis*, é uma das bebidas mais populares em todo o mundo e devido ao reconhecimento dos seus benefícios para a saúde, tem vindo a ser cada vez mais estudada. (39)

Possui diversos benefícios devido à variedade de componentes bioativos que o compõem, para além da vitamina K. Os seus principais componentes são: as catequinas, que possuem elevado poder antioxidante e também propriedades importantes na prevenção de doenças cardiovasculares e cancro; a cafeína, que melhora a função cerebral e aumenta o metabolismo das gorduras; aminoácidos, tal como a L-teanina que é exclusiva do chá e que promove efeitos calmantes; vitaminas, tais como a K, C, B2 e E; minerais como o manganês, potássio e manganésio; e outros polifenóis além das catequinas que possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. (40,41)

Estão relatados dezenas de benefícios do chá verde para a saúde humana, para além das referidas já anteriormente, tais como o aumento da densidade mineral óssea, diminuição da perda dentária, prevenção da periodontite e cáries dentárias, assim como proteção contra infeções por *Helicobacter pylori*, vírus influenza e *Herpes simplex*. Auxilia também na redução da pressão arterial, no risco de acidente vascular cerebral (AVC), na melhoria do perfil lipídico, na prevenção do stress oxidativo, hepatotoxicidade, obesidade, doenças degenerativas, diabetes tipo II e diversas doenças coronárias. (39,41–43)

Estudos demonstram que beber grandes quantidades deste chá pode causar alterações clinicamente significativas na atividade da varfarina, tal como acontece com os

suplementos de vitamina K. Assim, o aumento do consumo de chá verde, pode diminuir a eficácia da varfarina neutralizando os seus efeitos anticoagulantes. (20)

Para além da interação do chá verde com a varfarina, outros estudos demonstram que devido à sua composição em polifenóis, este apresenta, não só propriedades antioxidantes como também quimiopreventivas, conseguindo induzir a apoptose, inibir a angiogénese tumoral, as enzimas envolvidas na replicação celular e síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e também as vias de sinalização intracelular, necessárias para a divisão celular. Já as catequinas revelaram capacidade de inibir a angiogénese e a capacidade invasiva das células tumorais. (21,22)

Desta forma, o chá verde foi posto à prova para se perceber o seu papel no tratamento do cancro. Num ensaio clínico realizado em doentes com cancro da mama submetidos a radioterapia e em suplementação com galato de epigallocatequina, um polifenol, foi demonstrado uma interação sinérgica entre ambos, tendo havido uma potenciação da radioterapia. Noutro estudo o chá verde também demonstrou ser um adjuvante promissor da quimioterapia e radioterapia devido ao seu papel na melhoria dos efeitos adversos da terapêutica como também devido aos efeitos sinérgicos entre ambos. (21,22)

Por outro lado, o chá verde inibe o citocromo (CYP) 3A4 e, portanto, fármacos que sejam metabolizados pelo mesmo, como por exemplo o tamoxifeno, vão ver a sua metabolização diminuída e a sua biodisponibilidade aumentada, aumentando o potencial para interações entre ambos. Já a inibição da glicoproteína-P também leva ao aumento da biodisponibilidade de fármacos, tal como o verapamilo. (23)

#### **5.4.2 Vitamina D**

A vitamina D possui duas formas principais, a D3 e a D2. A vitamina D3 ou colecalciferol é formada endogenamente na pele após exposição à luz solar ou ultravioleta, devido à conversão do 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D e depois em colecalciferol, ou pode ser obtida a partir de certos alimentos, como os peixes gordos, tal como a cavala. Já a vitamina D2, também designada de ergocalciferol, é obtida pela irradiação do esteroide ergosterol de plantas e fungos e também obtida através de fontes alimentares como laticínios e cereais. (24,25)

Para além destas formas de vitamina D, existe ainda o calcidiol, sendo esta a forma como é armazenada no nosso organismo e o calcitriol, a forma ativa da mesma. (26)

Esta vitamina tem uma função essencial na manutenção de um metabolismo mineral e ósseo saudável, através do seu papel na absorção intestinal de cálcio e fosfato e no controlo endócrino negativo do calcitriol através da secreção de paratormona, uma vez que esta hormona tem o papel de converter a vitamina D na sua forma fisiologicamente ativa. (27)

Para além destas funções, a vitamina D também contribui para uma variedade de efeitos não relacionados com o metabolismo mineral e ósseo, incluindo a manutenção do normal funcionamento do sistema imunológico através da modulação das respostas imunológicas, regulação da pressão arterial, renoproteção, prevenção de complicações cardiovasculares, doenças degenerativas, assim como, oncológicas, regulação da produção de insulina e prevenção contra a diabetes, entre outras. (26–28)

Para obter os seus benefícios máximos e reduzir os riscos desta pluralidade de doenças, são necessárias ingestões de vitamina D superiores às atualmente recomendadas. (28) Em Portugal, apesar do que se possa acreditar, devido à alta exposição solar durante todo o ano, a carência de vitamina D é algo presente em cerca de 78% da população. (29) Segundo o estudo VITACOV, isto estará a acontecer devido à prevalência de polimorfismos genéticos na população portuguesa, predispondo à carência de vitamina D e, por isso, mesmo que a população esteja exposta ao sol, não há garantia de que os níveis de vitamina D necessários consigam ser alcançados. (30) Apesar desta carência não ser muito acentuada e não produzir efeitos notórios a curto prazo na maior parte população, a longo prazo, poderá vir a surtir efeitos na qualidade de vida e na saúde dos portugueses. (28)

Existe um mecanismo potencial para interações entre a vitamina D e a atorvastatina que é a competição pela atividade do CYP3A4, uma vez que esta estatina é metabolizada principalmente por esta enzima e que a vitamina D é indutora da mesma. Com base em alguns dados, existe a sugestão de que há uma relação entre os níveis de vitamina D e a eficácia da atorvastatina, sendo necessário níveis adequados desta vitamina para que consiga reduzir os níveis lipídicos. (31,32)

Um estudo demonstrou que ocorreram concentrações menores de atorvastatina e dos seus metabolitos nos participantes que foram suplementados com 800 UI/d de vitamina D por 6 semanas, em comparação com os que não a receberam. Apesar disso, os níveis

de colesterol também foram mais baixos durante a suplementação, havendo, assim uma correlação positiva entre a toma de ambos. (31)

Ainda outro estudo verificou que os doentes com deficiência em vitamina D não responderam a doses baixas ou altas de atorvastatina em termos de colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade (LDL) durante 12 meses, enquanto os doentes suplementados com vitamina D já apresentaram a redução esperada no colesterol. (32)

O facto de a vitamina D ser um indutor do CYP3A4, proporciona também um aumento do metabolismo da atorvastatina e dos seus metabolitos, levando à redução da sua toxicidade e dos efeitos adversos induzidos pela mesma, tal como as mialgias associadas à toma deste fármaco. Assim, conclui-se mais um efeito positivo e vantajoso desta interação. (32)

### **5.4.3 Vitamina B9**

A vitamina B9, comumente designada de ácido fólico ou folato é uma das vitaminas mais importantes para o bom funcionamento celular do corpo humano. (26) O folato encontra-se armazenado, apesar de em pequenas quantidades, no fígado e chega ao organismo na forma de diidrofolato que é depois convertido em tetraidrofolato, a forma biologicamente ativa. Este, após ser convertido em 5-10-metilnotetraidrofolato, pode divergir por caminhos celulares diferentes, como em direção à síntese de DNA ou síntese de metionina, onde tem o papel de aceitar ou doar grupos carbono, através de sua oxidação e redução, permitindo estes processos metabólicos. (27,28) Desta forma, a vitamina B9 tem um papel crucial na síntese de purinas, pirimidinas, ácidos nucleicos, metabolismos de diversos aminoácidos, na homeostase, sendo extremamente importante nos tecidos onde ocorre a divisão celular como nos tecidos fetais, no sistema hematopoiético e no epitélio do trato gastrointestinal. (26,28)

O ser humano consegue produzir uma quantidade muito residual de vitamina B9 através da microflora intestinal e, por isso, para atingir os níveis necessários e essenciais, esta tem de ser ingerida diariamente na dieta. (26) Das fontes da mesma fazem parte vegetais de folhas verdes como espinafres, brócolos e alface, fígado, ovos, nozes, grãos integrais, sementes de girassol, tomate e beterraba. (27)

No caso da deficiência da mesma, todas as reações no metabolismo do carbono estão comprometidas, em diversos graus, resultando na acumulação de substratos e intermediários metabólicos resultando em diversas alterações fisiológicas tais como,

anemia megaloblástica, diminuição do número de glóbulos brancos e plaquetas, influencia o desenvolvimento de alguns tipos de cancro, anomalias de desenvolvimento incluindo do tubo neural, distúrbios no funcionamento do sistema nervoso incluindo doenças neurodegenerativas, aterosclerose e disfunções relacionadas com o sistema cardiovascular. Níveis adequados desta vitamina são extremamente importante nas grávidas, uma vez que a deficiência da mesma causa distúrbios do desenvolvimento fetal, derivado do seu papel na formação e crescimento celular. Desta forma, este tipo de suplementação é utilizada principalmente aquando de uma gravidez e anemias megaloblásticas, no entanto, existem muitos outros usos terapêuticos, apesar de menos impactantes, como na proteção contra neoplasias na colite ulcerosa, prevenção da displasia cervical e tratamento do vitiligo. (26,28,29)

O metotrexato atua como um antagonista do ácido fólico, uma vez que inibe a enzima diidrofolato redutase, bloqueando a conversão diidrofolato em tetrahydrofolato, que é a forma ativa do ácido fólico e necessária para a replicação celular. Desta forma, a terapêutica com metotrexato faz diminuir os níveis da vitamina B9 no organismo, tal como acontece nos doentes com artrite reumatóide, psoríase, cancro, etc. (30,31)

Desta forma, a suplementação desta vitamina é recomendada durante a toma de metotrexato como profilaxia contra a toxicidade do mesmo, nos casos da artrite reumatoide e na psoríase, uma vez que vários estudos já demonstraram que reduz a toxicidade sem afetar a eficácia da terapêutica, sendo que até colabora com a mesma. Isto porque tem de haver um equilíbrio entre a eficácia da terapêutica e a toxicidade da mesma, uma vez que se o tratamento não for tolerável para o doente, não será possível prosseguir com o mesmo. Desta forma, a suplementação é crucial para que o tratamento seja feito até ao fim e consiga ser eficaz. Quanto à suplementação de vitamina B9 em casos de cancro a mesma já não é recomendada, uma vez que altera negativamente a eficácia do tratamento antineoplásico. (31)

#### **5.4.4 Vitamina B12**

A vitamina B12 faz parte da família de compostos designados de colabaminas, devido à presença de cobalto ligado a um grupo cianeto. Dependendo dos outros compostos que se ligam a esta molécula base pode receber outras designações tais como, ciancolabamina, metilcolabamina, aquacolabamina, desoxiadenosilcobalamina e hidroxicobalamina. (33–35)

A colabamina é sintetizada por bactérias no trato gastrointestinal dos animais a partir da vitamina B2 ou riboflavina, sendo depois absorvida pelos mesmos, permanecendo nos seus tecidos. Por esta razão, a única fonte desta vitamina, exceto os SA, é os alimentos de origem animal, uma vez que o Homem também não a consegue sintetizar. Entre os alimentos mais ricos encontram-se o fígado, carne bovina e de cordeiro, frango, ovos e lacticínios. (34–36)

Depois de ingerida, a vitamina B12 é reduzida e convertida em duas formas ativas, a desoxiadenosilcobalamina e a metilcolabamina, sendo ambas essenciais para diversas reações bioquímicas, funcionando como co-fator de duas enzimas. (34,35)

A metilcolabamina é fulcral na ação da metionina sintetase, localizada no interior das células, sendo responsável pela metilação da homocisteína em metionina, um aminoácido essencial necessário para a formação de S-adenosilmetionina, um dador universal de metil para quase 100 substratos diferentes, incluindo DNA, ácido ribonucleico (RNA), purinas, pirimidinas, proteínas e lípidos. Já a desoxiadenosilcobalamina é essencial na ação da L-metilmalonil-CoA mutase, convertendo metilmalonil-CoA em succinil-CoA sendo esta fundamental para a obtenção de energia do ciclo de Krebs e também na formação do grupo heme da hemoglobina. (33,34,37)

Assim, a deficiência em vitamina B12 pode desencadear uma série de alterações fisiológicas por diversas vias, incluindo anemias megaloblásticas, declínios cognitivos, doenças ao nível do sistema nervoso, demências, doenças cardiovasculares, doenças oncológicas, osteoporose entre outras. (37–39)

Por todas estas razões, é essencial controlar os níveis de vitamina B12, principalmente em grupos de risco, como idosos, vegetarianos, veganos e pessoas com outras condições que possam afetar a absorção da mesma, como doença celíaca, doença de Crohn, anemia perniciosa, pela realização de uma gastrectomia ou até pela polimedicação, de forma a prevenir complicações associadas a esta hipovitaminose. (37–39)

Esta vitamina tem um papel também importante na terapêutica do metotrexato, afetando a eficácia do mesmo, no entanto, interage de forma indireta. O que acontece é que a vitamina B12 é essencial para a regeneração do tetrahidrofolato a partir do 5-metiltetrahidrofolato, no entanto se houver deficiência da mesma, não irá acontecer esta regeneração, não sendo completado o ciclo da metionina. Desta forma, os cofatores do

ácido fólico não são sintetizados porque dependem do tetrahidrofolato, que se encontra diminuído, havendo a diminuição da vitamina B9. Ou seja, a vitamina B12 diminui a eficácia do tratamento porque provoca uma redução nos níveis de vitamina B9. (40)

## **5.5 Suplementos alimentares à base de minerais**

### **5.5.1 Cálcio**

O cálcio é o quinto elemento mais abundante no corpo humano, com mais de 99% residindo no esqueleto como um complexo cristal mineral de fosfato de cálcio. Embora o cálcio esquelético seja um dos principais contribuintes para a resistência estrutural dos ossos, ele também serve como reservatório para manter as concentrações séricas de cálcio, uma vez que diariamente milhares de miligramas de cálcio difundem-se passivamente para dentro e para fora do osso. Quando a ingestão de cálcio é insuficiente a partir de fontes dietéticas e suplementares, ocorre uma perda compensatória de cálcio do osso, enfraquecendo o esqueleto e aumentando o risco de fratura. (41)

Para além do seu papel tão conhecido na manutenção da saúde óssea, existem evidências de que a suplementação de cálcio pode estar associada a outros resultados benéficos, não relacionados com o esqueleto ósseo, tais como diminuição do risco de desenvolvimento de pólipos adenomatosos no cólon, cancro e também da ocorrência de pré-eclâmpsia. Além destes, outros ensaios clínicos demonstraram também que a suplementação de cálcio foi associada a melhorias nas concentrações lipídicas séricas, particularmente em mulheres, devido à ligação do cálcio aos ácidos gordos e biliares no intestino, levando à redução da absorção e reabsorção dos mesmos. (41,42)

No entanto, a suplementação de cálcio não é isenta de controvérsia e os seus benefícios para a saúde esquelética precisam de ser equilibrados com os riscos potenciais para doenças cardiovasculares, uma vez que existem estudos que sugerem um potencial efeito prejudicial deste tipo de suplementação e a saúde cardiovascular, nomeadamente doença aterosclerótica, enfarte do miocárdio ou AVC. Embora alguns estudos tenham mostrado estas associações, outros mostram estas associações exatamente na direção oposta, estando-se num paradigma incerto e, por isso, alguns autores defendem que as evidências apresentadas até ao momento sobre esta hipótese são insuficientes para justificar uma mudança nas recomendações que aconselham o uso de SA de cálcio para promover uma saúde óssea ideal em indivíduos que não obtenham a ingestão recomendada de cálcio através da alimentação. (41,42)

Foi relatado que este mineral interage com certos antibióticos, nomeadamente as tetraciclina e as fluoroquinolonas, diminuindo a absorção dos mesmos, uma vez que reduz a biodisponibilidade devido à formação de quelatos. No caso da ciprofloxacina, a redução da biodisponibilidade pode até chegar até aos 40%, diminuindo significativamente a eficácia do tratamento, colocando-o em causa, podendo aumentar a possibilidade de ocorrência de complicações. Desta forma, é aconselhado que os doentes façam a toma separada no tempo, entre 2 a 4 horas ou até mesmo a interrupção do suplemento no período de tempo em que estão a fazer o tratamento com estes antibióticos, uma vez que o mesmo costuma ser curto e não irá colocar em causa a eficácia do SA. (43)

Um outro estudo relatou que SA de cálcio, tanto na forma de carbonato de cálcio, como na forma de citrato e acetato, levaram a uma diminuição da absorção de levotiroxina quando administrados concomitantemente com a mesma. Embora o efeito médio na absorção de levotiroxina tenha sido modesto para todas as três formulações de cálcio, uma diminuição de 20% a 25% na absorção é significativa e pode ser ainda maior em alguns doentes. Alterações desta magnitude podem resultar em efeitos clinicamente importantes em doentes que façam tratamento com a mesma, uma vez que reduz a eficácia do mesmo. Desta forma, recomenda-se que os doentes sejam alertados para tomarem a levotiroxina bem separada no tempo, não só de suplementos de cálcio, como também de alimentos ricos no mesmo. (44)

### **5.5.2 Ferro**

O ferro é um mineral essencial para a saúde do ser humano, tendo um papel importante em diversas funções cruciais do organismo. Para além de ser um componente da hemoglobina e da mioglobina, participa também em reações enzimáticas, na síntese de DNA, no metabolismo proteico, na produção de energia, no correto funcionamento do sistema imunitário, nos mecanismos de termorregulação, na função cognitiva, etc. No entanto, a sua principal função é armazenar e transportar ferro como mioglobina e hemoglobina por todo o corpo. Caso haja uma deficiência em ferro, estas proteínas não podem ser sintetizadas, comprometendo a produção de eritrócitos, resultando em anemia, sendo a mais comum a anemia ferropénica. (45,46)

A suplementação de ferro é então indicada por estados de deficiência do mesmo devido, por exemplo, a anemia ferropénica, deficiência nutricional, má absorção, inflamação

crônica, perda sanguínea ou aumento da necessidade corporal de ferro. Este tratamento visa principalmente repor as reservas de ferro no corpo e proporcionar alívio sintomático que pode passar por fadiga, fraqueza, falta de ar, taquicardia, desmaios, alteração no estado mental, hipotermia, entre outras. (45)

Estão documentadas diversas interações do ferro com medicamentos, desde antibióticos, a inibidores da bomba de prótons, a antiparkinsonianos. (46)

Foi demonstrado que o ferro quando tomado concomitantemente com a tetraciclina provoca uma redução de aproximadamente 50% nos níveis plasmáticos da mesma e alguns de seus derivados vêm os seus níveis plasmáticos reduzidos até 80-90%. O mesmo acontece com a ciprofloxacina, tendo uma redução de 75% nas suas concentrações máximas e uma redução de 64% na sua biodisponibilidade. Outras quinolonas e fluoroquinolonas também são afetadas desta forma, uma vez que o ferro cria um precipitado com as mesmas, reduzindo a sua absorção. Desta forma, a administração de ferro 3 horas antes ou 2 horas depois destes antibióticos evita a diminuição dos seus níveis. (47,48)

Os medicamentos antiparkinsonianos como a levodopa, metildopa e carbidopa, quando tomados com ferro também vêm a sua absorção gastrointestinal diminuída, também devido à formação de complexos. Se o doente apresentar sintomas parkinsonianos disruptivos o ferro deve ser evitado ou se isso não for possível, a dose dos medicamentos deve ser aumentada. No caso da metildopa, o ferro pode causar o agravamento da hipertensão, não sendo recomendada a sua administração concomitante. (47,48)

Assim como estes casos, a administração de ferro ou de multivitamínicos de ferro com outros medicamentos como a penicilamina, a digoxina ou a levotiroxina também faz diminuir as suas absorções, afetando a eficácia do tratamento e, por isso, os doentes devem ser instruídos a evitar tomar ambos no mesmo horário do dia, principalmente as 3 horas antes e as 2 horas depois. (47,48)

## **5.6 Suplementos alimentares à base de plantas**

### **5.6.1 Ginkgo biloba**

O Gb é um SA amplamente utilizado universalmente, extraído das folhas da árvore Ginkgo biloba, uma das espécies de árvores mais antigas do mundo. Este SA possui um

rico perfil fitoquímico, contendo vários compostos bioativos que lhe confere as suas propriedades. Os principais constituintes são: flavonóides, conhecidos pelas suas propriedades antioxidantes, através da eliminação de radicais livres, reduzindo o stress oxidativo; os terpenóides que têm efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores, podendo influenciar a modulação de neurotransmissores; os ginkgolídeos, antagonistas do fator ativador de plaquetas, e, portanto, inibem a agregação plaquetária, proporcionando efeitos cardiovasculares; a bilobalide que está associada a propriedades neuroprotetoras, promovendo uma boa função cognitiva e, por fim, as proantocianidinas que possuem também atividade antioxidante e anti-inflamatória. (49)

As aplicações mais conhecidas do Gb estão relacionadas com a função cerebral e a circulação sanguínea, no entanto, devido a todos estes efeitos que o mesmo proporciona, pode ser usado para outras diversas indicações. As suas principais utilizações incluem: alzheimer e outras demências; claudicação intermitente causada por doença vascular periférica; transtornos de ansiedade; prevenção de eventos cardiovasculares como AVC e ataque cardíaco; auxílio no tratamento de zumbidos, hemorroidas, enxaquecas, alergias e asma; melhoria da função cognitiva como memória, atenção e velocidade de processamento de informações; auxílio no tratamento de cancro; cicatrização de feridas e algumas doenças de pele e na saúde sexual, melhorando a libido. (49–51)

Os ginkgolídeos presentes no Gb ao inibirem a agregação plaquetária vão impedir que haja o correto funcionamento dos mecanismos de coagulação, uma vez a agregação plaquetária é a primeira etapa que leva à formação de coágulos sanguíneos e estes inibem esse processo. (50,52) Isto quer dizer que quando tomado concomitantemente com a varfarina, vai ocorrer uma resposta sinérgica, devido também ao efeito anticoagulante que a varfarina possui, resultando assim num aumento significativo do risco de hemorragias. Nestes casos, pode ser necessário ajustar a dose de varfarina e monitorizar o tempo de protrombina (PT) de forma mais frequente para garantir que há eficácia do tratamento sem risco para o doente. (50,52)

Para além destas propriedades, o Gb pode influenciar a modulação de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e o ácido gama-aminobutírico (GABA). Apesar de existirem dados contraditórios relativos a este tema, o Gb poderá atuar como antagonista da atividade do GABA no local e ligação das benzodiazepinas, reduzindo a eficácia do tratamento das mesmas. Portanto, o uso de Gb em doentes que

tomam benzodiazepinas que atuam nesse local, como o caso da trazodona, deve ser evitado. (53)

Apesar de pouco documentado, foram também reportados casos de possível interação do Gb com o valproato, um anti-epiléptico, sendo que doentes já medicados e estáveis sofreram convulsões quando iniciaram suplementação de Gb. (53)

Relativamente a possíveis interações do Gb com fármacos antirretrovirais, foram documentados alguns casos, nomeadamente, o caso de um doente que fazia terapêutica para o HIV há 10 anos e que estava em supressão virológica e, após um 1 mês a utilizar suplementação de Gb, viu a terapêutica entrar em falência devido ao aumento de carga viral. O plano terapêutico deste doente incluía efavirenz (EFV) que se sabe que é metabolizado por enzimas do citocromo P450, principalmente pelo CYP2B6, mas também em menor extensão pelo CYP3A4. Já o Gb sabe-se que ativa o recetor pregnano X, o que leva a um aumento da expressão de CYP3A4, CYP3A5 e glicoproteína-P. Desta forma ocorreu uma interação entre este fármaco antirretroviral e o Gb, tendo aumentado a metabolização do EFV, resultando numa diminuição da sua eficácia. Desta forma, o doente foi aconselhado a descontinuar este suplemento, sendo que um mês após essa descontinuação, a carga viral do doente foi novamente suprimida para níveis indetetáveis. (54)

Com base neste mecanismo de interação, espera-se que outros medicamentos que dependam destas enzimas para a sua metabolização possam ser afetados da mesma forma pela suplementação com Gb. (54)

### **5.6.2 Hipericão**

O hipericão, também conhecido como erva de São João é uma planta medicinal amplamente difundida pela Europa, Ásia, Norte de África e Estados Unidos da América, tendo como nome científico *Hypericum perforatum* L. Os SA à base desta planta são dos mais vendidos em todo o mundo e também dos mais estudados, sendo utilizada para estados de depressão ligeira a moderada, ansiedade, nevralgia, dor ciática, transtorno obsessivo-compulsivo, síndrome pré-menstrual, entre outros. (55,56)

Os principais constituintes ativos do hipericão que lhe dão as suas diversas propriedades são: derivados da antraquinona ou naftodiantronas, essencialmente a hipericina; flavonóides como os flavonóis, flavonas, glicosídeos e catequinas; e floroglucinóis

como a hiperforina e taninos. Em menores quantidades possui também alguns fenóis, óleos voláteis, pectina, carotenóides, colina, ácido esteárico, etc. (55,56)

Vários estudos indicam claramente que o hipericão é um indutor potente do CYP3A4, CYP2E1 e CYP2C19 após longos períodos de tratamento. Para além disso, os dados clínicos implicam que o conteúdo de hiperforina afeta a extensão das interações do hipericão com medicamentos, uma vez que os extratos com uma baixa quantidade de hiperforina tiveram um fraco efeito ou nenhum efeito na atividade do CYP. Desta forma, medicamentos que sejam substratos do CYP450 irão sofrer interação com o hipericão, podendo resultar numa diminuição da biodisponibilidade dos mesmos. (55,56)

Relativamente a antineoplásicos foi demonstrado que a administração concomitante de hipericão com imatinib levou a uma redução de 30% da sua exposição sendo esta interação clinicamente significativa, resultando na diminuição de eficácia deste fármaco. (55,56)

Na área dos anti-hipertensivos, foi também relatado alterações na concentração plasmática de nifedipina, havendo uma redução de 50% quando é administrada concomitantemente com o hipericão. É também de esperar que outros bloqueadores de canais de cálcio que também dependem do CYP3A4 para o seu metabolismo, como a nimodipina, a ivabradina e o verapamilo, vejam a sua concentração sérica e eficácia reduzidas. (55,56)

Quanto aos antirretrovirais, o indinavir é um inibidor da protease utilizado no tratamento da infeção pelo HIV que demonstrou ter a sua eficácia reduzida quando co-administrado com hipericão, sendo que os autores do estudo concluíram que a magnitude desta redução poderá resultar no desenvolvimento de resistência antirretroviral e consequente falha no tratamento. Já a nevirapina utilizada no tratamento da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) viu a sua depuração aumentada em 35%, sendo necessário ajuste de dose quando administrada com hipericão devido também à diminuição da sua eficácia. (55,56)

Foi também demonstrado em diferentes estudos interações deste tipo com: benzodiazepinas tais como quazepam, alprazolam e midazolam; estatinas como a sinvastatina, pravastatina, atorvastatina e lovastatina; imunossuppressores como a ciclosporina e tacrolimus; contraceptivos orais como o etinilestradiol; antifúngicos como

o voriconazol; hipoglicemiantes como a glicazida; e anticoagulantes como a varfarina. Assim, estes medicamentos quando da ingestão de hipericão também podem ver a sua eficácia reduzida, sendo necessário em alguns casos aumento das doses para que seja possível o mesmo efeito terapêutico. (55,56)

No entanto, outros fármacos como a digoxina e a fexofenadina vêm a sua eficácia reduzida devido a um outro mecanismo. Isto acontece uma vez que estes medicamentos são substratos da glicoproteína-P intestinal e que o hipericão é um indutor da mesma, resultando numa redução da absorção a nível intestinal dos mesmos. (55,56)

## **5.7 Suplementos alimentares à base de coenzimas**

### **5.7.1 Coenzima Q10**

Os SA de Coenzima Q10 (CoQ10) são dos suplementos mais consumidos por todo o mundo e são um forte candidato para o tratamento de diversas doenças não transmissíveis tais como as cardiovasculares, neurodegenerativas, cancros e até a diabetes, estando estas entre as dez principais causas de morte no mundo. (57)

A CoQ10, também conhecida como ubiquinona, tem uma ampla distribuição em tecidos vegetais e animais que fazem parte da nossa dieta. Apesar de poder ser encontrada em vegetais, frutas e cereais, as fontes mais ricas são mesmo a carne, peixe, nozes e alguns óleos, sendo que a fonte mais rica da molécula bioativa é em tecidos animais que exigem grande aporte de energia como no coração e fígado. (57)

Embora o corpo médio de um adulto saudável contenha 0,5 a 1,5 g de CoQ10, os seus níveis podem ser comprometidos por diferentes fatores. Esta deficiência pode ocorrer por diversas razões, seja pela sua ingestão inadequada, seja como resultado de condições fisiopatológicas, de alterações genéticas no metabolismo ou na sua biossíntese, pelo envelhecimento e stress oxidativo que leva a uma utilização excessiva da molécula ou até mesmo pela interação com outras substâncias. (57)

A CoQ10 possui diversas funções essenciais no organismo. É fundamental na produção de energia celular, facilitando a produção de adenosina trifosfato (ATP), através da sua participação na cadeia de transporte de eletrões na mitocôndria. Atua também como potente antioxidante, protegendo as células contra danos oxidativos e para além disso, através da sua forma reduzida, o ubiquinol, neutraliza radicais livres e regenera a forma

reduzida da vitamina E. Além disso, influencia a expressão de genes relacionados com o metabolismo energético e com a proteção antioxidante. (57–59)

Devido a todas estas funcionalidades, a CoQ10 possui diversas indicações terapêuticas, tais como: prevenção de doenças cardiovasculares, nomeadamente aterosclerose, dislipidemias e hipertensão arterial; miopatias induzidas por estatinas; doenças neurodegenerativas, como por exemplo Parkinson e Alzheimer; diversos tipos de cancro; diabetes; enxaquecas; infertilidade masculina; síndrome de Down; doença periodontal; melhora na performance atlética; e na gravidez, uma vez que reduz o risco de desenvolver pré-eclâmpsia. (57,58)

Quanto às suas interações, a CoQ10 parece interagir com a varfarina através de duas vias. Uma delas é devido à estrutura química desta coenzima, uma vez que é muito semelhante à da vitamina K, que já se identificou como antagonista da varfarina. Desta forma a CoQ10 vai ter efeitos semelhantes às da vitamina K na varfarina, diminuindo a sua eficácia. Num estudo que foi feito, observou-se que a razão normalizada internacional (INR) dos doentes era estável e que caiu abaixo da faixa terapêutica durante o uso da CoQ10 e, posteriormente, quando esta foi descontinuada, o INR voltou à faixa terapêutica. (60)

A outra via pela qual ocorre interação entre ambas não está totalmente elucidada, mas a teoria consiste de que a CoQ10 aumenta o metabolismo da varfarina devido à ativação de enzimas do citocromo P450, responsáveis pela metabolização da mesma. Assim, os seus níveis séricos irão diminuir, alterando, conseqüentemente, a sua eficácia. (61)

## **5.8 Suplementos alimentares à base de hormonas**

### **5.8.1 Melatonina**

A melatonina é a principal hormona secretada pela glândula pineal. No entanto, possui também fontes secundárias como a retina, intestino, pele, plaquetas e medula óssea, no entanto as suas contribuições sistémicas são insignificantes. O primeiro passo para a síntese da melatonina é a absorção de triptofano da circulação para a glândula pineal. Para completar este passo a barreira hematoencefálica tem de ser atravessada, sendo necessários os seus sistemas de transporte. Estes são influenciados pela presença de outros aminoácidos, o que faz com que este primeiro passo seja influenciado por condições dietéticas, e afetar conseqüentemente a produção de melatonina. De seguida o triptofano vai ser convertido em serotonina que é depois acetilada por duas enzimas,

sendo este o passo limitante na biossíntese da mesma. Por fim o novo composto sofre uma O-metilação e é finalmente convertido a melatonina. Estas enzimas essenciais à produção de melatonina são codificadas por RNA mensageiros que são expressos num ritmo dia/noite na glândula pineal. (62,63)

A produção de melatonina está intrinsecamente ligada ao ciclo de luz e escuridão, servindo como um importante regulador dos ritmos circadianos tanto em humanos quanto em outras espécies animais. Isto porque a secreção da melatonina é desencadeada pela ausência de luz, seja num humano, seja num animal noturno, a diferença vai ser qual a ação que a melatonina irá desencadear. Nos humanos e noutras espécies diurnas vai sinalizar a hora de dormir, enquanto nos animais noturnos vai sinalizar o início do período ativo dos mesmos. (62,63)

A função da melatonina em criar um ritmo circadiano é muito importante uma vez que o nosso organismo deve trabalhar em harmonia com o meio ambiente. Caso isso não aconteça e os diversos ritmos circadianos não estejam alinhados com o meio ambiente, ao dessincronizar pode levar a diversas patologias como, por exemplo doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos. (62)

Desta forma, a melatonina possui ainda algumas indicações para as quais poderá ser benéfica a sua toma. A mais conhecida é, sem dúvida, para o sono e os seus distúrbios, através da sua regulação fisiológica, devido ao aumento de melatonina. Devido também à regulação dos ciclos circadiano é também indicada em doenças psiquiátricas como, por exemplo, a depressão e esquizofrenia. Para além disso, pode ser utilizada para o sistema imunológico, uma vez que a diminuição de melatonina pode causar depressão nas respostas imunes humorais e celulares, inibindo também a produção de citocinas. A melatonina possui ainda uma ação antioxidante, protegendo as células contra danos causados por radicais livres e estimulando outras enzimas com poder antioxidante. Além destas, pode estar ainda relacionada com o desenvolvimento fisiológico da puberdade e disfunções reprodutivas e ainda ter um efeito favorável no decurso de cancro, melhorando a qualidade de vida dos doentes. (64)

A melatonina e as benzodiazepinas compartilham mecanismos neuroquímicos no cérebro, nomeadamente a interação com os recetores GABA, sendo que modulam a neurotransmissão gabaérgica de forma similar. Este facto sugere que há um sinergismo

entre ambos, fazendo com que a melatonina consiga melhorar os efeitos sedativos e ansiolíticos das benzodiazepinas.

Através desta interação sinérgica entre ambas, é possível utilizar a melatonina para potenciar os efeitos das benzodiazepinas, resultando em doses menores deste tipo de medicamentos e na minimização de efeitos adversos e da dependência da mesma. Existem também estudos que relataram esta correlação positiva entre ambas que proporciona também uma opção para a descontinuação das benzodiazepinas, sendo que o uso de melatonina irá aliviar os sintomas de abstinência. (65,66)

Para além desta interação, a melatonina tem também potencial para interagir com a varfarina. A melatonina tem sido associada a complicações hemorrágicas e alterações no TP e no INR, sendo que num estudo realizado, estes valores aumentaram na maioria dos doentes aquando da administração concomitante de melatonina com a varfarina. Foi também associado à sua administração níveis mais baixos de medidas de coagulação, nomeadamente o fator VIII e fibrinogénio. Deste modo, deve-se fazer uma monitorização regular ao INR e ao TP e pode ser necessário ajuste de dose de varfarina para que a coagulação sanguínea esteja dentro dos limites desejados e prevenir complicações. (65)

Uma explicação para esta interação é que a melatonina é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450, exatamente as mesmas responsáveis também pela metabolização da varfarina. O que acontece é que quando a melatonina é administrada concomitantemente com a varfarina, poderá ocorrer a inibição do metabolismo da mesma, resultando no aumento dos seus níveis séricos e, conseqüentemente, aumento das medidas de coagulação. (65)

## **5.9 Suplementos alimentares à base de probióticos**

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Estes podem ser encontrados em iogurtes e outros alimentos fermentados como o kefir e a kombucha, assim como nos SA. (67,68)

A maioria dos SA à base de probióticos são cepas das espécies *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus*. Alguns são derivados da microbiota intestinal de humanos saudáveis e outros são derivados da fermentação de produtos lácteos. Outras bactérias como *Streptococcus*, *Bacillus* e *Enterococcus*, também têm sido usadas como

probióticos, mas existem preocupações em torno da segurança dos mesmos porque contêm muitas espécies patogênicas, particularmente o *Enterococcus*. Existem também probióticos de microrganismos não bacterianos, como leveduras do gênero *Saccharomyces*, também muito utilizados. (68)

Dentro dos probióticos mais comuns, os à base de *Lactobacillus* são frequentemente usados para ajudar na digestão e na prevenção de infecções, os à base de *Bifidobacterium* são utilizados para ajudar a aliviar sintomas intestinais e os à base de leveduras *Saccharomyces boulardii* são utilizados para prevenir e tratar diarreias, incluindo aquelas associadas ao uso de antibióticos. Para além destas aplicações, o uso dos probióticos tem estendido o seu potencial para doenças inflamatórias intestinais, doenças infecciosas como, por exemplo por *Helicobacter pylori*, intolerância à lactose, infecções do trato urinário, hipercolesterolemia, doenças alérgicas como eczema atópico e cancro. (67,69)

Doentes que façam medicação com imunossuppressores como corticosteroides, agentes utilizados na quimioterapia ou medicamentos após transplante de órgãos devem consultar o seu médico antes de iniciarem este tipo de SA, uma vez que os probióticos podem causar uma infeção em doentes imunocomprometidos ou até mesmo, noutros casos, potenciar a resposta imunológica, não desejável, por exemplo, nos casos de transplante de órgãos devido ao risco de rejeitamento do mesmo. Alguns exemplos de medicamentos já estudados e que têm eficácia alterada com a toma de probióticos são a ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, etc. (67,69)

## **5.10 Suplementos alimentares à base de ácidos gordos polinsaturados**

### **5.10.1 Omega-3**

Os SA de ómeegas são muito populares pelas suas diversas aplicações na saúde humana. Estes ómeegas são ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) e diferem entre si pelas suas estruturas moleculares, tendo propriedades diferentes e, por isso, indicações terapêuticas diferentes. (70)

Os ómega-3 são os mais conhecidos e os que possuem mais benefícios associados à sua toma, nomeadamente na saúde cardiovascular, na função cerebral, na inflamação e na saúde mental. Estes suplementos possuem principalmente três tipos de ácidos gordos, sendo eles: o ácido eicosapentaenoico (EPA), tendo como principal função produzir

eicosanóides que têm propriedades anti-inflamatórias, podendo encontrar-se em alimentos como os peixes gordos, tal como o salmão e a sardinha; o ácido docosa-hexaenóico (DHA) que desempenha um papel crucial no desenvolvimento e funções cerebrais normais, encontrado também em peixes gordos; e o ácido alfa lipóico (ALA) que pode ser convertido nos dois anteriores e que é principalmente utilizado pelo organismo para obtenção de energia. Este último ómega-3 é um ácido gordo essencial, sendo que o organismo não o consegue produzir, tendo de ter ingerido na dieta, podendo ser encontrado em alimentos como sementes de linhaça, chia e óleo de soja. (70)

Desta forma, os suplementos à base de ómega-3 possuem inúmeras indicações terapêuticas tais como: redução do risco de doenças cardiovasculares, prevenindo ataques cardíacos e AVC devido à sua ação na diminuição da agregação plaquetária e na formação de trombos, redução de triglicéridos, redução da pressão arterial e prevenção de arritmias; redução dos sintomas nas doenças inflamatórias incluindo artrite reumatóide, doença de Crohn, psoríase, asma, lúpus, etc.; melhoramento da função cognitiva com potencial para prevenção de demências e redução de doenças neurodegenerativas, assim como benefícios no alívio de sintomas em transtornos de humor como a depressão, ansiedade, esquizofrenia, doença bipolar; redução da resistência à insulina e redução dos marcadores de inflamação em doentes com síndrome metabólica. (71,72)

Devido a todas estas indicações, os ómega-3 atuam sinergicamente com diversos medicamentos de diversas classes terapêuticas como, por exemplo: hipolipemiantes como as estatinas; anticoagulantes como a varfarina; anti-hipertensivos como o enalapril; anti-inflamatórios não esteroides como o ibuprofeno; antidepressivos como a sertralina; medicamentos para a diabetes como a metformina e insulina; imunossuppressores como o metotrexato; etc. (71,72)

No caso dos suplementos de ómega-3 não estão documentadas interações com medicamentos, no entanto, ocorre uma potenciação de diversas terapêuticas. Esta potenciação não ocorre, por exemplo, devido a alteração no metabolismo ou na absorção do medicamento, mas sim pelo facto do ómega-3 possuir uma função semelhante, resultando num sinergismo entre a suplementação e a medicação concomitante. Assim, conclui-se que há benefícios nesta combinação, mas que requiere monitorização do doente para se conseguir otimizar as dosagens da terapêutica e garantir que não há um efeito exagerado que comprometa a saúde do mesmo. (71,72)

## 5.11 Suplementos alimentares à base de fibras

A definição de fibras alimentares tem vindo a mudar desde que foi introduzida pela primeira vez em 1950 como “materiais da parede celular vegetal”. Mais tarde foi descrita como uma classe de polissacarídeos de origem vegetal, que não podem ser digeridos e absorvidos no trato gastrointestinal. Já no ano de 2000 o comitê da Associação Americana de Químicos de Cereais (AACC) desenvolveu uma outra definição “partes comestíveis de plantas ou carboidratos análogos que são resistentes à digestão e absorção no intestino delgado humano com fermentação completa ou parcial no intestino grosso” que tem vindo a ser aceite e utilizada até aos dias de hoje. (73)

As fibras podem ser classificadas em: solúveis, tal como as gomas, pectinas e mucilagens, tendo como principais efeitos o atraso no esvaziamento gástrico, regular os níveis de glucose no sangue e diminuir os níveis de colesterol sérico; e insolúveis como é o caso da celulose, hemicelulose e lignina que encurtam o tempo de trânsito intestinal, melhoram a laxação devido à sua capacidade de volume e apoiam o crescimento da microflora intestinal devido à sua fermentação no intestino grosso. (73)

Dietas deficientes em fibras podem levar a uma maior probabilidade de contrair certas doenças como obstipação, apendicite, diabetes, obesidade, doenças coronárias, cálculos biliares, etc. Para além disso, foi também documentado que o aumento da ingestão destas fibras está relacionado com a redução da pressão arterial e a redução dos níveis de colesterol sérico. (73)

A biodisponibilidade de medicamentos administrados por via oral depende dos processos de absorção e depuração plasmática, que podem ser afetados pela presença de certos componentes dietéticos no trato gastrointestinal, nomeadamente as fibras. (74)

Desta forma, foram feitos diversos estudos com diversas classes terapêuticas para perceber o efeito que as fibras têm nesses medicamentos. Relativamente aos ensaios feitos em medicamentos que atuam no sistema nervoso, demonstrou-se que as fibras ingeridas concomitantemente com lítio, amitriptilina, doxepina, imipramina e carbamazepina provocam uma redução dos níveis sanguíneos destes fármacos devido à diminuição da absorção dos mesmos. Uma vez que foi constatado que quando as fibras foram descontinuadas, os níveis séricos de todos estes fármacos regressaram ao normal

e houve melhoria clínica dos doentes. No entanto, relativamente à levodopa, utilizada no tratamento da doença de Parkinson, foi documentada uma interação benéfica, uma vez que a ingestão de fibras concomitantemente com o tratamento levou a uma elevação dos níveis plasmáticos de levodopa. Para além disso, a gravidade da obstipação comum nestes doentes melhorou significativamente, assim como a coordenação motora. A explicação para esta interação será que as fibras aceleraram a absorção do medicamento por encurtamento do esvaziamento gástrico e aumento da motilidade gastrointestinal. (74)

Relativamente a estudos realizados com fármacos hipolipemiantes, foi constatado que no caso do gemfibrozil e da colestiramina a utilização de fibras aumenta a eficácia do tratamento. No gemfibrozil foi administrado concomitantemente goma guar e após 3 meses de terapêutica os níveis de colesterol LDL diminuíram 39% na terapêutica combinada e apenas 10% ao utilizar o gemfibrozil sozinho. Quanto ao estudo realizado na colestiramina foi utilizado casca de ispagula e colestipol e a diferença na diminuição do colesterol LDL foi de 18,2% em terapia combinada e apenas 10,6% para a colestiramina sozinha. Segundo os autores, estas associações seriam benéficas porque ao mesmo tempo que se poderia diminuir a dose do medicamento, os efeitos adversos como a obstipação também seriam mitigados. Contrariamente, um outro estudo realizado com lovastatina e uma pectina, quando administradas em conjunto, os valores de LDL aumentaram e quando se interrompeu a ingestão da fibra, o LDL regressou aos valores de pré-tratamento. Estes resultados foram explicados pela capacidade da pectina em reduzir a absorção intestinal da lovastatina, portanto, neste caso, a ingestão do suplemento não foi benéfica ao tratamento. (74)

No que toca aos fármacos hipoglicemiantes foi feito um ensaio no qual se administrou glibenclamida e como fibra o glucomanano, tendo havido uma redução da concentração plasmática de glibenclamida de 50% quando administrado concomitantemente com a fibra. Estes valores levam a crer que o glucomanano influencia a absorção intestinal do fármaco, diminuindo a sua biodisponibilidade. Noutra estudo realizado com goma guar e metformina demonstrou-se também que a administração concomitante de ambos resulta numa absorção do fármaco retardada, o que levou a níveis plasmáticos de metformina mais reduzidos. No entanto estas interações dependem do tipo de fibra utilizada e também do fármaco em questão, uma vez que noutros estudos com goma

guar e glipizida, assim como com glibenclamida, não houve alterações na biodisponibilidade dos fármacos. (74)

No que diz respeito a fármacos que atuam no sistema cardiovascular também foram verificadas interações indesejáveis quando administrados com fibras, como é o caso da digoxina que quando administrada goma guar viu a redução da absorção em cerca de 16%. Também foi testada digoxina com farelo de trigo e casca de ispagula, nos quais houve uma ligeira diminuição da biodisponibilidade do fármaco, mas, no entanto, não é uma alteração clinicamente significativa. (74)

Foi também demonstrado que suplementos de fibra como farelo de aveia, fibra de soja e casca de ispagula diminuem a biodisponibilidade da levotiroxina, o que pode levar à necessidade de doses mais elevadas de fármaco. Já o etinilestradiol foi testado com fibras insolúveis e a sua absorção diminuiu entre 29 e 35% quando ocorreu a administração concomitante, tendo sido sugerido que a fibra atua como uma barreira física que evita o acesso do fármaco à superfície intestinal, havendo uma redução na absorção. (74)

No campo dos antibióticos, quando administrada goma guar com a penicilina, verificou-se uma redução dos parâmetros farmacocinéticos representativos da absorção do medicamento em cerca de 25%. (74)

## 6 Conclusões

Por todo o mundo é evidente que os SA têm aumentado a sua popularidade, no entanto é necessária cautela na sua utilização, uma vez que as substâncias que os compõem podem fazer surtir efeitos na saúde dos consumidores, principalmente devido a interações com medicamentos que possam fazer parte da rotina dos mesmos ou até medicação casual, como o caso dos antibióticos.

Entre as interações mais relevantes estão aquelas que podem comprometer a eficácia dos tratamentos ou aumentar o risco de efeitos adversos significativos. SA como o hipericão, o ginkgo biloba, assim como os suplementos à base de fibras têm uma quantidade bastante considerável de interações que podem ocorrer com diversas terapêuticas muito comuns nos portugueses, tal como os fármacos hipolipemiantes, os hipoglicemiantes e os anticoagulantes. Casos muito reportados são a interação da vitamina K com os anticoagulantes, nomeadamente a varfarina, sendo uma interação muito perigosa, podendo levar a eventos tromboembólicos como embolia pulmonar ou a trombose venosa profunda e também a grandes hemorragias, podendo mesmo ser fatais. Casos como estes, desta amplitude, também podem ocorrer com a toma de hipericão, ginkgo biloba e suplementos com coenzima Q10. Outros casos de interações críticas ocorrem com os antirretrovirais juntamente com o hipericão, uma vez que a toma concomitante de ambos pode levar a resistência antirretroviral e consequente falha no tratamento da infeção pelo HIV ou SIDA. Para além da diminuição da eficácia dos antirretrovirais, o hipericão também pode ter um papel na diminuição da eficácia de terapêuticas anticancerígenas. Os casos de rejeição de transplantes são das consequências de interações mais graves, podendo ocorrer, por exemplo, devido à simples toma de suplementos à base de probióticos ou hipericão nos doentes a fazer medicação com imunossuppressores após transplante, podendo auxiliar a resposta imunológica, exacerbando-a, levando à rejeição do novo órgão.

No entanto nem todas as interações entre medicamentos e suplementos alimentares são prejudiciais. Existem casos em que estas interações diminuem efeitos adversos de terapêuticas como o caso da coenzima Q10 nas miopatias induzidas por estatinas. Em casos de tratamentos com muitos efeitos adversos, muitas vezes só se consegue prolongar por mais tempo devido à atenuação dos efeitos adversos do doente, como é o caso da vitamina B12 e B9 na terapêutica com metotrexato. Ocorrem também casos

em que há uma sinergia na toma concomitante do SA e do medicamento, podendo mesmo levar a uma redução da dosagem do fármaco sem comprometer a eficácia do tratamento como é o caso da melatonina com a levodopa, dos ómega-3 com a insulina e metformina e da melatonina com as benzodiazepinas.

Apesar dos SA não necessitarem de prescrição médica, a forma mais correta da sua utilização é com o conhecimento do médico para que o mesmo possa alertar o doente caso exista possíveis interações com a medicação já tomada pelo mesmo. O farmacêutico, nestes casos, também possui um papel muito importante, uma vez que consegue aperceber-se mais facilmente de possíveis combinações entre SA e medicamentos que o doente pode estar a fazer e, pode e deve participar também na educação dos doentes, promovendo o uso seguro e eficaz dos SA.

Concluindo, é importante salientar que esta monografia não abrange todas as possíveis interações entre SA e medicamentos. A vasta diversidade de suplementos e a complexidade das interações farmacológicas tornam essa tarefa complexa e impossível numa monografia, especialmente dentro dos limites de palavras e páginas estabelecidas. No entanto, foram destacadas das interações mais relevantes e documentadas, visando fornecer um entendimento abrangente e prático dos principais riscos e benefícios envolvidos. É essencial que esta área continue a ser estudada permitindo uma atualização constante do conhecimento, de forma a que seja possível fazer um uso mais seguro possível de suplementos.

## Referências Bibliográficas

1. Lentjes MAH. The balance between food and dietary supplements in the general population. *Proceedings of the Nutrition Society*. Fevereiro de 2019;78(1):97–109.
2. Klaus Turnheim. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol*. Novembro de 2004;39(11–12):1731–8.
3. Shalini S. Lynch. Interações medicamentosas [Internet]. 2022 [citado 11 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/medicamentos/fatores-que-afetam-a-resposta-medicamentosa/intera%C3%A7%C3%B5es-medicamentosas>
4. DGAV. Suplementos Alimentares [Internet]. [citado 11 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/faq/conteudo/alimentacao/alimentacao-humana/seguranca-alimentos/suplementos-alimentares/>
5. Mason P. Important drug-nutrient interactions. Em: *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010. p. 551–7.
6. Lam YW Francis, Huang S Mei, Hall SD (Stephen D. Herbal supplements-drug interactions: scientific and regulatory perspectives. Taylor & Francis; 2006. 332 p.
7. Féart C. Dietary supplements: Which place between food and drugs? Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020.
8. Garcia-Alvarez A, Egan B, De Klein S, Dima L, Maggi FM, Isoniemi M, et al. Usage of plant food supplements across six european countries: Findings from the plantlibra consumer survey. Vol. 9, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2014.
9. Zhang FF, Barr SI, McNulty H, Li D, Blumberg JB. Health effects of vitamin and mineral supplements. *The BMJ*. 29 de junho de 2020;369.
10. República Portuguesa. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. 2003 jun. (I-A).
11. EFSA. Food Supplements.

12. INFARMED. Boletim de Farmacovigilância - Suplementos alimentares: O que são e como notificar reações adversas. 2017 Mar.
13. República Portuguesa. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. 2015 jun.
14. INFARMED. Produtos-fronteira entre Suplementos alimentares e Medicamentos [Internet]. [citado 29 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PRODUTOS+FRONTEIRA+SULEMENTOS+MEDICAMENTOS.pdf/d0cd8e0f-fad8-474b-85b4-b32c01fac5e9>
15. Infarmed. Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM) [Internet]. [citado 5 de junho de 2024]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos\\_de\\_aim](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim)
16. C. Bolton-Smith, M.J. Shearer. The UK food data-base for vitamin K and why we need it. *Food Chem.* Fevereiro de 2000;68(2):213–8.
17. Anna Capozzi, Giovanni Scambia, Stefano Lello. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas.* 2020; 140: 55–63.
18. Přemysl Mladěnka, Kateřina Macáková, Lenka Kujovská Krčmová, Lenka Javorská, Kristýna Mrštná, Alejandro Carazo, et al. Vitamin K – sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutricion Reviews.* Abril de 2022;80(4):677–98.
19. Dina C. Simes, Carla S. B. Viegas, Nuna Araújo, Catarina Marreiros. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. *Nutrients.* 2020.
20. J R Taylor, V M Wilt. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Annals of Pharmacotherapy.* Abril de 1999;33(4):426–8.
21. Thangapazham RL, Passi N, Maheshwari RK. Green tea polyphenol and epigallocatechin gallate induce apoptosis and inhibit invasion in human breast cancer cells. *Cancer Biol Ther.* 2007;6(12):1938–43.

22. Thangapazham RL, Singh AK, Sharma A, Warren J, Gaddipati JP, Maheshwari RK. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett.* 8 de Janeiro de 2007;245(1–2):232–41.
23. Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. Green Tea Purported Benefits, Side Effects & More.
24. P. Lips. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* setembro de 2006;92(1):4–8.
25. Yahn-Yir Chau, Juhi Kumar. Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *The Indian Journal of Pediatrics.* Agosto de 2012;79(8):1062–8.
26. 2023 [Internet]. [citado 29 de maio de 2024]. Vitamina D. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/nutricao/vitamina-d/#existem-diferentes-formas-de-vitamina-d>
27. Pablo Urena-Torres, Jean Claude Souberbielle. Pharmacologic role of vitamin D natural products. *Curr Vasc Pharmacol.* março de 2014;12(2).
28. DeLuca Hector F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition.* Novembro de 2004;80(6):1689–96.
29. Estudo alerta para défice de Vitamina D na população portuguesa [Internet]. [citado 29 de maio de 2024]. Disponível em: [https://sigarra.up.pt/icbas/pt/noticias\\_geral.ver\\_noticia?p\\_nr=20727](https://sigarra.up.pt/icbas/pt/noticias_geral.ver_noticia?p_nr=20727)
30. Pharma Nord [Internet]. 2021. Genes portugueses predisõem à deficiência de vitamina D.
31. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: A systematic review of the literature. Vol. 28, *Nutrition in Clinical Practice.* 2013. p. 194–208.
32. Bhattacharyya S, Bhattacharyya K, Maitra A. Possible mechanisms of interaction between statins and vitamin D. Vol. 105, *QJM: An International Journal of Medicine.* Oxford University Press; 2012. p. 487–91.

33. Jose-Ramiro González-Montaña, Francisco Escalera-Valente, Angel J. Alonso, Juan M. Lomillos, Roberto Robles, d Marta E. Alonso. Relationship between Vitamin B12 and Cobalt Metabolism in Domestic Ruminant: An Update. *Animals*. 1 de outubro de 2020;10(10).
34. Fiona O’Leary, Samir Samman. Vitamin B12 in Health and Disease. *Nutrients*. Março de 2010;2(3):299–316.
35. Gianluca Rizzo, Antonio Simone Laganà, Agnese Maria Chiara Rapisarda, Gioacchina Maria Grazia La Ferrera, Massimo Buscema, Paola Rossetti, et al. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients*. dezembro de 2016;8(12).
36. Steven E. Ealick, Tadhg P. Begley. Molecular cannibalism. *Nature*. 21 de Março de 2007; 446: 387–8.
37. Jee J. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. S.J. Enna, David B. Bylund, editores. Elsevier; 2008.
38. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate OBV and C. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Em: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington: National Academies Press; 1998.
39. Michael J Shipton, Jecko Thachil. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clinical Medicine*. abril de 2015;15(2):145–50.
40. John M. Scott. Folate and vitamin B12. *Proceedings of the Nutrition society*. 28 de fevereiro de 2007;58(2):441–8.
41. Heaney RP, Kopecky S, Maki KC, Hathcock J, MacKay D, Wallace TC. A review of calcium supplements and cardiovascular disease risk. Vol. 3, *Advances in Nutrition*. 2012. p. 763–71.
42. Meier C, Kränzlin ME. Calcium supplementation, osteoporosis and cardiovascular disease. Vol. 141, *Swiss medical weekly*. 2011.

43. Maria Marzella Sulli, Danielle C. Ezzo. Drug Interactions with Vitamins and Minerals. *US Pharmacist*. Janeiro de 2001;1:42–55.
44. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid*. 1 de maio de 2011;21(5):483–6.
45. Nguyen M, Tadi P. Iron Supplementation. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
46. Hagemann TM, Lewis T V. Iron as a Drug and Drug–Drug Interactions. Em: Iron Deficiency and Overload. Humana Press; 2009. p. 77–91.
47. Campbell N, Hasinoff B. Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31(3):251–5.
48. Hagemann TM, Lewis T V. Iron as a Drug and Drug–Drug Interactions. Em: Iron Deficiency and Overload. Humana Press; 2009. p. 77–91.
49. Homepage J, Talreja S, Tiwari S. INTERNATIONAL JOURNAL IN PHARMACEUTICAL SCIENCES 326 | P a g e INTERNATIONAL JOURNAL IN PHARMACEUTICAL SCIENCES An In-Depth Exploration of Ginkgo Biloba: A Review. *Int J in Pharm Sci*. 2023;1:326–34.
50. Sierpina VS. Ginkgo Biloba - American Family Physician [Internet]. Vol. 68. 2003. Disponível em: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)
51. Chan PC, Xia Q, Fu PP. Ginkgo biloba leave extract: Biological, medicinal, and toxicological effects. Vol. 25, *Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*. 2007. p. 211–44.
52. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. Vol. 87, *British Journal of Clinical Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 352–74.
53. Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI. Evidence-based drug-herbal interactions. Em: *Life Sciences*. 2006. p. 2146–57.

54. Naccarato M, Yoong D, Gough K. A potential drug-herbal interaction between Ginkgo biloba and efavirenz. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. Março de 2012;11(2):98–100.
55. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology JPP*. 2001;53:583–600.
56. Lam YW Francis, Huang S Mei, Hall SD (Stephen D. Herbal supplements-drug interactions: scientific and regulatory perspectives. Taylor & Francis; 2006. 332 p.
57. Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. Vol. 19, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. Blackwell Publishing Inc.; 2020. p. 574–94.
58. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Avila M, Fernandez Vega A, De La Mata M, Delgado Pavon A, et al. Clinical applications of coenzyme Q10.
59. Crane FL. Biochemical Functions of Coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr*. 1 de dezembro de 2001;20(6):591–8.
60. Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin THER APY UPD AT ES [Internet]. Vol. 57, *Am J Health-Syst Pharm*. 2000. Disponível em: <http://ce.ashp.org>
61. Baskaran R, Shanmugam S, Nagayya-Sriraman S, Kim JH, Jeong TC, Yong CS, et al. The effect of coenzyme Q10 on the pharmacokinetic parameters of theophylline. *Arch Pharm Res*. julho de 2008;31(7):938–44.
62. Barrenetxe J, Delagrangue P, Martínez JA. Physiological and metabolic functions of melatonin. Vol. 60, *Journal of Physiology and Biochemistry*. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Navarra; 2004. p. 61–72.
63. B. Claustrat, J. Leston. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 1 de abril de 2015;61(2–3):77–84.

64. M. KARASEK, K. WINCZYK. Melatonin in humans. *JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY*. 2006;57(5):19–39.
65. Palagini L, Manni R, Aguglia E, Amore M, Brugnoli R, Bioulac S, et al. International Expert Opinions and Recommendations on the Use of Melatonin in the Treatment of Insomnia and Circadian Sleep Disturbances in Adult Neuropsychiatric Disorders. Vol. 12, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2021.
66. Cardinali DP, Golombek DA, Rosenstein RE, Brusco LI, Vigo DE. Assessing the efficacy of melatonin to curtail benzodiazepine/Z drug abuse. Vol. 109, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2016. p. 12–23.
67. Mikawlawng K, Kumar S, Bhatnagar K. Drug Interactions, Safety and Efficacy of Probiotics. *Asian Journal of Medicine and Health*. 10 de Janeiro de 2016;1(4):1–8.
68. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? Vol. 83, *Am J Clin Nutr*. 2006.
69. Williams NT. Probiotics. Vol. 67, *American Journal of Health-System Pharmacy*. American Society of Health-Systems Pharmacy; 2010. p. 449–58.
70. Alagawany M, Elnesr SS, Farag MR, El-Sabrou K, Alqaisi O, Dawood MAO, et al. Nutritional significance and health benefits of omega-3, -6 and -9 fatty acids in animals. Vol. 33, *Animal Biotechnology*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 1678–90.
71. A.P. JAIN, K.K. AGGARWAL, P.-Y. ZHANG. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(3):441–5.
72. Ruxton CHS, Reed SC, Simpsonà MJA, Millington KJ. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. 2004 Set.
73. Li YO, Komarek AR. Dietary fibre basics: Health, nutrition, analysis, and applications. *Food Quality and Safety*. 1 de março de 2017;1(1):47–59.

74. González Canga A, Fernández Martínez N, Sahagún Prieto AM, García Vieitez JJ, Díez Liébana MJ, Díez Láiz R, et al. La fibra dietética y su interacción con los fármacos. Vol. 25, Nutricion Hospitalaria. 2010. p. 535–9.