



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA – CAMPUS GOVERNADOR
VALADARES

JULLYANA BICALHO COSTA

**AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO ENTRE PLANTAS MEDICINAIS E
MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR PACIENTES PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS DO PROGRAMA HIPERDIA MINAS EM GOVERNADOR
VALADARES - MG**

GOVERNADOR VALADARES

2020



JULLYANA BICALHO COSTA

**AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO ENTRE PLANTAS MEDICINAIS E
MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR PACIENTES PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS DO PROGRAMA HIPERDIA MINAS EM GOVERNADOR
VALADARES - MG**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico na Universidade Federal de Juiz de
Fora – Campus Governador Valadares.

ORIENTADORA: PROF.^a DR.^a YDIA MARIELE VALADARES

GOVERNADOR VALADARES

2020

JULLYANA BICALHO COSTA

**AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO ENTRE PLANTAS MEDICINAIS E
MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR PACIENTES PORTADORES DE DIABETES
MELLITUS DO PROGRAMA HIPERDIA MINAS EM GOVERNADOR
VALADARES - MG**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico na Universidade Federal de Juiz de
Fora – Campus Governador Valadares.

Aprovado em: 13/11/2020



Prof^a. Dr^a. Ydia Mariele Valadares



Prof^a. Dr^a. Carina Carvalho Silvestre



Prof^a. Dr^a. Luciana Souza Guzzo

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado sabedoria, saúde e ter colocado pessoas incríveis no meu caminho;

A meus pais e ao meu irmão, que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos, me apoiando, me guiando e me levantando sempre que precisei;

À Jussara e à Lurdinha, por terem auxiliado meus pais para que eu pudesse estudar, abrindo meu caminho para o que viria a seguir;

Aos meus professores, que acreditaram no meu potencial e me incentivaram a alçar voos mais altos;

Aos meus amigos, pelos conselhos, palavras e piadas;

Aos meus colegas de curso, que junto comigo passaram por todas as dificuldades, compartilhando as alegrias, tristezas e sucessos;

À minha orientadora, Ydia, pela paciência e por ter me aberto a oportunidade de participar de seu projeto, me fazendo descobrir coisas incríveis;

Aos pacientes das ESF I e II do bairro Santa Rita, bem como às equipes de saúde, por terem permitido que compartilhasse de seu espaço e respondido pacientemente às entrevistas, além de terem compartilhado seu conhecimento;

À Andreia e ao Maurino, por terem me feito acreditar em mim mesma;

A todos aqueles que me ajudaram a chegar até aqui e torceram de verdade pelo meu sucesso – vocês sabem quem vocês são;

Muito obrigada.

RESUMO

O diabetes mellitus é uma condição crônica que atinge cerca de 463 milhões de adultos no mundo todo. A principal forma de tratamento consiste na mudança do estilo de vida, uso de insulina e antidiabéticos orais – todavia, empecilhos no acesso à farmacoterapia ocasionam a utilização de formas alternativas de tratamento em concomitância à terapia tradicional, podendo causar efeitos prejudiciais à saúde. O objetivo do presente trabalho foi realizar o levantamento de plantas medicinais utilizadas juntamente com medicamentos alopáticos por pacientes portadores de diabetes cadastrados no programa Hiperdia Minas atendidos nas ESF I e II no bairro Santa Rita, em Governador Valadares (MG). Os dados foram coletados por meio de entrevista semiestruturada direta. Dos 145 indivíduos entrevistados, 8,9% eram portadores de diabetes, a maioria do sexo feminino (53,8%), idosa (46,1%), com baixa escolaridade (53,8%), baixa renda (61,5%), aposentada (46,1%) e não praticante de atividades físicas (61,5%). As principais classes de medicamentos em uso foram medicamentos atuantes sobre o sistema cardiovascular (40%), medicamentos com ação sobre o trato digestivo (23%) e sobre o sistema nervoso (27%). Dentre os pacientes que utilizavam plantas medicinais (46,1%), grande parte declarou fazê-lo de forma ocasional (7,6%), por meio de decocção das folhas frescas e não informavam aos profissionais de saúde. As espécies mais citadas foram *Gossypium spp.*, *Cissus sicyoides* L., *Moringa oleifera* Lam., *Morus alba* L., *Aloe vera* L., *Carica papaya* L., *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf. e *Cecropia spp.*, das quais somente *Cissus sicyoides* L. e *Cecropia spp.* não apresentaram interações com medicamentos alopáticos conforme literatura consultada. Tais resultados evidenciam a necessidade da atuação do farmacêutico junto às equipes de saúde a fim de avaliar possíveis interações entre plantas medicinais e medicamentos, garantindo a segurança do paciente e eficácia da terapia ao associar o conhecimento empírico ao científico.

Palavras-chave: *diabetes mellitus*, *plantas medicinais*, *interações planta-medicamento*.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic condition that affects around 463 million adults worldwide. The main treatment consists in change of lifestyle, use of insulin and oral antidiabetics – however, obstacles to access the pharmacotherapy lead to the use of alternative forms of treatment along with the traditional therapy, what can cause adverse health effects. The purpose of the present work was to carry out a survey about the medicinal plants used in concomitance with allopathic medicine by diabetic patients registered in the Hiperdia Minas Program attended in ESF I and II in Santa Rita, Governador Valadares (MG). Among the 145 respondents, 8.9% were diabetic, of whom the majority are female (53.8%), have low education (53.8%), low income (61.5%), are elderly (46.1 %), retired (46.1%) and didn't practice physical activities (61.5%). The main classes of drugs in use are antihypertensive (33%), antidiabetics (19%) and sedatives (18.5%). Among the patients who use medicinal plants (46.1%), a large number declared doing it occasionally, through decoction of fresh leaves and didn't inform health professionals. The most cited species were *Gossypium spp.*, *Cissus sicyoides* L., *Moringa oleifera* Lam., *Morus alba* L., *Aloe vera* L., *Carica papaya* L., *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf. and *Cecropia spp.*, which only *Cissus sicyoides* L. and *Cecropia sp.p* didn't show interactions with allopathic drugs. Such results demonstrate the need for the pharmacist to work with health teams in order to assess possible interactions between medicinal plants and medicines, ensuring patient safety and the effectiveness of therapy by associating empirical and scientific knowledge.

Keywords: *diabetes mellitus, medicinal plants, plants and drug interactions.*

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Componentes da assistência integral ao diabetes | 15 |
| Figura 2. Histórico familiar de DM 2 nos pacientes entrevistados..... | 23 |
| Figura 3. Classes de medicamentos utilizados pelos entrevistados segundo o Sistema ATC..... | 25 |

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Variáveis socioeconômicas dos pacientes portadores de DM cadastrados no Programa Hiperdia Minas de Governador Valadares – MG em 2019..... 22
- Tabela 2.** Forma, frequência e modo de utilização de plantas medicinais por pacientes portadores de DM cadastrados no Programa Hiperdia Minas de Governador Valadares – MG em 2019..... 26
- Tabela 3.** Espécies utilizadas por pacientes portadores de DM cadastrados no Programa Hiperdia Minas de Governador Valadares – MG, suas principais indicações, comprovação de atividade para DM e possíveis interações medicamentosas..... 28
- Tabela 4.** Interações planta-medicamento identificadas em portadores de DM cadastrados no Programa Hiperdia Minas de Governador Valadares – MG em 2019..... 42

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalicílico
ADA – Agência Americana de Diabetes
ADP – Adenosina difosfato
AF – Atenção Farmacêutica
AID – Assistência integral ao diabetes
AINES – Anti-inflamatórios não esteroidais
AMPc – Adenosina monofosfato cíclica
AMPK – Proteína-quinase dependente de adenosina monofosfato
ATPase – Na⁺/K⁺ adenosina trifosfatase
CYP – Citocromo P450
DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis
DM – Diabetes mellitus
DM 1 – Diabetes mellitus tipo 1
DM 2 – Diabetes mellitus tipo 2
DMG – Diabetes mellitus gestacional
ESF – Estratégia Saúde da Família
GAD65 – Glutamato descarboxilase
HbA1C – Hemoglobina glicada
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF – Federação Internacional de Diabetes
LDL – Lipoproteínas de baixa densidade
MODY – *Maturity-Onset Diabetes of the Young*
OMS – Organização Mundial da Saúde
PKA – Quinase dependente de AMPc
PNS – Pesquisa Nacional de Saúde
RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes
SNC – Sistema nervoso central
TOTG – Teste oral de tolerância à glicose
VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade
ZNT8 – Transportador de Zinco 8

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 11 |
| 2. CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA | 12 |
| 2.1. Diabetes mellitus | 12 |
| 2.2. Diagnóstico..... | 13 |
| 2.3. Tratamento | 14 |
| 2.4. Diabetes e fitoterapia..... | 16 |
| 2.5. Programa Hiperdia Minas | 17 |
| 3. OBJETIVOS | 19 |
| 3.1. Objetivo geral..... | 19 |
| 3.2. Objetivos específicos..... | 19 |
| 4. METODOLOGIA | 20 |
| 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 21 |
| 5.1 Espécies vegetais em uso: composição fitoquímica e interações..... | 30 |
| 5.1.1. <i>Gossypium spp.</i> | 30 |
| 5.1.2 <i>Plectranthus barbatus</i> Andrews | 31 |
| 5.1.3 <i>Aloe vera</i> (L.) Burm F | 33 |
| 5.1.4 <i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf | 35 |
| 5.2 Método de extração das espécies | 36 |
| 5.3. Interações planta-medicação identificadas..... | 36 |
| 6. CONCLUSÃO | 44 |
| 7. REFERÊNCIAS..... | 45 |
| ANEXO 1 – Questionário utilizado nas entrevistas. | 53 |

1. INTRODUÇÃO

O aumento da longevidade populacional é um padrão presente na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, acarretando mudanças no perfil sociodemográfico e epidemiológico mundial. Uma das principais alterações é a transição da prevalência de doenças infectocontagiosas para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que incluem diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, cânceres, dentre outras, tendo se tornado a principal causa de mortes em todo o mundo (OMS, 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 71% das mortes ocorridas mundialmente em 2016 foram causadas por DCNT; destas, 31% corresponderam a doenças cardiovasculares, 16% a cânceres, 7% a doenças respiratórias crônicas e 4% a diabetes (OMS, 2018). Além disso, as DCNT também são responsáveis por 75% das mortes prematuras em adultos, considerando-se a faixa dos 30 aos 69 anos. No Brasil, mais de novecentos mil óbitos foram causados por DCNT, dos quais 28% correspondem a doenças cardiovasculares, havendo uma maior prevalência no sexo masculino em relação ao feminino (OMS, 2018).

O acesso aos medicamentos para o tratamento das DCNT é, por vezes, dificultado pela falta da disponibilidade dos mesmos na Atenção Primária bem como o custo elevado que geralmente possuem, somando-se a esses fatores a presença de efeitos adversos e eficácia incompleta. Por outro lado, formas alternativas de tratamento, como a medicina tradicional chinesa, provam-se efetivas apesar da falta de comprovação científica (LIU et al., 2015).

Nesse contexto, a fitoterapia é uma alternativa de tratamento comumente utilizada por diversas populações, tendo como base o conhecimento tradicional passado de geração em geração (LIU et al., 2015). Todavia, a segurança com relação ao uso de plantas medicinais é um questionamento para vários profissionais de saúde devido à automedicação e ao uso indiscriminado por pessoas não certificadas para exercer a prática fitoterápica. (KASOLE, MARTIN, KIMIYWE, 2019). Ademais, a crescente prática da prescrição de plantas medicinais em concomitância com a terapia alopática em países do ocidente aumenta as chances da ocorrência de interações entre plantas e medicamentos, cujos efeitos colaterais são sempre difíceis de prever (LIU et al., 2015).

2. CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA

2.1. Diabetes mellitus

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico no qual há hiperglicemia persistente devido à produção insuficiente de insulina ou à incapacidade do organismo de utilizar a que foi produzida ou ambas condições (SBD, 2019; IDF, 2019). De acordo com Associação Americana de Diabetes (ADA) (2020), o diabetes pode ser classificado de quatro formas conforme sua etiologia: diabetes mellitus tipo 1 (DM 1), diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), diabetes mellitus gestacional (DMG) e tipos específicos devido a outras causas, como doenças renais ou indução por medicamentos.

O DM 1 se divide em dois subtipos. O primeiro é o subtipo 1A, no qual ocorre a destruição das células β pancreáticas por autoanticorpos, correspondendo entre 5% a 10% dos casos de DM. O diagnóstico é feito pela busca de marcadores autoimunes, que incluem autoanticorpos para células ilhota, glutamato descarboxilase (GAD65), insulina, tirosinas fosfatases 1A-2 e 1A-2 β e o transportador de Zinco 8 (ZNT8). O subtipo 1A possui predisposição genética, mas também é influenciado por fatores ambientais. O segundo subtipo, 1B ou idiopático, é caracterizado pela insulinopenia permanente e propensão à cetoacidose sem a presença de autoimunidade para células β , ocorrendo em casos raros (ADA, 2020).

Uma das principais características do DM 2 é a resistência à insulina, que acontece devido à incapacidade do corpo em responder propriamente ao hormônio, acarretando em seu aumento e, conseqüentemente, falha das células β para manter a demanda (IDF, 2019). Suas causas são heterogêneas, contudo, acredita-se estar associado ao estilo de vida bem como a fatores ambientais e genéticos. Diferente do tipo 1, o DM 2 pode passar um longo período sem apresentar sintomas, sendo o diagnóstico realizado por exames de rotina ou surgimento das complicações da doença (SBD, 2019).

O diabetes gestacional se configura como uma intolerância a carboidratos que se inicia durante a gestação em pacientes que não possuem diagnóstico de DM. A placenta produz hormônios hiperglicemiantes e enzimas responsáveis por degradar a insulina, ocasionando aumento compensatório da produção, podendo evoluir para a disfunção das células β (SBD, 2017). O DMG surge geralmente após 24 semanas de gestação, sendo responsável por 75% a 90% dos casos de hiperglicemia na gravidez. Apesar de transitório, ocorre o aumento do risco de desenvolvimento da doença em gestações subsequentes e desenvolvimento de DM 2.

Dentre as formas específicas de diabetes encontram-se as *Maturity-Onset Diabetes of the Young* (MODY), caracterizadas como uma forma monogênica da doença de herança

dominante na qual ocorre disfunção das células β em decorrência de alterações em determinados genes. Aparece geralmente antes dos 25 anos e corresponde a cerca de 2% dos casos de DM (SBD, 2017). O diabetes neonatal, por sua vez, é diagnosticado ainda aos seis meses de vida e também é causado por alterações autossômicas monogênicas; metade dos casos são transitórios, podendo se recidivar posteriormente (SBD, 2017).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), o DM 2 é o tipo mais comum, sendo responsável por 90% dos casos de diabetes em todo o mundo. Estima-se que 463 milhões de pessoas possuíam a doença em 2019, número que pode chegar a 700 milhões em 2045, correspondendo a uma taxa de crescimento mundial de 51%. Nas Américas Central e do Sul, esse valor sobe para 55%. A Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2013 no Brasil revelou que 9,1 milhões de adultos se referiam como diagnosticados para DM, dos quais 6,5% residiam em área urbana e 5,4% na região Nordeste (IBGE, 2014). Em 2016, o DM representava 6% das causas de mortalidade no país, sendo mais incidente na população acima dos 70 anos, com 16.900 óbitos de homens e 25.900 de mulheres (OMS, 2016).

2.2. Diagnóstico

Os sintomas comumente associados ao DM são poliúria, polidipsia, polifagia, cansaço e perda de peso. A maioria dos casos nem sempre apresenta todos os sintomas, podendo levar a um atraso significativo do diagnóstico clínico. Para tal, são realizados exames laboratoriais de avaliação da tolerância à glicose e níveis glicêmicos, dos quais o principal é o teste de hemoglobina glicada (HbA1C). Por meio dele, é possível avaliar os níveis glicêmicos durante três meses, além de prever possíveis complicações da doença.

A OMS utiliza valores acima de 6,5% para HbA1C como critério confirmativo para o diagnóstico de diabetes; para pacientes com DM 2, a ADA recomenda que a frequência do exame seja feita a cada três meses para pacientes com glicemia instável e duas vezes por ano para aqueles que conseguirem atingir os resultados esperados (ADA, 2020). Entretanto, por se tratar de uma medida indireta da glicose, o exame de HbA1C pode ter variações devido a diferenças fisiológicas e na presença de anemias ou outras condições que afetem a sobrevivência das hemácias.

O Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) é realizado com a coleta de uma amostra de sangue do paciente em jejum; em seguida, são ingeridos 75g de glicose e, após duas horas, o sangue é novamente coletado para avaliação dos níveis glicêmicos. A determinação glicêmica pós sobrecarga pode ser a única alteração detectável no início do diabetes, indicando a perda da

primeira fase de secreção de insulina (SBD, 2017). No entanto, existem evidências que apontam para maior sensibilidade do TOTG realizado em uma hora (IDF, 2019). A avaliação da glicemia de jejum é bastante utilizada para determinação glicêmica, devendo ser coletado sangue periférico mediante jejum de oito horas (SBD, 2017). Esse parâmetro, porém, é menos sensível do que a HbA1C.

Para o diagnóstico de DM, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) considera valores iguais ou acima de 200mg/dL para o TOTG e acima ou iguais a 126mg/dL para glicemia de jejum, devendo os exames terem resultados alterados em repetições com diferentes amostras de sangue (SBD, 2017).

2.3. Tratamento

Todas as formas de DM podem levar a diversas complicações se não houver o tratamento adequado. Conforme a SBD (2017), pacientes portadores de DM 2 possuem risco elevado de desenvolvimento de doença coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico e insuficiência cardíaca comparados àqueles que não têm a doença. Outras complicações são a nefropatia, que pode evoluir para insuficiência renal; a retinopatia, que pode levar à amaurose; e neuropatias periféricas, que podem acarretar em artropatias, úlceras ou amputações (VIEIRA, 2017).

O tratamento do DM 1 consiste na utilização diária de insulina exógena a fim de controlar a glicemia e evitar o surgimento de complicações. O principal esquema terapêutico consiste na aplicação de insulina basal, insulina pós-refeição e doses múltiplas corretivas, podendo também ser utilizada uma bomba de infusão. O uso de canetas injetoras trouxe mais praticidade ao tratamento, permitindo a aplicação de múltiplas doses. O surgimento de análogos de insulina de ação ultrarrápida por meio de DNA recombinante permitiu que as mesmas tivessem perfil mais fisiológico para a melhora do controle glicêmico (SBD, 2017). Entretanto, diversas populações enfrentam barreiras no acesso à insulino terapia devido à falta do hormônio ou aos altos preços cobrados.

Para o tratamento do DM 2 utiliza-se os antidiabéticos orais, medicamentos que objetivam reduzir a glicemia, mantendo-a em níveis normais (SBD, 2017). São ao todo seis classes: as sulfoniureias e glinidas, responsáveis por aumentar a secreção de insulina; as biguanidas, que diminuem a resistência à insulina; as glitazonas, que aumentam a utilização de glicose periférica; as gliptinas ou análogos do GLP-1, que atuam reduzindo a secreção de glucagon e os inibidores das α -glicosidases, que diminuem a produção de glicose hepática.

A insulinoterapia também pode ser utilizada para o tratamento do DM 2 em decorrência da progressão da doença. Todavia, sua introdução é geralmente postergada devido à inércia terapêutica dos profissionais de saúde e a aversão dos pacientes ao ganho de peso e ocorrência de hipoglicemia (SBD, 2019). A utilização de insulina exógena pode ser feita logo após o diagnóstico em casos de descompensação metabólica, assim como fazer parte de esquemas de tratamento para portadores de DM 2 cujas reservas pancreáticas se encontrem reduzidas (SBD, 2019).

Para ambas as formas de DM, o tratamento não-farmacológico é indicado, sendo recomendadas mudanças no estilo de vida, como dieta adequada e prática de exercícios físicos regularmente. Ademais, é recomendada a assistência integral ao diabetes (AID) (Fig. 1), o que, segundo Powers e D'Alessio (2019, p.1074), pode ser definida da seguinte maneira:

O termo assistência integral ao diabetes descreve o tratamento ótimo, que envolve mais do que o controle da glicose e abrange o tratamento das anormalidades da pressão arterial e de lipídeos e a detecção e tratamento das complicações relacionadas com o diabetes.

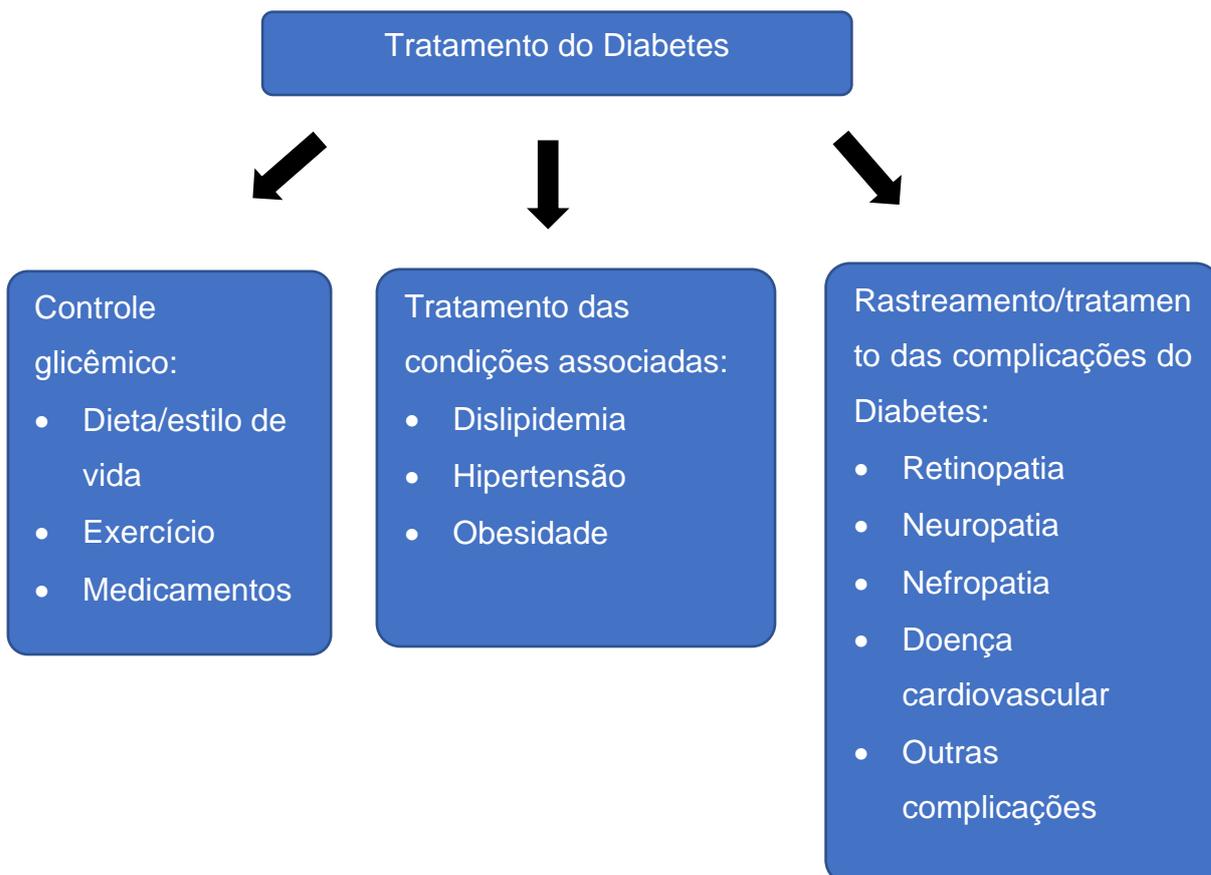


Figura 1. Componentes da assistência integral ao diabetes.

Fonte: Adaptado de Powers & D'Alessio 2019. In: As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman, p. 1074.

2.4. Diabetes e fitoterapia

A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares conceitua fitoterapia como “terapêutica caracterizada pela utilização de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal” (BRASIL, 2015). Sua prática é realizada há milênios por diversas populações; estima-se que em países em desenvolvimento 80% dos habitantes faça o uso de plantas medicinais como forma primária de tratamento (KASOLE, MARTIN, KIMIYWE, 2019). No Brasil, a interação com populações indígenas, africanas e europeias disseminou o conhecimento sobre plantas medicinais para todo o país, em sua maioria utilizadas na forma de chás.

Conforme Hillson (2019), entre 17% a 72,8% dos pacientes portadores de DM utilizam plantas medicinais para o tratamento da doença e outras enfermidades. Estima-se que ao menos 1200 espécies vegetais sejam usadas, estimulando o desenvolvimento de estudos para caracterizar os efeitos farmacocinéticos e farmacológicos de diversas plantas. Zaid e colaboradores (2018) avaliaram os efeitos do suco de *Morinda citrifolia* em pacientes portadores de DM 2. Após oito semanas de uso, observou-se uma redução significativa nos valores de HbA1C, sem a ocorrência de episódios de hipoglicemia em pacientes normoglicêmicos. Ensaio envolvendo ratos com diabetes induzida por estreptozocina demonstraram redução dos níveis de glicose sérica, triglicerídios, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e colesterol total após a administração diária de 130mg do extrato de *A. vera* durante quatro semanas (GUSHIKEN et al, 2016).

Apesar dos avanços nos estudos de plantas medicinais, ainda é pequena a parcela de espécies estudadas; muitos pacientes fazem seu uso sem o devido acompanhamento de profissionais da saúde devido ao medo de desaprovação por parte dos mesmos (HILLSON, 2019). Soma-se a isso a crença de que “o natural não faz mal”, implicando que a utilização de espécies vegetais para o tratamento de enfermidades não possui efeitos adversos, sendo consideradas inócuas e diferentes dos medicamentos. Uma das principais preocupações em relação ao uso de plantas medicinais é a interação entre os metabólitos vegetais e fármacos alopatícos, tendo em vista a frequente polimedicação de pacientes com DM. Os efeitos podem contribuir para a diminuição da glicemia bem como podem acarretar complicações (HILLSON, 2019).

As interações planta-medicamento podem ser classificadas como farmacodinâmicas, quando interferem em seus efeitos farmacológicos, ou farmacocinéticas, quando têm interferência sobre a metabolização do fármaco. Em ambos os casos, pode haver o sinergismo, que potencializa a ação dos fármacos, ou o antagonismo, que reduz sua efetividade (ALEXANDRE, BAGATINI, SIMÕES, 2008).

O Citocromo P450 (CYP) constitui uma família de enzimas responsável por catalisar a oxidação de compostos variados, desde produtos da dieta a fármacos e poluentes. Uma das principais enzimas pertencentes a esse grupo é a CYP3A4, que está envolvida na metabolização de fármacos no fígado e no intestino. Sua seletividade é ampla, sendo capaz de se ligar a compostos de diversas formas e propriedades, tais como os polifenóis advindos da dieta (BASHIR, KEREM, 2015). Diversos estudos demonstraram o efeito inibitório de componentes administrados por via oral à CYP3A4, o que ocasiona o aumento da concentração de fármacos no sangue, podendo levar à toxicidade fatal (BASHIR, KEREM, 2015).

A atividade da CYP3A4 pode ser modulada por classes de metabólitos vegetais como os flavonoides, compostos polifenólicos que possuem diversos benefícios para o organismo vegetal e humano. De acordo com Bashir e Kerem (2015), os flavonoides podem modular o metabolismo de fármacos ao alterar a expressão ou atividade das CYP, modificando o efluxo de fármacos pela glicoproteína P ou inibindo a glicuronidação intestinal dos mesmos. Tais fatores sugerem que o uso de plantas medicinais contendo flavonoides em concomitância à farmacoterapia deve ser considerado com a finalidade de evitar possíveis interações (BASHIR; KEREM, 2015).

2.5. Programa Hiperdia Minas

A Resolução SES N° 2606, de 7 de dezembro de 2010 dá a seguinte definição ao programa Hiperdia Minas:

O Programa Hiperdia Minas tem como missão coordenar a estruturação da Rede de Atenção à Saúde da População Portadora de Hipertensão Arterial, Doenças Cardiovasculares, Diabetes Mellitus e Doença Renal Crônica em Minas Gerais, por meio de sistema regionalizado e integrado de ações em saúde.

Os principais objetivos do programa são a redução de fatores de risco e mortalidade dos pacientes e a qualificação de profissionais de saúde para o atendimento de portadores de hipertensão arterial sistêmica, DM e doenças cardiovasculares. Para admissão no programa, os usuários são encaminhados pela equipe de Atenção Primária à Saúde, sendo observados

determinados critérios; nos casos que envolvem DM, são admitidos portadores de DM 1 e portadores de DM 2 de alto grau de risco, pacientes recém diagnosticados com necessidade de insulinização impossível de ser realizada pela Atenção Primária, pacientes com baixa acuidade visual repentina e usuários com DM 1 ou 2 com perda da sensibilidade plantar (COSTA et al, 2015).

As atividades do Hiperdia se desenvolvem nos Centros Hiperdia Minas, que são alocados conforme critérios estabelecidos pela Secretaria Estadual de Saúde. A dinâmica de atendimento visa abordar os pacientes de forma integral por meio de uma equipe interdisciplinar, iniciando com atividades de educação em saúde na sala de espera, o acolhimento por profissionais de saúde, a interconsulta, realizada por dois ou mais profissionais ao mesmo tempo e a atenção continuada, que consiste na assistência dos profissionais de saúde ideais ao tratamento do paciente de forma sequencial e programada (COSTA et al, 2015).

Governador Valadares foi uma das cidades a receber Centros Hiperdia Minas em 2011. O município abriga cerca de duzentos e oitenta mil habitantes, dos quais mais de dezesseis mil estão acima dos sessenta anos (IBGE, 2020). O atendimento dos pacientes cadastrados no Programa Hiperdia é feito nas Estratégias Saúde da Família (ESF), onde os profissionais de saúde realizam o acompanhamento dos portadores de DM por meio de consultas clínicas, além de atividades de educação em saúde para auxiliar na adesão ao tratamento.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Realizar levantamento do uso de plantas medicinais em concomitância com a terapia medicamentosa convencional por pacientes portadores de diabetes cadastrados no Programa Hiperdia Minas em Governador Valadares (MG) assistidos nas ESF I e II do Bairro Santa Rita.

3.2. Objetivos específicos

- Identificar os medicamentos utilizados pelos pacientes portadores de DM.
- Identificar as plantas medicinais utilizadas pelos pacientes portadores de DM.
- Identificar, dentre as espécies em uso, aquelas que possuem atividade cientificamente comprovada para DM.
- Identificar possíveis interações entre as espécies vegetais em uso e a terapia medicamentosa convencional.

4. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e qualitativo. Foram realizadas entrevistas com 145 pacientes cadastrados no Programa Hiperdia Minas de Governador Valadares utilizando-se questionário semiestruturado, feito como parte do Projeto de Extensão da UFJF Campus GV, intitulado “Avaliação do Uso de Plantas Medicinais e Interações com a Terapia Alopática em Pacientes usuários do Programa Hiperdia Minas em Governador Valadares, Minas Gerais”. Do total de entrevistados, 13 apresentaram-se como portadores de DM, sobre os quais foram analisadas a utilização de plantas medicinais e potenciais interações entre as mesmas e os medicamentos.

Os dados foram coletados por meio de entrevista semiestruturada direta, sendo todas as informações oriundas de relatos dos indivíduos durante o período de maio a julho de 2019. O questionário incluiu questões de fácil compreensão, que abordavam aspectos socioeconômicos, como idade e renda, aspectos relativos à terapia alopática e aspectos relevantes sobre a utilização de plantas medicinais. As entrevistas foram realizadas durante visitas às ESF I e II, localizadas no bairro Santa Rita, em Governador Valadares, durante os encontros promovidos pelo Programa Hiperdia. A abordagem dos entrevistados foi feita enquanto esperavam a consulta médica ou após a mesma.

Os pacientes assinaram voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declarando estarem cientes sobre as informações obtidas bem como a omissão de seus dados de identificação. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora, CAAE 12822019.6.000.5147, parecer número 3.574.069.

Os critérios de inclusão foram pacientes cadastrados no Programa Hiperdia Minas que comparecessem às ESF I e II e fossem portadores de DM. Foram excluídos pacientes não cadastrados no programa e que não portassem a doença anteriormente citada.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 145 entrevistados, 8,9% eram portadores de diabetes e a maioria pertencente ao sexo feminino (53,8%), perfil semelhante ao encontrado por Santos e Vilanova (2017) em seu estudo sobre plantas utilizadas como hipoglicemiantes no Programa de Fitoterapia da Universidade Federal do Maranhão. A maior percentagem de mulheres diabéticas encontradas pode estar relacionada a uma maior preocupação das mesmas com relação à saúde e acompanhamento da doença, enquanto homens seriam mais resistentes à procura do serviço médico. Segundo Costa-Júnior e Maia (2009), os valores culturais associados ao gênero masculino, como a noção de invulnerabilidade, contribuiriam para o desenvolvimento de comportamentos nocivos à saúde e poucas práticas preventivas.

O DM, assim como a maioria das DCNT, apresenta diversos fatores de risco que podem influenciar no desenvolvimento da doença e suas possíveis complicações. As diferenças genéticas relacionadas ao gênero estão dentre estes fatores. Segundo Katzky-Willer, Harreiter e Pacini (2016), mulheres tendem a apresentar mudanças mais dramáticas com relação aos fatores hormonais devido a mudanças reprodutivas durante sua vida, além de maior absorção de ácidos graxos no tecido adiposo na região das pernas, o que foi descoberto diminuir o risco cardiometabólico para DM – todavia, com o envelhecimento e a perda de estrogênio durante a menopausa, ocorrem mudanças corporais que levam ao acúmulo de gordura abdominal, tido como um aumento no risco para o desenvolvimento da doença tanto para mulheres quanto para homens (KATZKY-WILLER, HARREITER, PACINI, 2016).

A faixa etária dos entrevistados concentrou-se nos grupos de idade mais elevada, com grande parte acima dos 60 anos (46,1%). A maioria é aposentada (61%), com renda mensal de 1 salário mínimo (61,5%). A idade justificaria o fato de a maioria dos entrevistados ser aposentada; ademais, idosos portadores de diabetes são mais vulneráveis à perda cognitiva em decorrência do controle glicêmico e longa duração da doença (ADA, 2020).

Quanto ao grau de instrução, a maioria dos entrevistados declarou possuir o Ensino Fundamental incompleto (53,8%), resultado semelhante ao encontrado por Vieira (2017) em seu levantamento sobre o uso de plantas medicinais e fitoterápicos por portadores de DM. Pacientes com baixo grau de instrução tendem a estar mais propensos ao desenvolvimento de DM 2 devido ao menor acesso à informação, o que também pode estar relacionado à baixa renda (VIEIRA, 2017).

Com relação ao acompanhamento por profissionais de saúde, a maioria dos pacientes realiza idas frequentes à ESF (76,9%) para a troca de receita pelo médico. Esta acontece ao ar

livre, durante os encontros do Programa Hiperdia, sendo realizada após a aferição da pressão arterial e da glicemia por enfermeiros. A tabela 1 mostra o perfil sociodemográfico dos entrevistados.

Tabela 1. Variáveis socioeconômicas dos pacientes portadores de DM cadastrados no Programa Hiperdia Minas de Governador Valadares – MG em 2019.

| Variável | Número de pacientes | Porcentagem |
|---------------------------------|---------------------|-------------|
| Sexo | | |
| Masculino | 6 | 46,1% |
| Feminino | 7 | 53,8% |
| Faixa Etária | | |
| 40-50 anos | 2 | 15,3% |
| 50-60 anos | 5 | 38,4% |
| Acima dos 60 anos | 6 | 46,1% |
| Escolaridade | | |
| EF completo | 1 | 7,6% |
| EF incompleto | 7 | 53,8% |
| EM completo | 3 | 23% |
| EM incompleto | 1 | 7,6% |
| Não estudou | 1 | 7,6% |
| Ocupação | | |
| Aposentado | 8 | 61,5% |
| Trabalha | 2 | 15,3% |
| Do lar | 1 | 7,6% |
| Desempregado | 2 | 15,3% |
| Renda | | |
| 1 salário | 8 | 61,5% |
| 2 salários | 1 | 7,6% |
| 3 ou mais salários | 1 | 7,6% |
| Não declarado | 3 | 23% |
| Frequência que vai à ESF | | |
| Frequentemente | 10 | 76,9% |
| Ocasionalmente | 1 | 7,6% |

| | | |
|-----------|---|------|
| Raramente | 1 | 7,6% |
|-----------|---|------|

Os mecanismos genéticos envolvidos no desenvolvimento do DM 2 ainda são pouco conhecidos, contudo, a predisposição genética e histórico familiar envolvendo principalmente parentes de primeiro grau são fatores fortemente associados à prevalência da doença (ADA, 2020). Estes fatores também foram observados no presente trabalho, uma vez que a maioria dos entrevistados (69%) alegou ter histórico familiar de DM 2 envolvendo pais ou irmãos (Fig. 2).

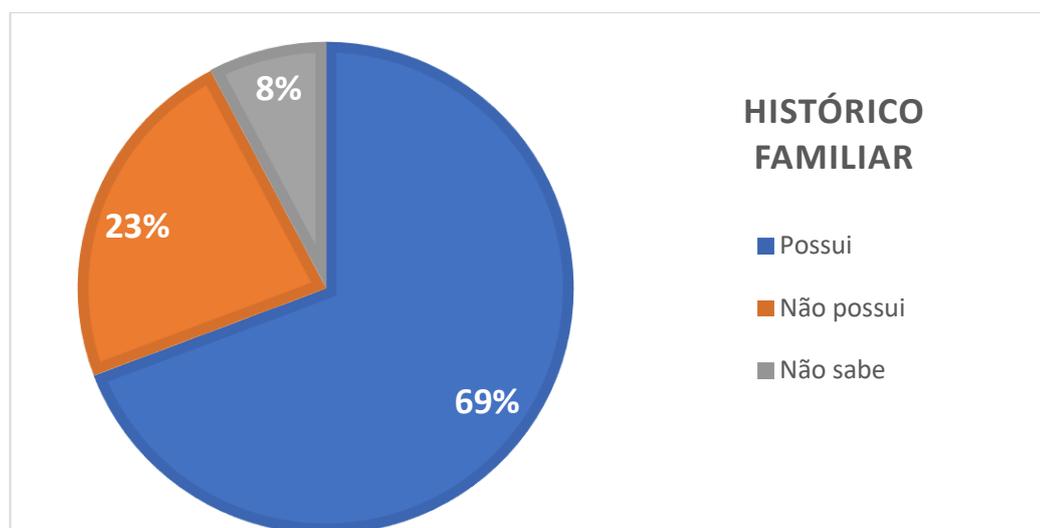


Figura 2. Histórico familiar de DM 2 dos entrevistados.

Uma das abordagens para a prevenção e tratamento do DM 2 é a mudança do estilo de vida, o que inclui, dentre outras medidas, a prática regular de atividade física, medida essencial para o controle glicêmico e a melhora de comorbidades, como excesso de peso e risco cardiovascular, além da manutenção da massa magra, evitando a sarcopenia em idosos. Nas entrevistas, foi possível observar que a maioria dos entrevistados (61,5%) não é praticante de atividades físicas. Conforme a SBD, o percentual de americanos portadores de diabetes praticantes de atividades físicas é de 39%, número que se reduz a 28% para aqueles acima dos sessenta anos, valor aproximado ao encontrado no estudo. Durante as entrevistas, alguns entrevistados afirmaram não realizar exercícios físicos devido à comorbidades, como artrite, complicações cardíacas ou motoras.

A utilização concomitante de vários medicamentos foi uma constante neste estudo. Ao todo, foram enumerados 27 medicamentos, posteriormente classificados conforme o primeiro nível da classificação ATC (Fig. 3). Houve um grande número de medicamentos com ação do sistema cardiovascular (42%) em decorrência de um dos entrevistados ser portador de

cardiopatia isquêmica além do DM 2. Dentre os fármacos citados por ele, a trimetazidina caracteriza-se como agente antianginoso que atua na inibição da enzima 3-cetoacil coenzima A tiolase, diminuindo a exigência de oxigênio ao coração. Estudos comprovaram sua eficácia para a diminuição da angina e aumento de resistência ao exercício físico, sobretudo para portadores de hipertensão arterial sistêmica e DM (ESCHENHAGEN, 2019).

Os medicamentos com ação sobre o sistema nervoso também merecem destaque dentre as classes mais utilizadas pelos entrevistados (27%). Segundo Holt (2019), tem-se aumentado a atenção às condições psicossociais dos portadores de diabetes mellitus na última década devido ao estresse diabético, cujos sintomas incluem frustração, culpa, medo e depressão em decorrência das dificuldades em controlar o DM 2. Ainda segundo o autor, o estresse diabético piora a condição psicológica dos pacientes e o autocontrole da doença.

Um dos principais sedativos citados foi o Diazepam, pertencente à classe dos benzodiazepínicos. Seu modo de ação se dá pela ligação aos receptores GABA_A, uma proteína transmembrana composta de cinco subunidades que formam um canal pelo qual ocorre o fluxo de íons cloreto. O GABA_A é o principal receptor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC); o GABA, por sua vez, é o neurotransmissor que se liga GABA_A, porém, em um sítio diferente dos benzodiazepínicos. Quando ligados ao receptor, os benzodiazepínicos aumentam a frequência de abertura dos canais de íons cloreto, elevando a afinidade e prolongando a ação do GABA (MIHIC, MAYFIELD, HARRIS, 2019). Os efeitos predominantes dos benzodiazepínicos incluem sedação, hipnose, redução da ansiedade e amnésia anterógrada, sendo sua utilidade variada em decorrência da diferente seletividade dos fármacos da classe.

Outra classe de medicamento empregada pelos entrevistados são os barbitúricos, aqui representados pelo Fenobarbital. Assim como os benzodiazepínicos, agem sobre os receptores GABA_A, ligando-se reversivelmente a outro sítio de ligação e aumentando o tempo de abertura dos canais de íons cloreto. A maioria dos fármacos barbitúricos foram substituídos por benzodiazepínicos devido à baixa seletividade que possuem e pequeno índice terapêutico, elevando a reação à dor em baixas doses e à inconsciência em doses maiores, não sendo, portanto, a classe de escolha para produzir sedação (MIHIC, MAYFIELD, HARRIS, 2019). O Fenobarbital em específico é utilizado clinicamente como anticonvulsivante.

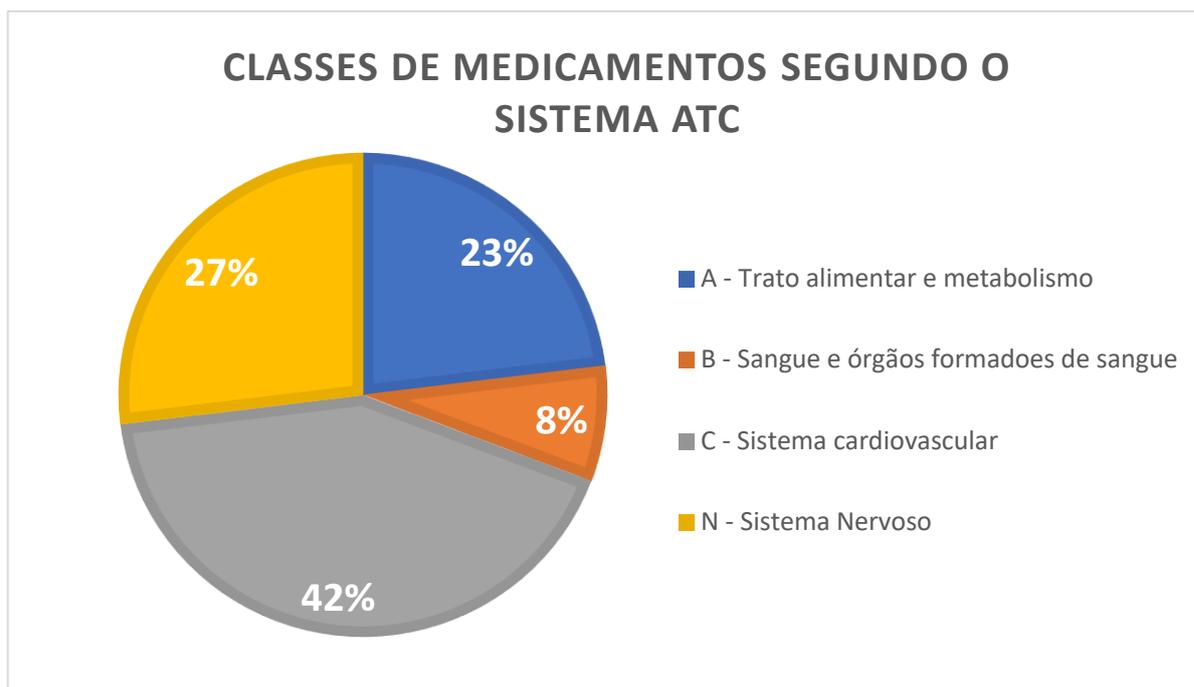


Figura 3. Classes de medicamentos utilizados pelos entrevistados segundo o Sistema ATC.

Dos medicamentos com ação sobre o aparelho digestivo e o metabolismo, a principal citação foi a metformina. A metformina é o único hipoglicemiante oral pertencente à classe das biguanidas. Sua ação consiste na redução da produção hepática de glicose por meio da limitação da gliconeogênese, que é a produção de glicose a partir de compostos não carboidratos. A metformina ativa a proteína-quinase dependente de adenosina monofosfato (AMPK), estimulando a oxidação de ácidos graxos, a captação de glicose e seu metabolismo não oxidativo, e a redução de lipogênese e gliconeogênese hepáticas (POWERS, D’ALESSIO, 2019). É a primeira escolha para o tratamento de DM 2, raramente causando hipoglicemia e diminuindo as complicações microvasculares da doença; em contrapartida, possui efeitos colaterais sobre o trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos e dispepsia bem como reduz os níveis de vitamina B₁₂. Os efeitos gastrointestinais tendem a desaparecer conforme o uso do medicamento.

A presença de estatinas corrobora a AID previamente citada. Esta classe é utilizada para o tratamento das dislipidemias, condições tidas como fatores de risco para hipertensão e diabetes mellitus. Os fármacos citados pelos entrevistados foram a Sinvastatina e a Rosuvastatina, cujo mecanismo de ação se dá pela inibição competitiva da HMG-CoA redutase, enzima responsável pela síntese hepática de colesterol por meio da conversão de HMG-CoA em mevalonato. Ao limitar o processo, as estatinas ocasionam o aumento de receptores de LDL,

o que aumenta sua captação e a redução de seus níveis séricos (GURGLE, BLUMENTHAL, 2019).

Dentre os medicamentos com ação sobre o sangue e órgãos formadores de sangue, o ácido acetilsalicílico (AAS) foi mencionado pelo entrevistado portador de cardiopatia como sendo de uso frequente, o que, segundo Hogg e Weitz (2019), está relacionado à sua função antiplaquetária. O fármaco é capaz de inibir a produção de tromboxano A₂, um indutor da agregação plaquetária, ao acetilar o sítio ativo da cicloxigenase 1 plaquetária, efeito que persiste durante toda a vida da plaqueta, que dura até dez dias. Esta ação específica seria mais evidente em doses de até 100mg; no caso citado, a dose é de 30mg, corroborando a afirmação dos autores e atuando como prevenção de ocorrência de eventos cardiovasculares, estando ligado à AID.

Dos 27 medicamentos listados, apenas 6 (22%) não constavam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), indicando sua disponibilidade na Atenção Primária.

Quanto ao uso de plantas medicinais, 46,1% dos entrevistados afirmaram fazer uso concomitante com as medicações. Esse percentual é considerável, tendo em vista os riscos advindos da interação entre medicamentos e metabólitos presentes nas espécies vegetais. Um fato bastante importante é que a maioria dos entrevistados (66,6%) relatou não comunicar seu médico ou outro profissional de saúde sobre o uso das plantas medicinais em conjunto com as medicações. Eles alegam que os médicos não acreditam no potencial das plantas. Tal fato pode se basear na falta de conhecimento do profissional de saúde quanto ao uso de plantas na terapêutica e também na inexistência de evidências científicas sobre a ação de diversas plantas no tratamento de DM e outras enfermidades, levando muitos profissionais a não considerarem a possibilidade de seu uso.

Uma grande parcela dos entrevistados (66,6%) afirmou ter adquirido o conhecimento sobre plantas medicinais da própria família, principalmente pais e avós., evidenciando o caráter de conhecimento tradicional passado entre gerações até os dias de hoje, também identificado no trabalho de Santos e Vilanova (2017). A Tabela 2 exhibe os dados referentes à forma, frequência e modo de utilização de plantas medicinais pelos entrevistados.

A forma de consumo majoritariamente citada foi o chá e o principal método de preparo mencionado foi a decocção (50%), sendo as folhas frescas as partes empregadas pela totalidade dos entrevistados. Os processos de maceração, infusão e decocção são utilizados para extrair os metabólitos produzidos pelo vegetal, por meio da difusão osmótica. Segundo Reginatto (2017), na infusão a extração ocorre pelo contato do vegetal com a água fervente em recipiente fechado; o líquido é vertido sobre as partes vegetais, aguardando-se algum tempo até que a difusão se complete. É indicada para as partes moles da planta, como folhas e flores, que devem ser moídas

ou rasuradas para facilitar o processo (SAAD et al, 2018; REGINATTO, 2017). Na decocção, por sua vez, o material vegetal permanece em contato com a água em ebulição durante determinado tempo, destinando-se às partes mais duras, como raízes e galhos. É contraindicado para processos que requeiram líquidos extratores voláteis ou potencialmente tóxicos (REGINATTO, 2017).

Estudo realizado por Kgosana (2019) avaliou diferentes técnicas de extração para as folhas de *Nerium oleander*. Os resultados indicaram que a decocção reduziu a concentração de diversas classes de metabólitos, como flavonoides, terpenos e óleos essenciais. Na infusão, observou-se uma concentração maior destes grupos de metabólitos, indicando ser um melhor método de extração para essa parte do vegetal. Conforme Zuanazzi, Montanha e Zucolotto (2017), os flavonoides, assim como terpenos e óleos essenciais, possuem importância farmacológica devido às suas inúmeras atividades comprovadas cientificamente, tais como antitumoral e anti-inflamatória, podendo diferir entre as partes de uma mesma planta ou da época do ano. Portanto, o uso do método de decocção para folhas irá ocasionar a perda de grupos de metabólitos biologicamente ativos, diminuindo ou excluindo a atividade da espécie.

Tabela 2. Forma, frequência e modo de utilização de plantas medicinais por pacientes portadores de DM cadastrados no Programa Hiperdia Minas de Governador Valadares – MG em 2019.

| Variável | Número de pacientes | Porcentagem |
|--|---------------------|-------------|
| Uso de plantas medicinais | | |
| Faz uso | 6 | 46,1% |
| Não faz uso | 7 | 53,8% |
| Notificação do uso aos profissionais de saúde | | |
| Notificam | 2 | 33,3% |
| Não notificam | 4 | 66,6% |
| Indicação | | |
| Familiar | 4 | 66,6% |
| Terceiros | 2 | 33,3% |
| Método de preparo | | |
| Infusão | 1 | 16,6% |
| Decocção | 3 | 50% |

| | | |
|--------------------------|---|--------|
| Suco | 1 | 16,6% |
| Maceração | 1 | 16,6% |
| Fonte | | |
| Cultivo | 3 | 50% |
| Terceiros | 1 | 16,6% |
| Não declarado | 2 | 33,3% |
| Frequência de uso | | |
| Crônico | 1 | 16,6 % |
| Ocasional | 5 | 83,3% |
| Parte usada | | |
| Folhas frescas | 6 | 100,0% |

A maioria dos entrevistados (50%) declarou cultivar as plantas medicinais que utilizam em casa, preparando-as ainda frescas, o que segundo Saad e colaboradores (2019) evita a degradação e/ou oxidação dos metabólitos ativos. Apesar do uso ocasional (83,3%), o risco de interações com os medicamentos ainda se faz presente, tornando mais difícil a identificação da interação entre as plantas medicinais em uso e a medicação. A Tabela 3 relaciona as espécies vegetais citadas pelos entrevistados, suas principais indicações conforme a literatura, comprovação científica de atividade para DM e possíveis interações medicamentosas.

Tabela 3. Espécies utilizadas pelos pacientes portadores de DM do Programa Hiperdia Minas de Governador Valadares – MG, suas principais indicações, comprovação de atividade para DM e possíveis interações medicamentosas.

| Espécie | Número de citações | Atividade para DM | Interação medicamentosa | Indicação |
|--|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|--|
| <i>Gossypium spp.</i> (Algodão) | 2 | Sim | Sim | Disenteria, diarreia, hemorragia, problemas respiratórios. |
| <i>Cissus sicyoides L.</i> (Insulina) | 1 | Sim | Não | DM |

| | | | | |
|---|---|-----|-----|------------------------------|
| <i>Moringa oleífera</i> Lam. (Moringa) | 1 | Sim | Sim | DM |
| <i>Morus alba</i> L. (Amora) | 1 | Sim | Sim | Uso sem indicação específica |
| <i>Carica papaya</i> L. (Mamão) | 1 | Sim | Sim | Uso sem indicação específica |
| <i>Aloe vera</i> (L.) Burm F. (Babosa) | 1 | Sim | Sim | Laxante |
| <i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf. (Capim limão) | 1 | Sim | Sim | Calmante |
| <i>Plectranthus barbatus</i> Andrews (Boldo) | 2 | Sim | Sim | Desconforto gastrointestinal |
| <i>Cecropia spp.</i> (Embaúba) | 1 | Sim | Não | DM |

Foi possível observar que a maior parte das espécies não é utilizada para o tratamento de DM, mesmo possuindo atividade para tal. Fonseca (2018) avaliou o uso de plantas medicinais por pacientes portadores de diabetes assistidos em uma ESF de Diamantina, MG. O estudo mostrou que a maioria dos indivíduos fazia uso das plantas para o tratamento de outras enfermidades como tosse, gripe e hipertensão.

No presente trabalho, à exceção de *Cecropia spp.* e *C. sicyoides*, todas as espécies citadas em uso pelos entrevistados apresentam interações com a medicação convencional utilizada. Tais interações foram avaliadas conforme estudos disponíveis sobre o assunto.

5.1 Espécies vegetais em uso: composição fitoquímica e interações

5.1.1. *Gossypium spp.*

A espécie *Gossypium spp.* (algodão) pertence à família Malvaceae. É uma planta anual, podendo chegar a 1,5m de altura, floresce entre o verão e o outono, sendo cultivada em diversos países, desde à Europa à África (AL-SNAFI, 2018). Sua utilização medicinal é ampla, aproveitando-se desde as folhas às raízes para o tratamento de diversas enfermidades. As sementes são usadas para bronquite, diarreia, disenteria e hemorragia; o decocto das raízes é indicado para o tratamento de asma; as raízes frescas, por sua vez, podem ser utilizadas para o tratamento de pólipos nasais e miomas uterinos, bem como outros tipos de câncer (AL-SNAFI, 2018). Flores são utilizadas como emolientes e as folhas, quando embebidas em vinagre, eram utilizadas por escravas americanas como abortivo (AL-SNAFI, 2018).

Estudos fitoquímicos levaram ao isolamento de alguns compostos como o gossipol (**1**), polifenol presente em todas as partes da espécie, estando mais concentrado nas sementes. Alam e colaboradores (2018) relataram a atividade inibitória do gossipol sobre enzimas nucleares responsáveis pela replicação do DNA, sendo também capaz de reparar e induzir apoptose pela ativação da via das caspases ou supressão da NF- κ B, mecanismos que justificariam sua ação sobre células tumorais (ALAM et al, 2018).

O gossipol é o responsável pela atividade da espécie no tratamento do diabetes mellitus. O mecanismo de ação se dá por diferentes vias. Uma delas é a inibição competitiva da α -glucosidase, enzima responsável pela conversão de oligossacarídeos e dissacarídeos em monossacarídeos que, posteriormente, são transformados em glicose; suprimida, a enzima não é capaz de realizar este processo, ocasionando a diminuição da absorção de glicose e diminuindo a glicemia pós brandial (ALAM et al, 2018). Outra forma de atuação do composto é a estimulação de GLUT4, um transportador de glicose presente em vários tecidos, como músculos e cérebro. O GLUT4 se encontra primariamente em vesículas no citoplasma celular; após a ação da insulina, é transferido para a membrana das células a fim de captar glicose para o interior, processo conhecido como translocação. A diminuição da ação de GLUT4 é uma das principais causas de resistência insulínica no DM 2, o que seria melhorado frente à estimulação do transportador pelo gossipol. Ademais, o composto também estimula enzimas antioxidantes, prevenindo o aparecimento de complicações da doença, e possui atividade mimética à da insulina, diminuindo os níveis de glicose sanguíneos e mitigando a gluconeogênese no fígado (ALAM et al, 2018).

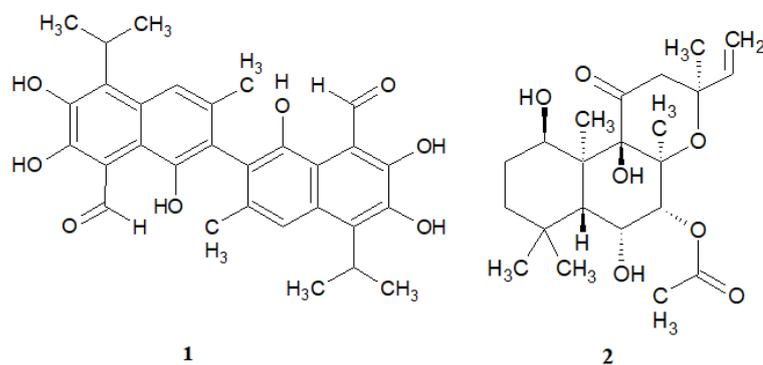
O principal efeito adverso do gossipol está relacionado à fertilidade. Estudos experimentais apontaram a degeneração de espermátocitos, diminuição da espermatogênese e células de Sertoli, danos aos ductos seminíferos, redução dos níveis de testosterona, da contagem e motilidade de espermatozoides em homens (AL-SNAFI, 2018). Nas mulheres, o gossipol foi responsável pela diminuição dos níveis de 17β -estradiol, embriões viáveis e folículos ovarianos, além de tornar os períodos entre ciclos de ovulação mais longos e irregulares (AL-SNAFI, 2018). A ingestão de altas doses do composto pode ocasionar toxicidade, uma vez que pode se acumular no fígado e nos rins.

Segundo Sales et al (2008), as folhas de *Gossypium spp.* contêm uma resina que, ao ser ingerida, pode formar uma fina camada viscosa sobre a parede do trato gastrointestinal, impedindo a absorção de fármacos, caracterizando uma interação farmacocinética.

5.1.2 *Plectranthus. barbatus* Andrews

O *Plectranthus. barbatus* Andrews, também conhecido como boldo do Brasil, pertence à família Lamiaceae e se distribui nas regiões da Índia tropical e subtropical, Paquistão, Siri Lanka, África Oriental, Sul da Península Arábica e Brasil (ALASBAHI, MELZIG, 2010). É utilizado na medicina tradicional para o tratamento de distúrbios intestinais, como dispepsia, fadiga hepática, doenças respiratórias e do SNC, também sendo utilizado na agricultura como aditivo para o crescimento de grãos, prevenção de erosão do solo e como alimento para o gado, além de acelerar o amadurecimento de bananas. Estudos com extratos de diferentes partes de *P. barbatus* revelaram uma ampla variedade de efeitos farmacológicos, tornando a espécie um alvo para o desenvolvimento de novos fármacos.

Na composição da espécie se destacam os óleos essenciais e diterpenos. A forskolina (2) é um diterpenoide capaz de ativar rápida e reversivelmente oito das nove isoformas da adenilato ciclase. A ativação da adenilato ciclase acarreta na produção da adenosina monofosfato cíclica (AMPC), um importante sinalizador celular presente em inúmeras células, cujos efeitos seriam os responsáveis pela vasta utilização de *P. barbatus* em diferentes enfermidades. No sistema cardiovascular, a forskolina é responsável pelo aumento da contratilidade cardíaca em decorrência do aumento de AMPC, o que leva a abertura de canais de cálcio e, conseqüentemente, eleva os níveis do mesmo no músculo cardíaco (ALASBAHI, MELZIG, 2010). Em contrapartida, o excesso de AMPC no músculo liso diminui a sensibilidade dos receptores ao cálcio, ocasionando uma vasodilatação e, conseqüentemente, os efeitos hipotensor e antiespasmódico; além disso, doses a partir de 1mg resultam em efeito antidiarreico similar ao da loperamida.



A forskolina também exibe inúmeros efeitos que não dependem da sinalização por AMPc, como a inibição de transportadores de glicose (ALASBAHI, MELZIG, 2010). You et al (2018), em experimento envolvendo ratos com retinopatia diabética, determinaram a inibição competitiva do GLUT1 retinal pela forskolina, o que diminui os níveis de glicose ocular em torno de 95%. O GLUT1, de forma semelhante ao GLUT4, é responsável por transportar a glicose sanguínea para dentro das células, uma vez que a mesma é hidrossolúvel e incapaz de passar pela bicamada lipídica presente nas membranas celulares de mamíferos, sendo expresso principalmente na retina. Desta maneira, a forskolina atua de forma a diminuir a concentração de glicose na retina, atenuando a resposta inflamatória que ocorre na retinopatia diabética.

Estudo semelhante foi realizado por Singh, Rana e Mehan (2018), que avaliaram a atividade da forskolina frente à nefropatia diabética em ratos. O tratamento com 20mg/kg e 30mg/kg do composto foi responsável pela melhora estrutural dos rins e diminuição dos níveis glicêmicos; redução dos níveis de colesterol total, LDL e VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade), cujos valores elevados acarretam em maior concentração de ácidos graxos e consequente dano glomerular e tubular; e redução do estresse oxidativo pela aumento do AMPc, ativando a quinase dependente de AMPc (PKA), responsável por inibir TNF- α e NF- κ B, justificando sua ação como fator de proteção renal para o desenvolvimento da nefropatia diabética (SINGH, RANA, MEHAN, 2018).

Apesar dos efeitos benéficos, a espécie *P. barbatus* pode causar atraso no desenvolvimento fetal pré e pós implantação embrionária, além de impedi-la. Também possui efeitos sedativos fortes atribuídos à forskolina, podendo ser até 150 vezes mais potente do que a amitriptilina, sendo capaz de acelerar a dessensibilização dos receptores GABA_A ao agir em sítios extracelulares dos mesmos (ALASBAHI, MELZIG, 2010). Tal ação pode causar interações com medicamentos cuja ação se dá sobre estes receptores, como benzodiazepínicos e barbitúricos; altas doses de forskolina podem potencializar o efeito depressor dos mesmos,

produzindo interações farmacodinâmicas. O mesmo tipo de interação pode ser visto pela utilização de forskolina em concomitância com AAS. Em baixas doses, o composto é capaz de elevar a inibição da agregação plaquetária induzida pelo fármaco, ação atribuída à estimulação da adenilato ciclase. A elevação dos níveis de AMPc causados pela enzima diminuem a agregação plaquetária induzida por colágeno, adenosina difosfato (ADP), epinefrina e ácido araquidônico (ALASBAHI, MELZIG, 2010). A forskolina também apresenta a capacidade de modular a CYP3A4, interferindo no metabolismo de diversos fármacos devido a possíveis interações farmacocinéticas.

Assim sendo, o uso de *P. barbatus* por portadores de DM deve ser realizado com cautela, em especial por pacientes que utilizem vários medicamentos, o que pode acarretar em sérios efeitos adversos, como a potencialização indesejada ou inibição de sua atividade.

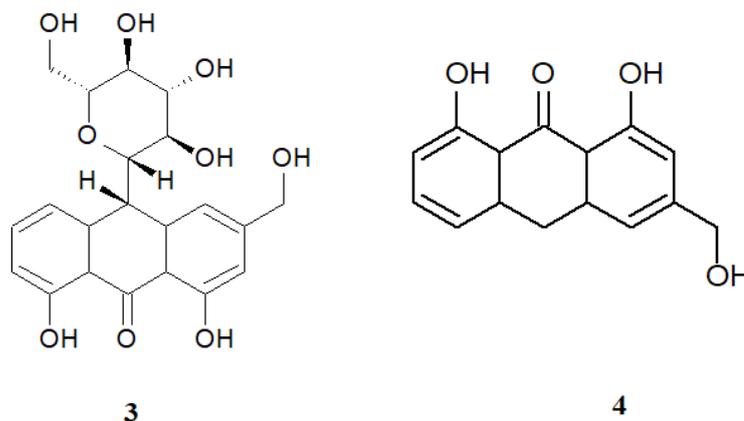
5.1.3 *Aloe vera* (L.) Burm. F

A *Aloe vera* (babosa) trata-se de uma espécie perene pertencente à família Liliaceae. Suas folhas em formato de lança são capazes de armazenar grandes quantidades de água em seus tecidos, possuindo uma camada mucilaginosa constituída de células parenquimais que contêm o gel de *A. vera* (GUO, MEI, 2016). É tradicionalmente utilizada nas culturas egípcia, grega, romana, coreana, arábica, japonesa, indiana e chinesa para o tratamento de diversas enfermidades, incluindo o diabetes mellitus. Este fato é justificado pela presença de compostos com atividades biológicas diversas, como fungicida, laxativa, anti-inflamatória, imunomoduladora e anticâncer, tornando a planta uma das principais matérias primas vegetais para a indústria, sendo empregada em medicamentos, laxantes e cosméticos (GUO, MEI, 2016).

As atividades biológicas da babosa se relacionam à atividade sinérgica de diferentes compostos presentes e não somente de um composto específico (KUMAR et al, 2019). A composição química da folha inteira, do gel e do látex é bastante diferente. O aloin (**3**), também conhecido como aloin A ou barbaloin, uma antraquinona responsável pelos efeitos laxativos da planta, foi identificado no látex. De acordo com Kumar e colaboradores (2019), o aloin é metabolizado pela microbiota intestinal na forma ativa aloe-emodin-9-antrona (**4**); a atividade da Na⁺/K⁺ adenosina trifosfatase (ATPase) é então inibida, aumentando a permeabilidade celular da mucosa e estimulando a secreção de água para o lúmen.

A presença das vitaminas E e C, de carotenoides, compostos fenólicos e enzimas como a superóxido dismutase e a glutatona peroxidase conferem ao gel de *A. vera* atividade antioxidante. O mesmo efeito também ocasiona a diminuição dos níveis de glicose bem como

a glicação enzimática presente no DM, sendo ainda um fator de proteção contra a degradação das células β . A atividade antidiabética da espécie está relacionada também à ativação da AMPK, enzima responsável pelo metabolismo de glicose, levando à redução da gordura corporal e aumento da sensibilidade à insulina. A suplementação alimentar com *A. vera* ocasiona o aumento regulatório do GLUT4 pela estimulação das proteínas citoesqueléticas que estão relacionadas à movimentação do GLUT4 do citoplasma para a membrana celular (KUMAR et al, 2019).



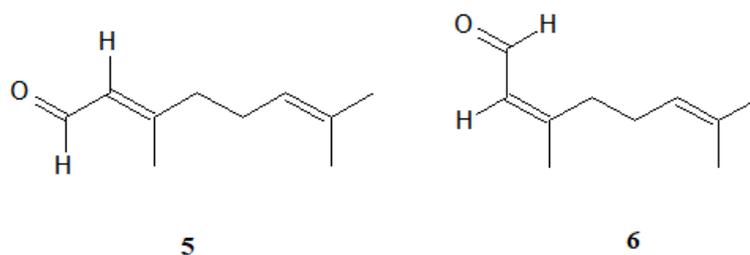
A metabolização de constituintes presentes na folha pode levar ao acúmulo de compostos no fígado e rins. A ação do aloin e da aloe-emodin pode causar a inibição da agregação plaquetária pela redução da síntese de prostaglandinas e inibição da rota da cicloxigenase, interagindo com fármacos que possuam ação semelhante, como o Sevoflurano, caracterizando uma interação farmacodinâmica e podendo ocasionar sangramentos (GUO, MEI, 2016; KUMAR et al, 2019). O látex pode causar diarreia, dor abdominal e vômitos em decorrência do desequilíbrio hidroeletrólítico. O gel, por sua vez, pode levar ao aparecimento de eczema e irritações na pele, não há evidências de efeitos colaterais graves (GUO, MEI, 2016).

No presente trabalho, um dos entrevistados relatou fazer uso do suco de babosa. Djuv e Nilsen (2011) relataram a capacidade do suco da espécie em inibir a CYP2D6 e CYP3A4. Tais efeitos podem gerar interações farmacocinéticas com diversos medicamentos, não sendo recomendado seu uso interno. Ademais, Lee e colaboradores (2004) relataram a interação entre *A. vera* e Sevoflurano em uma paciente de trinta e cinco anos que fazia a utilização do suco da espécie. Ao todo, a paciente perdeu 5 litros de sangue, que tiveram de ser repostos gradualmente.

5.1.4 *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf

O *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf (capim limão) é a mais bem estudada das 180 espécies do gênero *Cymbopogon*, da família Poaceae. Seu cultivo ocorre em regiões de clima temperado e tropical, sendo nativo da Ásia, África e Américas (LAWAL et al., 2017). A espécie é perene e não produz sementes; sua utilização ocorre tanto pela medicina tradicional quanto pelas indústrias de perfumaria e cosméticos devido ao óleo essencial, além dos usos alimentícios e ornamentais.

C. citratus possui uma ampla variedade de compostos voláteis e não voláteis, cuja distribuição dependerá principalmente de sua origem geográfica. O citral (**5**) é um terpenoide originário da mistura de dois isômeros do 3,7-dimetil-2,6-octadien-1-al, neral (**6**) e geranial (**5**), representando 80% da composição do óleo essencial e possui diversas propriedades farmacológicas (NHU-TRANG, CASABIANCA, GRENIER-LOUSTALOT, 2006; LAWAL et al, 2017). Em doses de 20mg/Kg, o citral mostrou efeito preventivo contra mutações carcinogênicas causadas por ciclofosfamida, mitomicina-C e cloreto de níquel (NiCl₂) e, com doses de 500mg/Kg, foi capaz de proteger contra alterações no DNA leucocitário (LAWAL et al., 2017). Um dos principais usos de *C. citratus* no Brasil decorre de sua atividade anti-hipertensiva: o citral apresenta a capacidade de bloquear o influxo de cálcio para o músculo liso, causando relaxamento dos vasos (LAWAL et al., 2017).



Mishra e colaboradores (2019) realizaram estudo para avaliar a atividade antidiabética do citral em ratos com diabetes induzida por estreptozocina, que causa a destruição de células β pancreáticas. A administração de citral ocasionou a redução dos níveis de glicose, via redução da absorção pelo intestino e regeneração das células β . O composto também foi capaz de diminuir a resistência à insulina, através da estimulação de células β existentes. O citral possui atividade antioxidante devido à capacidade de remoção de radicais livres e ativação de enzimas antioxidantes, como a catalase e a superóxido dismutase. É capaz ainda de estimular enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo de glicose, aumentando seu consumo e diminuindo a glicogenólise e gliconeogênese.

Devido a seus efeitos hipotensivos, o citral pode apresentar interações medicamentosas com a classe dos bloqueadores dos canais de cálcio, podendo exacerbar a vasodilatação exibida pela mesma, configurando uma interação farmacodinâmica.

5.2 Método de extração das espécies

A forma de preparo é um importante fator a ser considerado. À exceção de *A. vera*, todas as espécies citadas foram preparadas na forma de decocção, sendo as folhas as partes utilizadas. A infusão e a decocção são processos de extração a quente em sistemas abertos (REGINATTO, 2017). A primeira consiste no contato do material vegetal com a água em ebulição; na segunda, o material vegetal e a água são aquecidos e mantidos em ebulição por um determinado período de tempo (REGINATTO, 2017). Conforme Kgosana (2019), a dureza da água tem grande implicação na eficiência do método extrativo. A dureza é definida pela quantidade de íons divalentes presentes na água, principalmente magnésio e cálcio que, quando ebulidos, levam à produção e depósito de carbonatos insolúveis, o que reduz a eficiência de extração da água (CUNHA, SILVA, 2014; KGOSANA, 2019). Desta forma, a infusão torna-se mais adequada por não ocorrer a formação de depósitos minerais como ocorre na decocção; ademais, o processo de decocção causa a redução de diversos compostos fitoquímicos como flavonoides, uma vez que sua decocção acarreta na dissolução dos compostos mais polares (ZUANAZZI, MONTANHA, ZUCOLOTTO, 2017).

Conforme Gushiken et al (2016), os flavonoides são pigmentos encontrados em diversas partes dos vegetais, desde as raízes até frutas, alguns dos quais são capazes de estimular a secreção de insulina de ilhotas de Langerhans isoladas. Desta forma, sua diminuição durante a extração das folhas pode reduzir ou anular seus efeitos.

5.3. Interações planta-medicamento identificadas

5.3.1. Antidiabéticos orais

A metformina e a glibenclamida foram os medicamentos mais citados pelos entrevistados. Ambos possuem potenciais interações farmacodinâmicas com as principais espécies discutidas no presente trabalho.

No início do século XX, foi descoberta a ação hipoglicemiante dos derivados de *Galega officinalis*, uma antiga planta medicinal que contém guanidinas em sua composição. Contudo, foi apenas em 1957 que foi lançada ao mercado a metformina sob o nome comercial de Glucofage. Além dela, a fenformina e a buformina também foram comercializadas, porém, as

taxas de acidose láctica inaceitáveis levaram à descontinuação de sua produção nos anos 1970 (HILLSON, 2019; POWERS, D’ALESSIO, 2019). A metformina ocasiona a ativação da AMPK ao interferir na respiração mitocondrial e elevar os níveis celulares de adenosina monofosfato, o que estimula a captação de glicose e redução da gliconeogênese. Outros possíveis mecanismos incluem a atenuação dos efeitos do glucagon e inibição da conversão de lactato e glicerol em glicose (POWERS, D’ALESSIO, 2019). Seus principais efeitos colaterais são náuseas, vômitos, dispepsia e deficiência de vitamina B₁₂. Conforme a SBD (2017), a deficiência dessa vitamina pode levar ao surgimento da nefropatia diabética com o uso prolongado do medicamento.

O gossipol (1) presente no *Gossypium spp.* e os constituintes do gel de *A. vera* aumentam a captação de glicose ao estimularem o GLUT4, o que diminui a resistência à insulina, consequentemente mitigando a gluconeogênese; somado a isso, o gel de *A. vera* também pode ativar a AMPK, ocorrendo um possível sinergismo de efeitos com a metformina. Tais atividades podem ocasionar o aumento da ocorrência de episódios de hipoglicemia. O uso do gossipol também pode resultar em interações farmacocinéticas, reduzindo a absorção do fármaco ao formar uma barreira de resina na parede gastrointestinal.

A forskolina (2) presente na *P. barbatus* pode atuar como adjuvante da metformina ao prevenir o surgimento de complicações renais relacionadas ao DM e à deficiência de B₁₂ ocasionada pelo fármaco. Conforme demonstrado no estudo de Singh, Rana e Mehan (2018), a forskolina é capaz de melhorar a estrutura tubular danificada e reduzir os níveis glicêmicos, bem como o estresse oxidativo, atuando como fator de proteção renal. Além disso, é responsável por inibir o GLUT1, transportador de glicose para a retina, prevenindo o aparecimento da retinopatia diabética (YOU et al, 2018). Ainda assim, sua ação concomitante com a metformina pode resultar em sinergismo da ação hipoglicemiante.

A glibenclamida pertence à classe das sulfoniureias e seu mecanismo de ação consiste na estimulação da secreção de insulina ao se ligar ao complexo do canal K_{ATP} presente na célula β, inibindo sua atividade (POWERS, D’ALESSIO, 2019). O principal efeito adverso relacionado às sulfoniureias é o desenvolvimento de hipoglicemia, podendo levar ao coma, o que pode ser potencializado pela atividade hipoglicemiante da forskolina e do citral (5), este último atuando de forma semelhante ao fármaco. Por outro lado, um indivíduo que responde bem ao tratamento com uma sulfoniureia pode, posteriormente, deixar de responder devido à progressão da insuficiência das células β (POWERS, D’ALESSIO, 2019). Esse efeito pode ser diminuído pelo gel de *A. vera*, que atua diminuindo a glicação enzimática presente no DM e prevenindo a degradação das células β. Também podem ocorrer interações farmacocinéticas

com o *Gossypium spp.* em decorrência da resina formada pelo mesmo na parede gastrointestinal, o que diminui a absorção da glibenclamida e, conseqüentemente, sua atividade.

De forma geral, em decorrência das principais espécies apresentarem potencial atividade hipoglicemiante, seu uso em concomitância com antidiabéticos orais deve ser feito com cautela tendo em vista a potencial interação sinérgica, resultando em exacerbação da hipoglicemia.

5.3.2. Anti-hipertensivos

A maioria dos medicamentos em uso pelos entrevistados enquadram-se como anti-hipertensivos. Vale ressaltar, entretanto, que essa classificação foi feita de maneira abrangente a fim de facilitar a compilação dos dados.

O clopidogrel é um profármaco pertencente à classe das tienopiridinas. Seu mecanismo de ação se dá pela inibição irreversível do receptor P2Y₁₂, que está presente na estrutura das plaquetas. Quando ativado por ADP, esse receptor inibe a adenilato ciclase, o que diminui os níveis de AMPc, sinalizador responsável por inibir a ativação plaquetária. As ações do clopidogrel e da forskolina presente no *P. barbatus* são similares, uma vez que ambos atuam elevando os níveis de AMPc na célula. A forskolina ocasiona a inibição da agregação plaquetária, induzida por ADP; tal efeito pode indicar sinergismo com a ação do clopidogrel, resultando em sangramento. O mesmo pode ocorrer com a *A. vera*, uma vez que aloin (3) e aloemodin (4) levam à redução da síntese de prostaglandinas, com conseqüentemente diminuição da ativação plaquetária.

O fármaco pode apresentar ainda interações farmacocinéticas com *P. barbatus* e *A. vera* devido à capacidade de ambas de modular a CYP3A4, da qual o medicamento é substrato. A modulação da enzima pode levar à diminuição da metabolização do clopidogrel, ocasionando o aumento de sua concentração plasmática e do risco de toxicidade, como a ocorrência de sangramentos. A mesma interação ocorre com a Ivabradina (Procoralan®), um antianginoso indicado para pacientes que não respondem ao tratamento com β -bloqueadores. O fármaco atua sobre os canais controlados por nucleotídeos e ativados por hiperpolarização, reduzindo a frequência cardíaca sem afetar a força de contração, exigindo menor demanda de oxigênio. Seu principal efeito colateral é o aparecimento de fosfenos, luminosidades transitórias em determinadas áreas do campo visual, geralmente temporário (ESCHENHAGEN, 2019).

Os nitrovasodilatadores são profármacos amplamente utilizados para o tratamento de cardiopatias isquêmicas que atuam como fontes de nitrato para ativar a guanililciclase, elevando os níveis intracelulares de monofosfato cíclico de guanosina e ocasionando o relaxamento muscular pela diminuição de cálcio e desfosforilação da cadeia leve de miosina

(ESCHENHAGEN, 2019). No presente trabalho, foi citado o uso de dois nitrovasodilatadores: o mononitrato de isossorbida e o dinitrato de isossorbida. Suas principais diferenças residem nas propriedades farmacocinéticas com relação à absorção sublingual. O dinitrato de isossorbida apresenta ação rápida, com picos plasmáticos de seis minutos, e produção de metabólitos com meias-vidas longas, tornando-o adequado para o tratamento agudo e crônico da angina (ESCHENHAGEN, 2019). Já o mononitrato, por sua vez, tem alta biodisponibilidade, por não sofrer o metabolismo de primeira passagem; devido ao tempo do início de sua ação, não é indicado para o tratamento agudo de cardiopatias isquêmicas.

O citral presente em *C. citratus*, ao inibir o influxo de cálcio celular nos músculos lisos, ocasiona a vasodilatação dos mesmos; de forma semelhante, a elevação dos níveis de AMPc causada pela forskolina acarreta no relaxamento dos vasos sanguíneos. Tais efeitos podem levar ao sinergismo de ação com nitrovasodilatadores e outros vasodilatadores não derivados de nitrato, como também potencializar o efeito hipotensor de diversos fármacos, tais como atenolol, enalapril, losartana, entre outros.

Podem haver ainda interações farmacocinéticas com o *Gossypium spp.* devido à redução da absorção dos fármacos acarretada pelo mesmo em decorrência da formação de resina na parede gastrointestinal, resultando em diminuição da atividade dos medicamentos.

5.3.3. Sedativos

A maioria dos medicamentos depressores do SNC em uso pelos entrevistados pertence à classe dos benzodiazepínicos. O mecanismo de ação destes fármacos consiste no aumento da frequência de abertura do GABA_A, ao se ligarem a um dos sítios alostéricos do receptor, intensificando o fluxo de íons cloreto causado pela presença de GABA (MIHIC, MAYFIELD, HARRIS, 2019). De forma semelhante agem os chamados compostos Z, fármacos que atuam como agonistas nos receptores benzodiazepínicos, apesar de não possuírem relação estrutural com os mesmos. O Zolpidem é uma imidazopiridina indicada para tratamento a curto prazo da insônia; seus efeitos são similares aos exercidos pelos benzodiazepínicos, não ocorrendo depressão respiratória em casos de superdosagens e sendo completamente convertido a compostos inativos antes da eliminação (MIHIC, MAYFIELD, HARRIS, 2019).

A atividade dos compostos Z, barbitúricos e benzodiazepínicos pode ser exacerbada frente à ação da forskolina (*P. barbatus*). Ao se ligar a sítios extracelulares do receptor GABA_A, ela acelera sua dessensibilização, potencializando o efeito depressor exibido pelos fármacos; ademais, a forskolina também é capaz de deprimir o SNC a baixas doses, podendo acarretar um sinergismo de atividade (ALASBAHI, MELZIG, 2010).

Os benzodiazepínicos Diazepam e Amitriptilina e o Zolpidem apresentam interações farmacocinéticas com *P. barbatus* e *A. vera* em decorrência da modulação da CYP3A4 por ambas espécies, o que pode ocasionar em elevação de suas concentrações plasmáticas com consequente aumento do risco de toxicidade. As reações adversas incluem tontura, lassidão, comprometimento das funções mentais e motoras, amnésia anterógrada, visão borrada, náuseas e vômitos (MIHIC, MAYFIELD, HARRIS, 2019).

A modulação da CYP2D6 pela *A. vera* pode ocasionar o mesmo tipo de interação supracitada com a Amitriptilina e o Haloperidol, uma butirofenona antagonista dos receptores D₂, reduzindo a neurotransmissão dopaminérgica. A inibição de seu metabolismo pode exacerbar os efeitos adversos, como discinesia tardia, distonia aguda, parkinsonismo, tremor perioral e acatisia (MEYER, 2019).

O Gossypium spp. pode reduzir a absorção destes fármacos ao formar uma barreira de resina na parede gastrointestinal, diminuindo sua eficácia.

5.3.4. Estatinas

As estatinas são indicadas para o tratamento das dislipidemias. Elas atuam inibindo de forma competitiva a HMG-CoA redutase, enzima responsável pela etapa inicial da biossíntese hepática do colesterol, reduzindo seus níveis séricos (GURGLE, BLUMENTHAL, 2019). No presente estudo, foram citadas a Sinvastatina e a Rosuvastatina como representantes da classe.

O *P. barbatus*, em decorrência da atividade da forskolina, apresenta ação lipolítica, reduzindo níveis de colesterol e LDL. Estudos com modelos animais demonstraram que a atividade da forskolina se relaciona com a indução da lipase nos adipócitos, acarretando no aumento da lipólise (ALASBAHI, MELZIG, 2010). Dessa forma, o uso concomitante de *P. barbatus* e estatinas, assim como outros agentes destinados à redução dos níveis lipídicos, pode resultar em sinergismo, acelerando a redução lipídica dos pacientes. Em contrapartida, a modulação da CYP3A4 pelas espécies *P. barbatus* e *A. vera* pode ocasionar na diminuição da metabolização do fármaco, causando elevação das concentrações plasmáticas e, como consequência, pode haver o desenvolvimento de miopatias, que abrangem desde dores musculares leves à rhabdomiólise potencialmente fatal (GURGLE, BLUMENTHAL, 2019).

O *Gossypium spp.* pode levar à redução da atividade destes fármacos devido à diminuição de sua absorção devido à formação de resina na mucosa do trato gastrointestinal.

5.3.5. AINES

O AAS é um AINE comumente utilizado como agente antiagregante no tratamento de cardiopatias. Ao acetilar o sítio ativo da cicloxigenase 1, ele inibe a formação de tromboxano A₂, indutor da agregação plaquetária, ação mais proeminente em doses de até 100 mg (HOGG, WEITZ, 2019). Tal ação é sinérgica à atividade antiagregante apresentada pela *A. vera*. O aloin e o aloe-emodin inibem a síntese de prostaglandinas, consequentemente reduzindo a ativação plaquetária; de forma similar, a forskolina, presente em *P. barbatus*, inibe a agregação de plaquetas ao elevar os níveis intracelulares de AMPc, inibindo a ativação plaquetária induzida por ácido araquidônico e ADP (ESCHENHAGEN, 2019), podendo resultar em sangramentos. Ademais, sua absorção pode ser reduzida pelo uso conjunto de espécies de *Gossypium spp.*, uma vez que as mesmas levam à formação de uma barreira de resina na mucosa do trato gastrointestinal, comprometendo sua eficácia.

5.3.6. Outros fármacos: Omeprazol

O Omeprazol é um profármaco inibidor da bomba de prótons, indicado para o tratamento de úlceras gástricas e doença do refluxo gastroesofágico. Ao ser absorvido, ele se difunde pelas células parietais estomacais, onde se acumula e é ativado pela formação de sulfenamida tetracíclica, o que o impede de retornar ao lúmen (SHARKEY, MACNAUGHTON, 2019). O fármaco se liga covalentemente a cisteínas presentes na H⁺/K⁺ ATPase, inativando irreversivelmente a bomba e suprimindo de forma prolongada a secreção ácida.

O Omeprazol pode interagir de forma farmacocinética com compostos presentes em *A. vera* e *P. babatus* capazes de modular a CYP3A4, acarretando na exacerbação de efeitos colaterais do medicamento, tais como constipação, flatulência, diarreia, exantemas cutâneos, nefrite e miopatia subaguda (SHARKEY, MACNAUGHTON, 2019). O uso concomitante com *Gossypium spp.* pode resultar em interação farmacocinética, com redução da absorção do fármaco pela formação de resina na parede gastrointestinal pelo mesmo e consequente diminuição de sua atividade. As interações identificadas estão sumarizadas na Tabela 4.

Tabela 4. Interações planta-medicamento identificadas em portadores de DM cadastrados no Programa Hiperdia Minas de Governador Valadares – MG em 2019

| Medicamentos | Interações Farmacodinâmicas | Interações Farmacocinéticas |
|---|--|---|
| Amitriptilina, Diazepam, Zolpidem | <i>P. barbatus</i> | <i>P. barbatus, A. vera, Gossypium spp.</i> |
| Clopidogrel | <i>P. barbatus, A. vera</i> | <i>P. barbatus, A. vera, Gossypium spp.</i> |
| AAS | <i>P. barbatus, A. vera</i> | <i>Gossypium spp.</i> |
| Haloperidol | Não identificado | <i>A. vera, Gossypium spp.</i> |
| Metformina, Glibenclamida | <i>P. barbatus, A. vera, C. citratus, Gossypium spp.</i> | <i>Gossypium spp.</i> |
| Ivabradina | Não identificado | <i>Gossypium spp.</i> |
| Rosuvastatina, Sinvastatina | <i>P. barbatus</i> | <i>P. barbatus, A. vera, Gossypium spp.</i> |
| Omeprazol | Não identificado | <i>P. barbatus, A. vera, Gossypium spp.</i> |
| Mononitrato de Isossorbida, Dinitrato de Isossorbida | <i>P. barbatus, C. citratus</i> | <i>Gossypium spp.</i> |

O consumo concomitante de plantas medicinais, alimentos e medicamentos levanta questionamentos devido às suas interações, podendo resultar em efeitos indesejáveis e até mesmo falhas no tratamento (BASHIR, KEREM, 2015). Ainda assim, nem todas as espécies vegetais possuem estudos que comprovam suas atividades biológicas, fato que merece

destaque. Alvarenga e colaboradores (2017), ao realizarem um levantamento das espécies vegetais utilizadas para o tratamento de DM no Vale do Paraíba, SP, demonstraram que, apesar de muitas possuírem comprovação científica de seus efeitos, a maioria não apresentava estudos a respeito de sua toxicidade ou efeitos colaterais.

Diante deste quadro, a Atenção Farmacêutica (AF) se faz imprescindível. O Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica (2002, p.16) a define conforme o seguinte:

É um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde.

Uma das atribuições do profissional farmacêutico na AF é a identificação e avaliação de interações medicamentosas indesejadas e significantes, conforme Resolução Nº 585/2013 do Conselho Federal de Farmácia; para tal, a relação direta com o paciente se faz imprescindível, principalmente no que tange à utilização de plantas medicinais. Devido ao medo de desaprovação pelos profissionais de saúde, muitos pacientes não relatam a prática de fitoterapia ou outras medicinas alternativas (HILLSON, 2019). Nesse contexto, é importante que o farmacêutico faça perguntas ao paciente de forma a não o julgar, a fim de realizar o tratamento correto (HILLSON, 2019). Ademais, o farmacêutico deve trabalhar em conjunto com os demais profissionais da equipe de saúde para que o paciente seja tratado de forma integral.

6. CONCLUSÃO

O conhecimento sobre os efeitos das plantas medicinais pelos pacientes é majoritariamente empírico, advindo de tradições familiares (66,6%) e que, por apresentar escassez de comprovação científica, não é considerado por alguns profissionais da saúde, criando inseguranças e desmotivando os pacientes a declararem a prática (33,3%) de fitoterapia ou outras terapias complementares.

Todavia, por meio do presente estudo, percebeu-se que as espécies *C. citratus*, *A. vera*, *P. barbatus* e *Gossypium spp.* possuem atividade comprovada para o tratamento de diabetes mellitus, revelando que o conhecimento empírico apresentado pelos entrevistados pode ser comprovado ou refutado pelas devidas pesquisas. Além disso, a maioria das plantas utilizadas (80%) apresenta interação com medicamentos alopáticos, o que se configura como um importante fator a ser considerado para o sucesso do tratamento, uma vez que todos os pacientes utilizam medicamentos convencionais. Dessa forma, o trabalho mostrou que é fundamental o diálogo entre paciente e profissional de saúde, a fim de que este tenha conhecimento sobre a utilização de plantas medicinais, podendo identificar possíveis interações que coloquem em risco a saúde do paciente, bem como monitorar sua conduta clínica, garantindo a eficácia da terapia.

Nesse contexto, a atuação do farmacêutico torna-se de extrema importância para avaliar a existência de tais interações, bem como realizar práticas de educação em saúde junto à equipe multidisciplinar a fim de que os pacientes possam ser atendidos integralmente, respeitando-se suas condições biológicas, sociais, psicológicas e o próprio conhecimento que detêm como forma de alcançar o sucesso da terapia. Para tal, o Programa Hiperdia Minas se mostra como uma ferramenta útil devido à atuação de vários profissionais e o atendimento aos portadores de DM que procuram os serviços de Atenção Primária, construindo uma ponte entre profissionais da saúde e pacientes. Sugere-se, portanto, a capacitação dos profissionais quanto ao uso racional de plantas medicinais em portadores de HAS e DM, visando a melhoria do tratamento e da condição clínica do paciente ao integrar o conhecimento científico com o saber popular.

7. REFERÊNCIAS

ALAM, Md Badrul *et al.* Gossypol from Cottonseeds Ameliorates Glucose Uptake by Mimicking Insulin Signaling and Improves Glucose Homeostasis in Mice with Streptozotocin-Induced Diabetes. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 1-11, out. 2018. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/5796102/>>. Acesso em 02 mar. 2020

ALASBAHI, Rawiya H; MELZIG, Matthias F. *Plectranthus barbatus*: A Review of Phytochemistry, Ethnobotanical Uses and Pharmacology – Part 1. **Planta Med.**, v. 76, p. 653–661, fev. 2010. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0029-1240898.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2020.

_____; _____. *Plectranthus barbatus*: A Review of Phytochemistry, Ethnobotanical Uses and Pharmacology – Part 2. **Planta Med.**, v. 76, p. 753–765, fev. 2010. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0029-1240919.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2020.

ALEXANDRE, Rodrigo F.; BAGATINI, Fabíola; SIMÕES, Cláudia M. O. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.1, p. 117-126, 2008. Disponível em:<https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2008000100021>. Acesso em: 01 out. 2020.

AL-SNAFI, Ali Esmail. Chemical constituents and pharmacological activities of *Gossypium herbaceum* and *Gossypium hirsutum* - A review. **IOSR Journal of Pharmacy**, v. 8, n. 5, p. 64-80, mai. 2018. Disponível em: <<http://www.iosrphr.org/papers/vol8-issue5/H0805016480.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2020.

ALVARENGA, Caroline Ferreira De *et al.* Uso de plantas medicinais para o tratamento do Diabetes Mellitus no Vale do Paraíba-SP. **Revista Ciência e Saúde** v. 2, n. 2, p. 36–44, ago. 2017. Disponível em: <<https://revistaeletronicafunvic.org/index.php/c14ffd10/article/download/84/73>>. Acesso em 08 mar. 2020.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. **Diabetes Care**, v. 43, supp. 1, p. 14-31, jan.

2020. Disponível em: < https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S14>. Acesso em 08 mar. 2020.

_____. Glicemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. **Diabetes Care**, v. 43, supp. 1, p. 66-76, jan. 2020. Disponível em:<https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S66>. Acesso em 08 mar. 2020.

_____. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. **Diabetes Care**, v. 43, supp. 1, p. 152-162, jan. 2020. Disponível em: < https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S152>. Acesso em 08 mar. 2020.

DEPARTMENT OF MEDICINE. Clinical Pharmacology. **Flockhart Table**. Disponível em: <<https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>>. Acesso em 01 out. 2020.

BASHIR, Loai; KEREM, Zohar. Interactions between CYP3A4 and Dietary Polyphenols. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, p. 1-15, jun. 2015. Disponível em: < <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/854015/>>. Acesso em 10 mar.2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: Atitude de ampliação de acesso – 2ª ed.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf>. Acesso em 15 mar. 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução Nº 585, de 29 de Agosto de 2013**. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>>. Acesso em 02 de maio de 2020.

COSTA et al. Protocolo Clínico dos Centros Hiperdia Minas. **Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais**, Belo Horizonte, 2015. Disponível em: < https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Protocolo-Clinico-dos-Centros-Hiperdia-Minas_03-2015-1.pdf>. Acesso em 10 mar. 2020.

COSTA-JÚNIOR, Florêncio Mariano; MAIA, Ana Cláudia Bortolozzi. Concepções de homens hospitalizados sobre a relação entre gênero e saúde. **Psicologia: teoria e pesquisa**, v.25, n.1, p.55-63, jan./mar. 2009. Disponível em: <

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-37722009000100007>.

Acesso em 01 out. 2020.

CUNHA, Inês; SILVA, Pedro. **Determinação da dureza temporária e permanente de uma água de consumo.** Disponível em: <

[https://web.fe.up.pt/~up201308548/anexos/final%20\(2\).pdf](https://web.fe.up.pt/~up201308548/anexos/final%20(2).pdf)>. Acesso em 10 mar.2020.

DJUV, Ane; NILSEN, Odd Georg. Aloe Vera Juice: IC₅₀ and Dual Mechanistic Inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. **Phytoterapy Research**, v. 26, p. 445-451, ago. 2011. Disponível em:< <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ptr.3564>>. Acesso em 08 mar. 2020.

ESCHENHAGEN, Thomas. **Tratamento da Cardiopatia Isquêmica.** In: BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMAN, Björn (Org.). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman – Seção III: Modulação das Funções Pulmonar, Renal e Cardiovascular – 13 ed. – Porto Alegre: ARTMED, 2019, p. 603-624.

FONSECA, Franciele Fagundes. **O Uso de Plantas Medicinais por Diabéticos acompanhados pela Estratégia Saúde da Família.** 2018. Tese (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ensino em Saúde – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, MG, 2018. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/188662926.pdf>>. Acesso em 15 mar. 2020.

FORTI, Adriana Costa e et al. (Org.). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.** São Paulo: Clannad, 2019. Disponível em: < <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>>. Acesso em 17 nov. 2020.

GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. **Resolução SES N° 2606, de 7 de dezembro de 2010.** Disponível em: < https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Resolucao%202606_10.pdf>. Acesso em 08 mar. 2020.

_____. Secretaria de Estado de Saúde. **Resolução SES N° 2971, de 19 de outubro de 2011.** Disponível em: < https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/resolucao_2971.pdf>. Acesso em 08 mar. 2020.

GUO, Xiaoqing; MEI, Nan. Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects. **Journal of Environmental Science and Health Part C Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicologic Reviews** v. 34, n. 2, p. 77–96, abr. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6349368/>>. Acesso em 02 mar. 2020.

GURGLE, Holly E.; BLUMENTHAL, Donald K. **Farmacoterapia das Dislipidemias**. In: BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMAN, Björn (Org.). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman – Seção III: Modulação das funções Pulmonar, Renal e Cardiovascular – 13 ed. – Porto Alegre: ARTMED, 2019, p. 749-767.

GUSHIKEN, Lucas F. et al. Chemical and biological aspects of extracts from medicinal plants with antidiabetic effects. **Review of Diabetic Studies** v. 13, n. 2–3, p. 96–112, ago. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5553761/>>. Acesso em 02 mar. 2020.

HILLSON, Rowan. Herbs and diabetes. **Practical Diabetes**, v. 36, n. 5, p. 159-160, 2019. Disponível em: <<https://www.practicaldiabetes.com/wp-content/uploads/sites/29/2019/10/Ldr-Hillson-SepOct.pdf>>. Acesso em 03 abr. 2020.

HOGG, Kerstin; WEITZ, Jeffrey I. **Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários**. In: BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMAN, Björn (Org.). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman – Seção III: Modulação das funções Pulmonar, Renal e Cardiovascular – 13 ed. – Porto Alegre: ARTMED, 2019, p. 723-748.

HOLT, Richard. The mental wellbeing of people with diabetes: underappreciated and undertreated. **Diabetes Update – Summer 2019**. Diabetes UK, p. 27-28. jul. 2019. <<https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2019-07/GuestEditorial.pdf>>. Acesso em 04 abr. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**: Percepção do estado de saúde, estilo de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_nacional_saude_2013_estado_saude_vida_doencas_cronicas.pdf>. Acesso em 10 abr. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **IBGE – Cidades:** Governador Valadares. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/governador-valadares/panorama>>. Acesso em 08 mar. 2020.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas:** Ninth Edition 2019. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf#page=38&zoom=auto>. Acesso em 02 mar. 2020.

IVAMA, Adriana Mitsue et al. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: Proposta. **Organização Pan-Americana da Saúde**, Brasília, DF, 2002, 24 p. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf>>. Acesso em 12 abr. 2020.

KASOLE, Rose; MARTIN, Haikael D.; KIMIYWE, Judith. Traditional Medicine and Its Role in the Management of Diabetes Mellitus: Patients' and Herbalists' Perspectives. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, p. 1-10, jul. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6637672/>>. Acesso em 08 mar. 2020.

KATZKY-WILLER, Alexandra; HARREITER, Jürgen; PACINI, Giovanni. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. **The Endocrine Society**, v. 37, n. 3, p. 278-316, mai. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890267/>>.

KGOSANA, Kedibone G. The effects of extraction techniques and quantitative determination of oxalates in Nerium oleander and feeds. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v. 86, n. 1, p. 1-9, mai. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556938/pdf/OJVR-86-1611.pdf> >. Acesso em 20 abr. 2020.

KUMAR, Ramesh et al. Therapeutic potential of *Aloe vera* – A miracle gift of nature. **Phytotherapy**, v. 60, p. 1-46, jul. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711319301631?via%3Dihub>>. Acesso em 09 mar. 2020.

LAWAL, O. A. et al. **Chapter 18 – *Cymbopogon citratus***. In: KUETE, Victor *et al.* Medicinal Spices and Vegetables from Africa: Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory,

Infectious and Systemic Diseases. Academic Press, 2017, p. 397-423. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128092866000182>>. Acesso em 15 mar. 2020.

LEE, Anna et al. Possible Interaction Between Sevoflurane and Aloe vera. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, p. 1651-1654, out. 2004. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1345/aph.1e098>>. Acesso em 01 out. 2020.

LIU, Mou-Ze et al. Pharmacogenomics and Herb-Drug Interactions: Merge of Future and Tradition. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p. 1-8, mar. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4363646/>>. Acesso em 15 mar. 2020.

MEYER, Jonathan M. **Farmacoterapia da psicose e da mania**. In: BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMAN, Björn (Org.). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman – Seção II: Neurofarmacologia – 13 ed. – Porto Alegre: ARTMED, 2019, p. 339-368.

MIHIC, S. John; MAYFIELD, Jody; HARRIS, R. Adron. **Hipnóticos e Sedativos**. In: BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMAN, Björn (Org.). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman – Seção II: Neurofarmacologia – 13 ed. – Porto Alegre: ARTMED, 2019, p. 415-434.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. Brasília, 2019. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Rename-2020.pdf>>. Acesso em 17 nov. 2020.

MISHRA, Chetna et al. Effects of citral on oxidative stress and hepatic key enzymes of glucose metabolism in streptozocin/high-fat-diet induced diabetic dyslipidemic rats. **Iranian Journal of Basical Medic Sciences**, v. 22, x p. 49-57, jan. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6437455/>>. Acesso em 13 mar. 2020.

MOURA, P. R.; VIDAL, F. A. P. Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G. **Scientia Medica**, v. 21, n. 1, p. 31-36, 2011. Disponível em:<<https://core.ac.uk/download/pdf/25529835.pdf>>. Acesso em 20 fev. 2020.

NHU-TRANG; CASABIANCA; GRENIER-LOUSTALOT. Authenticity control of essential oils containing citronellal and citral by chiral and stable-isotope gas-chromatographic analysis.

Anal Bioanal Chem, n. 386, p. 2141–2152, nov. 2006. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17089103/>>. Acesso em 01 out. 2020.

OLIVEIRA, José Egídio Paulo; JUNIOR, Renan Magalhães Montenegro; VENCIO, Sérgio (Org.). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Clannad, 2017. Disponível em: < <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>. Acesso em 02 mar. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Noncommunicable Diseases: Country Profiles 2018**. Geneva: Organização Mundial da Saúde, set. 2018. Disponível em: < <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>>. Acesso em 10 mar. 2020.

_____. **Perfil de Diabetes por Países, 2016**. Disponível em: <https://www.who.int/diabetes/country-profiles/bra_en.pdf?ua=1>. Acesso em 02 mar. 2020.

_____. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020**. Disponível em: < https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020_guidelines_web.pdf>. Acesso em 17 nov. 2020.

POWERS, Alvin C.; D’ALESSIO, David. **Pâncreas Endócrino e Farmacoterapia do Diabetes melito e da Hipoglicemia**. In: BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMAN, Björn (Org.). *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman – Seção V: Hormônios e seus Antagonistas – 13 ed. – Porto Alegre: ARTMED, 2019, p. 1065-1094.*

REGINATTO, Flávio H. **Introdução à análise fitoquímica**. In: SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira et al (Org.). *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento – Porto Alegre: ARTMED, 2017, p. 70.*

SAAD, Gláucia de Azevedo et al. **Fitoterapia Contemporânea: Tradição e Ciência na Prática Clínica – 2 ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.**

SALES, Paloma M. et al. The use of herbal medicine by AIDS patients from Hospital Universitário. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, v. 7, n. 4, p. 208-217, jul. 2008. Disponível em: <

https://www.researchgate.net/publication/26544831_The_use_of_herbal_medicine_by_AIDS_patients_from_Hospital_Universitario_de_Brasilia_Brazil>. Acesso em: 15 mar. 2020.

SANTOS, K. A.; VILANOVA, C. M. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas como hipoglicemiantes por usuários do Programa de Fitoterapia da Universidade Federal do Maranhão, Brasil. **Scientia Plena**, v. 13, n.3, p. 1-12, abr. 2017. Disponível em: <<https://www.scientiaplenua.org.br/sp/article/view/3301/1688>>. Acesso em 20 mar. 2020.

SHARKEY, Keith A.; MACNAUGHTON, Wallace K. **Farmacoterapia para acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico**. In: In: BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMAN, Björn (Org.). As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman – Seção VI: Farmacologia gastrointestinal – 13 ed. – Porto Alegre: ARTMED, 2019, p. 1123-1136.

SINGH, Lakhwinder; RANA; Surbi; MEHAN, Sidhart. Role of forskolin in diabetic nephropathy. **Internal Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology**, v. 10, n. 5, p. 144-153, out. 2018. Disponível em: <<http://www.ijppp.org/files/ijppp0085092.pdf>>. Acesso em 02 mar. 2020.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Situação de Saúde – Minas Gerais**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?siab/cnv/SIABSMG.def>>. Acesso em 23 mar. 2020.

SOUZA et al. Interações planta medicinal x medicamento convencional no tratamento da hipertensão arterial. **Infarma Ciências Farmacêuticas** –1 ed – v. 29, p. 90-99, 2017.

VIEIRA, Lívia Gumieri. **O uso de fitoterápicos e plantas medicinais por pacientes diabéticos**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2017. Disponível em: <https://www.bdm.unb.br/bitstream/10483/17579/1/2017_LiviaGumieriVieira.pdf>. Acesso em 03 mar. 2020.

YOU, Zhi-Peng et al. Forskolin Attenuates Retinal Inflammation in Diabetic Mice. **Molecular Medicine Reports**, v. 17, p. 2321-2326, nov. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5783468/>>. Acesso em 04 mar. 2020.

ZAID, Hilal et al. Diabetes and Metabolism Disorders Medicinal Plants: A Glance at the Past and a Look to the Future 2018. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, p. 1-3, ago. 2018. Disponível em:<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6129850/>>. Acesso em 05 mar. 2020.

ZUANAZZI, José Ângelo Silveira; MONTANHA, Jarbas Alves; ZUCOLOTTO, Silvana Maria. **Flavonoides**. In: SIMÕES et al (Org.). Farmacognosia: Do Produto Natural ao Medicamento. Porto Alegre: Artmed, 2017, p. 209-233.

ANEXO 1 – Questionário utilizado nas entrevistas.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA – CAMPUS GV
FACULDADE DE FARMÁCIA
EXTENSÃO



Questionário

Data da Entrevista:

Projeto: **Avaliação do uso de plantas medicinais e interações medicamentosas com a terapia alopática em pacientes com Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus em usuários do Hiperdía Minas em Governador Valadares – MG**

PACIENTE Nome:

NÚMERO:

Sexo:

Idade:

Escolaridade:

Renda:

Até 1 salário _____ até 2 salários _____ 3 ou mais salários _____

Trabalho/ocupação: _____

Endereço:

Hipertenso: _____

Diabético: _____

Pressão arterial:

Nível glicêmico:

Frequência que vai à Unidade de saúde (ao ESF):

Histórico familiar:

Sedentário: sim _____ não _____

Tipo de atividade física:

Frequência atividade física:

Esporadicamente _____ 2 vezes por semana ____ 3 vezes por semana _____ todos os dias _____

Medicamentos em uso com prescrição médica:

| Medicamento | Posologia |
|-------------|-----------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Medicamentos em uso sem prescrição médica:

| Medicamento | Posologia |
|-------------|-----------|
| | |
| | |
| | |

Faz uso de plantas medicinais? Sim _____ não _____

Plantas em associação com a terapia alopática

| Planta (descrição física) | Cultivo ou comprada | Parte | Preparo (seca ou fresca) | Posologia | Uso contínuo (tempo) | Uso ocasional | Indicação da planta | Indicação de quem | Efeitos colaterais | Prescrição médica | Médico sabe do uso? |
|---------------------------|---------------------|-------|--------------------------|-----------|----------------------|---------------|---------------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |