



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**POTENCIAIS INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS
EM MEDICINA DENTÁRIA COM SUPLEMENTOS
ALIMENTARES**

Trabalho submetido por
Agathe Marie Clémence Boffy
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**POTENCIAIS INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS
EM MEDICINA DENTÁRIA COM SUPLEMENTOS
ALIMENTARES**

Trabalho submetido por
Agathe Marie Clémence Boffy
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Isabel Margarida Costa

Outubro de 2020

Agradecimentos

À minha orientadora de tese, a Prof.^a Doutora Isabel pela sua paciência, a sua disponibilidade e a sua ajuda, o meu grande obrigada.

Ao instituto Universitário Egas Moniz, aos seus docentes e funcionários, por me acolherem e me permitirem assimilar os conhecimentos e valores éticos que espero vir a seguir na minha futura vida profissional.

A mes parents, pour le soutien sans faille depuis ces longues années d'études. Cette thèse est pour vous, signe de ma gratitude, pour votre amour, votre investissement et surtout pour avoir cru en moi, je n'y serais jamais arrivée sans vous. J'espère vous rendre fiers.

A ma grand-mère, pour ton amour incommensurable depuis le premier jour, j'espère que tu es fière de ton bijou. A Mon grand-père, de là-haut, je sais que tu veilles sur moi. Jean-Paul pour ton éternel sourire et ta bonne humeur.

A mes frères et sœurs, Justine et Etienne, et leurs conjoints Souny et Marie, qui ont toujours été là malgré la distance. Je suis nulle pour vous le montrer mais je vous aime.

A mes neveux, Luis, Auguste, Hector, Manée et ceux à venir, pour vos sourires et vos fous rires, je vous aime fort mes crevettes, j'espère que vous lirez ces mots un jour.

Ao meu Ruben, pelo teu amor, a tua paciência e o teu apoio, sempre foste lá para partilhar as minhas alegrias e secar as minhas lágrimas. Espero que este trabalho te deixe orgulhoso de estar comigo.

A ion, mon binôme Ion c'était un honneur de combattre à tes côtés, ce box 61 restera gravé dans ma mémoire.

A mon trinôme Faustine et Paul, le fameux box 43 nous aura bien fait galérer, merci pour tous ces souvenirs et ces fous rires.

À vous tous les gars, Henri, François, Valentin, mes survivants de Béziers, Sandie, Camille, Romain, Charley, Pat Théo Thomas et bien sûr Sifu, tout comme mes amis d'ici et d'ailleurs, qui m'ont soutenu tout au long de cette aventure portugaise, Merci.

Resumo

Os suplementos alimentares definem-se como géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e constituem fontes concentradas de determinadas substâncias, nutrientes ou outros compostos com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas sob a forma pré-embalada e doseada (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, 2015).

O uso de suplementos alimentares incluindo vitaminas e minerais tem aumentado nos últimos anos (Goodman & Trepanier, 2005), podendo haver risco de interação entre estes produtos e a toma de medicamentos (Abebe, 2002). Os suplementos alimentares podem alterar a absorção de fármacos, inibir ou induzir a metabolização dos medicamentos, ou mesmo exacerbar os efeitos farmacológicos, tais como a atividade antiplaquetária ou anticoagulante (Mehta et al., 2008). Os médicos dentistas devem, pois, conhecer o risco associado ao consumo de suplementos alimentares e possíveis interações destes produtos com a terapêutica farmacológica.

O objetivo deste trabalho de dissertação é avaliar as interações entre os medicamentos usados em medicina dentária e os suplementos alimentares, bem como os eventuais riscos do seu uso simultâneo.

Palavras chaves: suplementos alimentares, interações medicamentosas, efeitos adversos, odontologia.

Abstract

Food supplements are defined as foodstuffs which are intended to supplement and/or supplement the normal diet and are concentrated sources of certain substances, nutrients or other compounds with a nutritional or physiological effect, marketed in pre-packaged and portioned form (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, 2015).

The use of food supplements including vitamins, minerals and nutraceuticals has increased in recent years (Goodman & Trepanier, 2005). Thus the risk of adverse effects from taking prescribed drugs increases as supplementation becomes more widespread (Abebe, 2002). Thus, food supplements can alter the absorption of drugs, inhibit or induce the metabolization of drugs, or even exacerbate pharmacological effects such as anti-platelet or anticoagulant activity (Mehta et al., 2008). Dentists should therefore be aware of the risk associated with the consumption of food supplements and possible interactions of these products with pharmacological therapy.

The aim of this dissertation is to understand the interactions between drugs used in dentistry and food supplements, as well as the possible risks of their simultaneous use.

Keywords: food supplements, drug interactions, adverse effects, dentistry.

Résumé

Les compléments alimentaires sont définis comme des aliments destinés à compléter et/ou à enrichir le régime alimentaire normal et sont des sources concentrées de certaines substances, nutriments ou autres composés ayant un effet nutritionnel ou physiologique, commercialisés sous forme préemballée et en portions (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, 2015).

L'utilisation de compléments alimentaires, y compris les vitamines, les minéraux et les nutraceutiques, a augmenté ces dernières années (Goodman & Trepanier, 2005). Ainsi, le risque d'effets indésirables liés à la prise de médicaments prescrits augmente à mesure que la supplémentation se généralise (Abebe, 2002). Ainsi, les compléments alimentaires peuvent modifier l'absorption des médicaments, inhiber ou induire la métabolisation des médicaments, voire exacerber les effets pharmacologiques tels que l'activité antiplaquettaire ou anticoagulante (Mehta et al., 2008). Les dentistes doivent donc être conscients du risque associé à la consommation de compléments alimentaires et des interactions possibles de ces produits avec la thérapie pharmacologique.

L'objectif de cette thèse est de comprendre les interactions entre les médicaments utilisés en dentisterie et les compléments alimentaires, ainsi que les risques possibles de leur utilisation simultanée.

Mots-clés : compléments alimentaires, interactions médicamenteuses, effets indésirables, dentisterie.

Índice geral

1. Introdução.....	13
2. Suplementos Alimentares.....	15
2.1. Produtos à base de plantas.....	16
2.2. Alegações médicas.....	18
2.3. Prevalência de utilização dos suplementos alimentares.....	20
3. Interações farmacológicas.....	22
3.1.1. Consequências farmacológicas das interações medicamentosas.....	23
3.1.1.1. Sinergia.....	23
3.1.1.2. Potenciação.....	23
3.1.1.3. Antagonismo.....	23
3.1.2. Dois tipos de interações medicamentosas.....	24
3.1.2.1. Interações farmacocinéticas.....	24
3.1.2.2. Interações farmacodinâmicas.....	24
4. Potenciais interações medicamentosas entre suplementos alimentares e medicamentos.....	25
4.1. Classificação das interações.....	25
4.2. Fármacos mais utilizados em medicina dentária.....	27
4.3. Efeitos secundários.....	28
4.4. Suplementos à base de plantas.....	29
4.4.1. Ginseng.....	29
4.4.2. Hipericão.....	31
4.4.3. Alho.....	35
4.4.5. Equinácea.....	38
4.4.6. Valeriana.....	38
4.6. Recomendações.....	47
5. Conclusão.....	49

6. Bibliografia..... 51

Índice de Siglas

AAS: ácido acetilsalicílico

AINE: Anti-inflamatório não esteroide

ASAE: Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

ASC: Área sob a curva

CYP: Citocromo

EFSA: *European Food Safety Authority*

FDA: *Food and Drug Administration*

GABA: Acido Gama-AminoButírico (*Gamma-AminoButyric Acid*)

GABA: *Gamma-AminoButyric Acid*

HIV: Virus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus*)

IDR: Ingestão Diária Recomendada

INR: Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio*)

ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina

OMS: Organização Mundial da Saúde

P-gp: Glicoproteína P

SNC: Sistema Nervoso Central

TPGS: *D- α -Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate*

Índice de Figuras

Figura 1: Consumo de suplementos alimentares em Portugal de acordo com a sua categoria.....	20
Figura 2: Consumo de suplementos alimentares em Portugal de acordo com a faixa etária	21

Índice de Tabelas

Tabela 1: Informações sobre a utilização de alguns suplementos à base de plantas	17
Tabela 2: Critérios da Natural Medicines Comprehensive Database para avaliação de potenciais interações entre medicamentos e suplementos alimentares	26
Tabela 3: Fármacos comumente utilizados em medicina dentária.....	27
Tabela 4: Os suplementos alimentares mais vendidos nos Estados Unidos	28
Tabela 5: Resumo de dados de interações entre fármacos e hipericão.....	33
Tabela 6: Medicamentos que devem ser utilizados com precaução com hipericão baseados em interações farmacocinéticas.....	34

1. Introdução

Em poucas gerações, a população adotou um estilo de vida sedentário, nomeadamente durante a Revolução Industrial, que conduziu ao aparecimento de novos hábitos de vida e de novos hábitos alimentares. Isto levou-nos a consumir alimentos cada vez mais refinados, cada vez mais presentes nos nossos pratos, em detrimento dos produtos "tradicionais". Estes afetam negativamente certas características dietéticas (carga glicémica, relação ómega 6/ómega 3, composição em vitaminas e minerais, relação sódio/potássio, teor em fibras, etc.). Além disso, como a atividade física está a tornar-se mais rara enquanto a nossa dieta é geralmente demasiado rica (em gorduras saturadas, hidratos de carbono e açúcares, sal, etc.), surgiram muitas doenças crónicas (obesidade, diabetes, tensão arterial elevada, hipercolesterolemia, doenças coronárias, acidentes vasculares cerebrais, etc.) (Leonard, 2012).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) está alarmada com esta situação e acredita que devem ser tomadas medidas de emergência. O impacto da dieta na saúde e mortalidade (cancro, doenças cardiovasculares...) tem sido objeto de um extenso trabalho há vários anos. Desde os anos 80, a atenção às refeições equilibradas tornou-se um fator significativo na escolha alimentar. O comportamento é influenciado pelas recomendações de saúde e nutrição dos médicos, que são cada vez mais transmitidas pelos meios de comunicação social (Rosi et al., 2017).

De acordo com os textos regulamentares, uma dieta saudável, variada e equilibrada deve proporcionar uma ingestão que satisfaça a ingestão diária recomendada (IDR). A IDR provem do inglês *Reference Daily Intake* e é o nível de ingestão diária de um nutriente que é considerado suficiente para atender as exigências de 97-98% de indivíduos saudáveis (Pinhão et al., 2016).

Infelizmente, a população não se encontra neste padrão ideal. Na realidade, uma agricultura intensiva que utiliza pesticidas e fertilizantes, bem como hábitos alimentares culturais tendem a restringir a variedade e a qualidade da alimentação. Estamos, portanto, longe de uma dieta variada, ideal e saudável, (Menard et al., 2008).

Os suplementos alimentares são regulamentados a nível europeu por uma diretiva de 2015, eles são definidos pelas autoridades como "alimentos cujo objetivo é complementar a dieta normal e que constituem uma fonte concentrada de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, isoladamente ou em combinação, comercializados sob a forma de doses, nomeadamente, formas de apresentação tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, comprimidos e outras formas semelhantes, bem como saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos conta-gotas e outras formas semelhantes de preparações líquidas ou em pó destinadas a serem tomadas em unidades medidas de pequenas quantidades" (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, 2015).

Uma interação medicamentosa ocorre quando um ou mais efeitos de um medicamento (efeito terapêutico ou efeito secundário) são modificados por outro medicamento. Pode levar a consequências mais ou menos graves para a saúde de um paciente.

A utilização de suplementos alimentares pode ter consequências diretas na medicina dentária. O principal desafio para os dentistas com os pacientes que tomam suplementos alimentares é avaliar e prevenir o risco de interações medicamentosas entre medicamentos prescritos na medicina dentária e suplementos alimentares (Radler, 2008).

O objetivo desta dissertação é efetuar uma revisão sistemática sobre as principais interações medicamentosas documentadas na literatura científica entre suplementos alimentares e os medicamentos mais utilizados na medicina dentária. O trabalho aborda não apenas as vitaminas, minerais, antioxidantes, mas também vários suplementos à base de plantas que têm sido associados a efeitos adversos quando administrados com alguns fármacos.

Foi efetuada uma revisão bibliográfica, recorrendo aos motores de pesquisa e bases de dados PubMed[®], SciELO[®], MEDLINE[®], Scopus[®], b-On[®], Science Direct[®], Cochrane Library[®], Google Scholar[®], Wiley[®] e outras fontes secundárias. Foram introduzidas as seguintes palavras-chave: *dietary supplements*, *dentistry*, *drugs interactions* separadamente ou associadas pelos operadores de pesquisa booleanos (AND, OR e NOT). Foram analisados os artigos escritos em português, inglês e francês. Foi dada prioridade aos artigos com data de publicação mais recente.

2. Suplementos Alimentares

Os suplementos alimentares são produtos que são ingeridos para além da dieta normal para fornecer nutrientes adicionais promotores de benefícios de saúde. Em Portugal, os suplementos alimentares são definidos e regulamentados pela Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, no artigo de lei do 23 de Junho de 2015, atualizado em Julho de 2019 (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, 2015).

Os suplementos alimentares (em cápsulas, cápsulas, comprimidos, ampolas, etc.) ajudam a evitar certas deficiências ou a satisfazer necessidades específicas (desporto ou outras atividades), o enriquecimento de certos alimentos pode também ajudar a compensar deficiências. Assim, em muitos países, o sal é enriquecido com iodo para prevenir o cretinismo e o bócio. Como a vitamina B12 não é encontrada nas plantas, os veganos devem tomar um suplemento ou comer alimentos fortificados para assegurar uma ingestão adequada (Goodman & Trepanier, 2005). Da mesma forma, as mulheres têm necessidades de ferro 77% mais elevadas do que os homens, no começo na puberdade (devido a perdas decorrentes da menstruação ou parto), bem como necessidades de cálcio durante a menopausa (para evitar osteoporose, uma consequência de alterações hormonais) (Percy et al., 2017).

A Diretiva 2002/46/CE, limita a noção de nutrientes apenas a vitaminas e minerais. Estabelece uma lista exaustiva de 13 vitaminas e 17 minerais que podem ser utilizados no fabrico de suplementos alimentares. No entanto, a Diretiva 2004/24/CE permite "um pedido simplificado de autorização" para plantas para uso tradicional (mais de 30 anos) cuja utilização tradicional garante a sua segurança e inocuidade

Assim, os suplementos podem conter:

- Vitaminas, minerais;
- Plantas e preparações vegetais (plantas ou preparações vegetais com propriedades farmacológicas e destinadas a uso exclusivamente terapêutico estão excluídas deste quadro).
- Substâncias para fins nutricionais ou fisiológicos (substâncias quimicamente definidas com propriedades nutricionais ou fisiológicas, com exceção de

vitaminas e minerais e substâncias com propriedades exclusivamente farmacológicas).

Para além disso, os seguintes ingredientes podem ser adicionados para o fabrico de suplementos alimentares:

- Ingredientes cuja utilização na alimentação humana é tradicional ou reconhecida como tal;
- Aditivos, aromatizantes e auxiliares tecnológicos autorizados para utilização na alimentação humana, nas condições estabelecidas na regulamentação (European Food Safety Authority, 2020).

2.1. Produtos à base de plantas

A utilização de plantas pelas suas propriedades sanitárias remonta à antiguidade e está enraizada em todas as culturas. As plantas para uso tradicional ocupam um lugar importante nos ingredientes utilizados nos suplementos alimentares. Pode dizer-se que a medicina tradicional à base de plantas é o precursor tanto dos medicamentos utilizados na medicina moderna que são baseados em compostos vegetais (como a aspirina e morfina) e suplementos alimentares à base de plantas. Os produtos à base de plantas mantiveram a sua popularidade dado que estas substâncias naturais (derivadas de raiz, sementes, folhas ou casca das plantas) faziam parte das terapias mais antigas (Ulbricht et al., 2008). Em Portugal foi realizado, em 2006, um estudo de mercado para a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, verificou-se que 81% dos entrevistados consome ou já alguma vez consumiu suplementos alimentares, tendo 72% da população consumido este tipo de produtos no último ano (Felicio, 2006). Uma motivação comum para tomar estes produtos é "melhorar o estado de saúde geral" (Bailey et al., 2013). Como resultado, a ASAE regula a maioria das plantas como suplementos alimentares e não como medicamentos desenvolvidos para o tratamento ou a prevenção de doenças específicas (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, 2015)(U.S. Food & Drug Administration, 2016).

Devido à sua origem vegetal, os suplementos à base de plantas possuem na sua composição diversos compostos orgânicos. Apenas uma fração destes compostos é biologicamente ativa, mas um pequeno subconjunto de compostos ativos possui mecanismos de ação terapêuticos e/ou tóxicos (Boullata & Armenti, 2004). É alarmante que os pacientes muitas vezes não sinalizam o uso de suplementos aos médicos visto muitos poderem interagir com os medicamentos prescritos (Wu et al., 2011). Os componentes bioativos das plantas podem ter, por si só, efeitos adversos agudos que requerem hospitalização (Ronis et al., 2018).

A tabela 1 apresenta uma lista de lista de algumas plantas frequentemente utilizadas em suplementos e efeitos que lhes são atribuídos.

Tabela 1: Informações sobre a utilização de alguns suplementos à base de plantas (adaptado de Ronis et al., 2018)

Planta	Nome científico	Uso comum
Equinácea	<i>Genus Echinacea</i>	Immunoestimulante
Alho	<i>Allium sativum</i>	Antioxidante; diminuição da pressão arterial
Ginkgo biloba	<i>Ginkgo biloba</i>	Melhoria da memória; diminuição da pressão arterial
Gingseng	<i>Panax ginseng</i>	Saúde geral; calmante
Extrato de chá verde	<i>Camellia sinensis</i>	Antiproliferativo; antioxidante
Saw palmetto	<i>Serenoa repens</i>	Reduzir a hipertrofia benigna da próstata
Hipericão	<i>Hypericum perforatum,</i> <i>Hydrastis canadensis</i>	Antidepressivo
Prímula	<i>Silybum marianum</i>	Reduzir o colesterol
Kava kava	<i>Piper methysticum</i>	Reduzir a ansiedade
Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i>	Reduzir a ansiedade, calmante
Pau de cabinda	<i>Pausinystalia yohimbe</i>	Estimulante; tratamento de disfunção eréctil

A exposição simultânea a outros compostos (por exemplo, produtos farmacêuticos, tabaco, etc) e a heterogeneidade dos suplementos à base de plantas dificultam a determinação dos mecanismos tóxicos nos casos clínicos, mesmo quando as doses do suplemento são indicadas. Assim, os relatórios de efeitos indesejáveis diretamente atribuíveis às plantas são geralmente raros (U.S. Food & Drug Administration, 2016). Na maioria destes casos, os efeitos são ligeiros (por exemplo, náuseas, fadiga e dores de cabeça). No entanto, surgiram casos clínicos mais graves, na maioria dos casos relacionados com efeitos indesejáveis que se inserem na categoria geral de lesões hepáticas, nomeadamente disfunção mitocondrial, stress oxidativo e alteração dos ácidos biliares (Ronis et al., 2018).

2.2. Alegações médicas

Os suplementos alimentares não são medicamentos. Podem ser prescritos por um médico, mas na maioria das vezes são consumidos em automedicação.

As alegações de suplementos alimentares são estruturadas. Por exemplo, podem não conter os termos "cuidado" ou "cura", que são específicos aos medicamentos e constituiriam uma prática ilegal da medicina, mas também termos como "milagre". Não é representado como sendo destinado a ser utilizado como alimento convencional ou como componente único de uma refeição ou dieta; e é rotulado como um suplemento alimentar (Infarmed, 2016).

A inocuidade dos suplementos alimentares, sobretudo dos derivados de plantas, é demonstrada pelo carácter ancestral e contínuo da utilização das plantas e dos nutrientes que compõem-lhos (European Food Safety Authority, 2020). Contudo isto não constitui uma eficácia comprovada. Da mesma forma, os argumentos epidemiológicos que associam as supostas propriedades de uma substância com a qualidade de vida de uma população supostamente exposta à mesma não têm qualquer valor científico. Em termos mais gerais, para serem válidos, os estudos sobre substâncias ativas devem ser estudos clínicos, ou seja, controlados, randomizados e baseados numa amostra razoavelmente

grande. Os requisitos de segurança para suplementos alimentares são muito menos rigorosos do que para um medicamento. Não são necessários ensaios clínicos.

Contudo, um suplemento deve também seguir certas regras de exclusão, ou seja, não deve incluir um item que seja aprovado como novo medicamento, certificado como antibiótico, ou autorizado como produto orgânico. Também não deve incluir um artigo que o autorize a ser estudado como um novo medicamento, antibiótico ou produto biológico para o qual tenham sido realizados estudos clínicos substanciais e cuja existência tenha sido tornada pública, anterior a tal aprovação, certificação, licença ou autorização comercializada como suplemento alimentar ou como alimento (Infarmed, 2016).

Os fabricantes de suplementos alimentares não podem alegar que o suplemento pode ser utilizado para tratar ou prevenir uma doença. No entanto, as alegações relacionadas com o bem-estar geral, função e saúde podem ser permitidas, desde que uma declaração de exoneração de responsabilidade seja indicada no produto com o texto “O suplemento alimentar não se pode alegar propriedades de prevenção, tratamento ou cura de doenças humanas e seus sintomas e não pode apresentar atividade terapêutica” (Infarmed, 2016).

A maioria dos suplementos alimentares no mercado e os seus ingredientes não foram objeto de extensos estudos clínicos, contudo, existem exceções notáveis com benefícios comprovados, tais como os antioxidantes beta-caroteno, vitamina E, e zinco. No entanto, a grande maioria dos suplementos alimentares que supostamente "melhoram o desempenho do nosso cérebro" ou travarem o declínio cognitivo revelam-se sem interesse, ou mesmo perigosos na ausência de uma razão médica para suplementar (deficiência medicamente comprovada) (Guallar et al., 2013).

Em particular, estudos sobre automedicação mostram que a toma de suplementos vitamínicos está associada a um aumento do risco de mortalidade (Randerson, 2008), um grande estudo sobre a suplementação com vitamina A teve de ser interrompido prematuramente, pois esta suplementação aumenta o risco de cancro do pulmão (Omenn et al., 1996).

2.3. Prevalência de utilização dos suplementos alimentares

Felício et al realizou em 2006 um estudo de mercado sobre o consumo de suplementos alimentares em Portugal. Resulta que 1/5 dos entrevistados usam suplementos à base de produtos naturais, 1/3 usam suplementos dietéticos, e 35-40% da população em geral usa suplementos à base de vitaminas ou de minerais (Felício, 2006).

Nota-se uma diferença significativa entre as diferentes regiões de Portugal, grupos etários e profissões mas, no entanto, os utilizadores dos suplementos alimentares são maioritariamente mulheres, jovens, que vivem num meio familiar de 3 ou 4 pessoas (Felício, 2006). Outro estudo descreve que os suplementos vitamínicos e minerais são consumidos em 67% de mulheres e 52% nos homens. As razões deste consumo incluem a prevenção da saúde e a dieta inadequada (Benhusein & Taher, 2009).

O estudo revela que a categoria mais consumida de suplementos alimentares é a das vitaminas (65%), depois os minerais (52%), as plantas/chá/plantas (38%), os suplementos energéticos (34%), os suplementos dietéticos (26%) e 1% classificam-se na categoria dos outros (Felício, 2006). A figura 1 mostra esta distribuição.

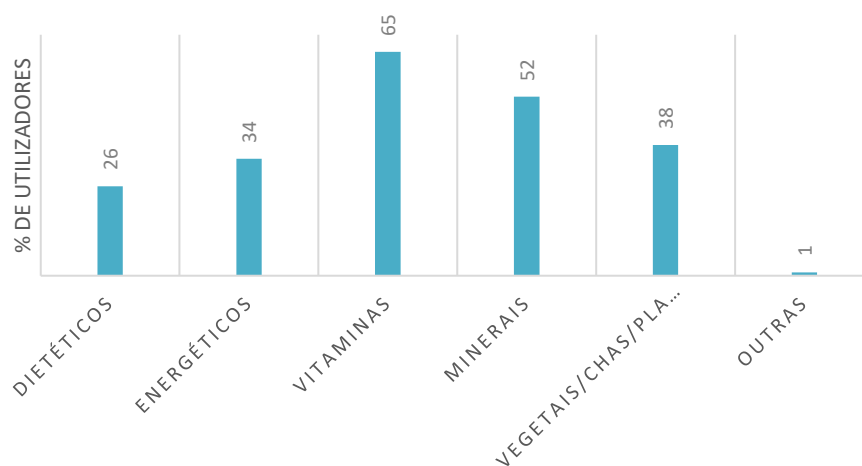


Figura 1: Consumo de suplementos alimentares em Portugal de acordo com a sua categoria (adaptado de Felício 2006)

A distribuição do consumo por faixa etária está representada na figura 2. No gráfico observa-se que o grupo etário dos 18-24 anos e o dos 25-34 anos representa, em conjunto, 58% do consumo total.

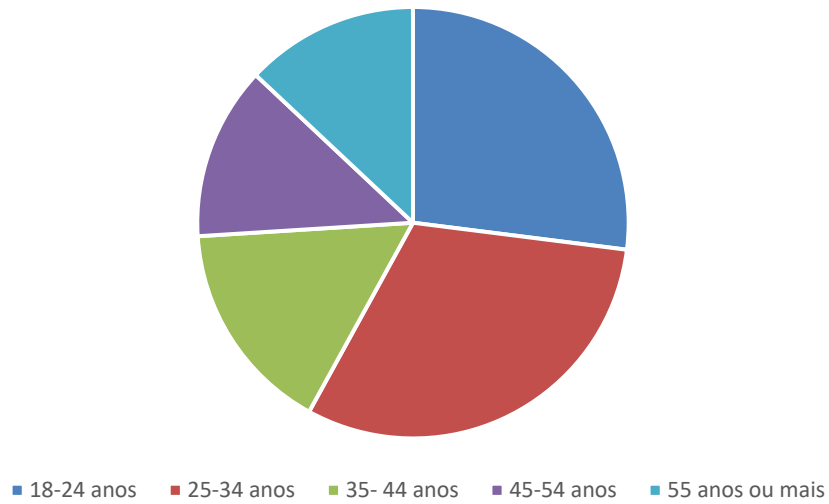


Figura 2: Consumo de suplementos alimentares em Portugal de acordo com a faixa etária (adaptado de Felício 2006)

3. Interações farmacológicas

Fala-se de interações medicamentosas quando a administração simultânea de dois ou mais fármacos leva à potenciação ou oposição dos efeitos desejados ou indesejáveis de pelo menos um desses fármacos. Algumas interações medicamentosas têm apenas efeitos sem qualquer critério de gravidade e/ou são por vezes assintomáticas, enquanto outras podem ter graves consequências clínicas. A fim de adotar atitudes práticas simples que minimizem o risco de interações nefastas, o médico dentista deve conhecer as principais interações e os seus riscos (Mathieu, 2008; Wannmacher et al., 1999).

As interações medicamentosas podem ter 4 tipos de efeitos:

- Ausência de interação. Os medicamentos não interferem uns com os outros;
- Aumento dos efeitos de um dos fármacos. Diz-se então que aquele cujo efeito é aumentado é potenciado;
- Aumento recíproco do efeito de ambos os fármacos;
- Diminuição ou supressão dos efeitos de um ou ambos os medicamentos (Wannmacher et al., 1999).

Para além das interações entre dois ou mais medicamentos, podem também ocorrer interações entre medicamentos e suplementos alimentares. Numerosos mecanismos podem estar envolvidos nestas interações: quelação, complexação, formação de barreiras físicas, estimulação das secreções digestivas, modificação dos tempos de trânsito gastrointestinal, modificação do pH de diferentes segmentos do trato gastrointestinal, indução ou inibição enzimática, modificação do fluxo sanguíneo, efeitos fisiológicos agonistas ou antagonistas (González Canga et al., 2010).

3.1.1. Consequências farmacológicas das interações medicamentosas

As consequências farmacológicas das interações medicamentosas são alterações quantitativas em um ou mais efeitos (terapêuticos ou adversos) de um ou mais medicamentos em combinação. Se considerarmos um determinado efeito, estes afetam a sua intensidade, a sua duração ou ambos os parâmetros simultaneamente. Os efeitos das fármacos podem ser reforçados: é uma sinergia ou uma potenciação, ou diminuído: é um antagonismo (Wannmacher et al., 1999).

3.1.1.1. Sinergia

Diz-se que ocorre sinergia quando dois medicamentos têm efeitos que vão na mesma direção. A sinergia refere-se apenas ao efeito comum das substâncias presentes e não a todos os efeitos de cada uma delas. Pode ser aditivo, parcial ou de reforço (Wannmacher et al., 1999).

3.1.1.2. Potenciação

A potenciação caracteriza um fenómeno particular: uma única fármaco e combinação vê os seus efeitos aumentados. O outro fármaco, se usado sozinho, não causa os efeitos observados, mas é capaz de multiplicar a sua intensidade quando usado em combinação com o primeiro fármaco (Wannmacher et al., 1999).

3.1.1.3. Antagonismo

Em contraste com os fenómenos de sinergia e potenciação, observamos um antagonismo quando o efeito da combinação é menor do que o do produto mais ativo utilizado isoladamente. O antagonismo pode ser parcial ou total. Se o antagonismo for apenas parcial, então pode permitir a correção do efeito adverso e ser lógico, mas se o antagonismo for total, deve ser considerado um erro terapêutico (Wannmacher et al., 1999).

Duas fármacos, A e B utilizadas em determinadas dosagens que produzem efeitos semelhantes, com intensidades a e b respetivamente. A combinação de A + B nas

mesmas dosagens produz um efeito de intensidade c. Se B tiver o efeito mais potente das duas substâncias (Mathieu, 2008).

3.1.2. Dois tipos de interações medicamentosas

Os mecanismos das interações medicamentosas são múltiplos, mas podem ser classificados em dois grupos: as interações farmacocinéticas e as interações farmacodinâmicas (Katzung, 2008).

3.1.2.1. Interações farmacocinéticas

As interações farmacocinéticas são a ação do organismo sobre o medicamento. Podem ocorrer em qualquer fase do ciclo do fármaco no organismo: absorção, distribuição, metabolismo, ou eliminação (Wannmacher et al., 1999). São interações simples, com mecanismos indiretos, que resultam numa mudança da concentração sanguínea do medicamento durante a interação. Se a concentração da fármaco for aumentada, os efeitos serão aumentados e podem levar a efeitos adversos. Inversamente, uma diminuição da concentração levará a uma diminuição ou mesmo ao desaparecimento da eficácia terapêutica do medicamento.

Este tipo de interação existe quando duas ou mais fármacos estão presentes no organismo simultaneamente ou mesmo consecutivamente (Katzung, 2008).

3.1.2.2. Interações farmacodinâmicas

São o resultado da interferência entre os fármacos presentes e os recetores em que se fixam, conseguindo uma combinação responsável pelo efeito farmacológico ou terapêutico dos fármacos. As concentrações plasmáticas dos produtos que interagem não são alteradas. É possível observar tanto uma mudança na intensidade como na natureza do efeito farmacológico procurado (Wannmacher et al., 1999).

4. Potenciais interações medicamentosas entre suplementos alimentares e medicamentos

4.1. Classificação das interações

Para ajudar a determinar os riscos associados às interações entre suplementos alimentares e medicamentos, estão disponíveis bases de dados clínicos e ferramentas de apoio à decisão clínica para ajudar os profissionais a classificar as interações de acordo com o nível de risco que representam para os pacientes. Selecionaram-se duas bases de dados clínicas comumente usadas para avaliar interações medicamentosas e interações entre suplementos alimentares e medicamentos que são respectivamente o Lexi-Comp (Wolters Kluwer Health, 2020) e a Natural Medicines Comprehensive Database (Natural Medicines Comprehensive Database, n.d.).

De acordo com as avaliações de risco de interação da Lexi-Com, as letras têm o seguinte significado (Natural Medicines Comprehensive Database, n.d.):

- "A" - "nenhuma interação conhecida";
- "B" - "nenhuma ação necessária";
- "C" - "monitorar terapia";
- "D" - "considerar uma alteração na terapia";
- "X" - "evitar a combinação"

A Tabela 2 apresenta o sistema de classificação da Natural Medicines Comprehensive Database para as potenciais interações entre suplementos alimentares e medicamentos. Cada interação é avaliada de acordo com a sua gravidade e probabilidade de ocorrência (Donaldson & Touger-Decker, 2013):

- Gravidade:
 - **Elevado:** potencial de deficiência grave ou potencialmente fatal;
 - **Moderado:** possibilidade de deficiência moderada ou desconforto significativo;
 - **Ligeiro:** é possível uma deficiência ou um desconforto ligeiro;
 - **Insignificante:** os níveis de fármacos podem ser afetados, mas uma interação clinicamente significativa é improvável.

- Probabilidade de ocorrência:
 - **Muito provável:** os resultados da investigação clínica indicam que esta interação é suscetível de ocorrer na maioria dos pacientes;
 - **Provável:** os resultados da investigação clínica ou de estudos farmacocinéticos em humanos sugerem que esta interação pode ocorrer numa proporção significativa de pacientes;
 - **Possível:** os resultados da investigação clínica ou de dados farmacocinéticos em humanos ou animais, ou os resultados da investigação in vitro sugerem que isto pode ocorrer em alguns pacientes;
 - **Improvável:** Os resultados da investigação clínica, os dados farmacocinéticos em humanos ou animais, ou os resultados da investigação in vitro sugerem que esta interação pode mas é improvável que ocorra em muitos pacientes.

Tabela 2: Critérios da Natural Medicines Comprehensive Database para avaliação de potenciais interações entre medicamentos e suplementos alimentares (adaptado por Donaldson & Touger-Decker, 2013)

Severidade	Probabilidade de acontecer			
	Muito provável	Provável	Possível	Improvável
Alta	Vermelha	Vermelha	Amarela	Amarela
Moderada	Vermelha	Amarela	Amarela	Verde
Ligeira	Amarela	Amarela	Verde	Verde
Insignificante	Verde	Verde	Verde	Verde

Para cada interação medicamentosa está atribuída na tabela 2 um código de cor que faz corresponder a probabilidade de acontecer a sua gravidade com seguinte:

- vermelho indica "*major*" - Não utilizar a combinação de suplementos com fármacos; está contraindicado. Os médicos devem desencorajar fortemente os pacientes a utilizar esta combinação; poder ocorrer uma reação adversa grave.
- amarelo indica "*moderado*" - Utilização com cautela ou evitar combinação. Os médicos devem avisar os pacientes que pode ocorrer uma interação significativa ou um efeito adverso.
- verde indica "*minor*" - É possível que ocorra uma interação. Os médicos devem aconselhar os pacientes de vigiar os sinais de aviso de uma potencial interação.

4.2. Fármacos mais utilizados em medicina dentária

Os fármacos mais utilizados em medicina dentária pertencem geralmente a uma das cinco classes seguintes (Donaldson & Goodchild, 2012), conforme Tabela 3:

- analgésicos e agentes anti-inflamatórios;
- antibióticos/antifúngicos;
- anestésicos locais;
- sedativos;
- medicamentos de emergência.

Tabela 3: Fármacos comumente utilizados em medicina dentária (adaptado de Bertollo et al., 2013)

GRUPO	FÁRMACOS	
Analgésicos e agentes inflamatórios	- Paracetamol - Codeína - Glucocorticoides (dexametasona, prednisona) - Paracetamol - Ibuprofeno - Nimesulide - Diclofenac	
Anestésicos locais	- Lidocaína - Mepivacaína - Prilocaina - Benzocaína - Bupivacaína - Articaina	
Antibióticos/Antifúngicos	- Amoxicilina - Tetraciclina - Metronidazol - Clindamicina - Eritromicina - Azitromicina	- Fluconazol - Cetoconazol
Sedativos	- Benzodiazepinas (diazepam) - Óxido nítrico	

Blumenthal e seus colegas (2011) mencionaram os 20 suplementos alimentares à base de plantas mais vendidos no circuito alimentar, farmacêutico e de grande consumo nos Estados Unidos em 2011 (Tabela 3).

Tabela 4: Os suplementos alimentares mais vendidos nos Estados Unidos (adaptado de Donaldson & Touger-Decker, 2013).

Nome Comum	Nome Científico
Arando	<i>Vaccinium macrocarpon</i>
Sabal	<i>Serenoa repens</i>
Soja	<i>Glycine max</i>
Alho	<i>Allium sativum</i>
Ginkgo	<i>Ginkgo biloba</i>
Equinácea	<i>E. purpurea, E. angustifolia e E. pallida.</i>
Cardo Mariano	<i>Silybum marianum</i>
Acteia ou erva-de-são-Cristóvão	<i>Actaea racemosa</i>
Hipericão	<i>Hypericum perforatum</i>
Ginseng	<i>Panax ginseng</i>
Chá verde	<i>Camellia sinensis</i>
Onagra	<i>Oenothera biennis</i>
Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i>
Epimedium	<i>Les espèces d'Epimedium</i>
Mirtilo	<i>Vaccinium myrtillus</i>
Extrato de semente de uva	<i>Vitis vinifera</i>
Gengibre	<i>Zingiber officinalis</i>
Sabugueiro	<i>Sambucus nigra</i>
Aloé vera	<i>Aloe vera</i>
Pau de Cabinda	<i>Pausinystalia yohimbe</i>

4.3. Efeitos secundários

Como os suplementos alimentares podem ser comercializados sem a realização de ensaios clínicos, não existem estudos sistemáticos de reações adversas. As primeiras indicações de efeitos secundários associados aos suplementos resultam frequentemente de relatos de casos de sintomas que aparecem depois de tomar um suplemento alimentar. No entanto, é praticamente impossível demonstrar a causalidade a partir de um único

relatório de caso. A ligação pode ser reforçada se os sintomas desaparecerem quando o suplemento é interrompido e reaparecerem se o suplemento for novamente ingerido. Caso contrário, uma acumulação de casos ao longo do tempo ou o aparecimento de um conjunto de casos pode eventualmente estabelecer que a toma de um suplemento pode levar a efeitos adversos (Ronis et al., 2018).

4.4. Suplementos à base de plantas

4.4.1. Ginseng

O Ginseng é um dos suplementos à base de plantas mais populares. Há um grande número de diferentes espécies de ginseng. No entanto, as formas de ginseng mais estudadas incluem apenas três espécies: *Panax ginseng* (ginseng asiático), *Panax quinquefolius* (ginseng americano) e *Panax japonicus* (ginseng japonês) (Fang et al., 2004). Estas espécies podem ser encontradas em várias dosagens das formas compreendendo extratos alcoólicos, raízes frescas, chás, cápsulas e produtos combinados com outros ingredientes minerais, vitamínicos e vegetais. O Ginseng é utilizado para fins terapêuticos há milhares de anos na Ásia para tratar várias doenças e afeções. Algumas destas utilizações variam das mais tradicionais, como a melhoria do bem-estar geral, para utilizações mais atuais, como a melhoria da vitalidade, das funções imunitárias, das funções cognitivas, das funções cardiovasculares, desempenho físico, desempenho sexual, e até mesmo tratamento do cancro (Messina, 2016).

Os compostos conhecidos como ginsenosídeos são considerados responsáveis pela atividade terapêutica do ginseng. Todavia, devido à complexidade das ações destes compostos, bem como à atividade dos compostos não-ginsenosídicos contidos na erva, a atividade global da erva é muito complexa. As potenciais interações com os medicamentos sujeitos a receita médica são ainda menos compreendidas e explicam-se principalmente pelos relatórios de casos (Boullata & Armenti, 2004).

Foi publicado um caso de interação entre o ginseng e o anticoagulante oral varfarina (Messina, 2016), num paciente portador de uma válvula cardíaca mecânica. Foi anticoagulado com varfarina com valores de razão normalizada internacional (INR) no intervalo terapêutico por mais de 5 anos antes de decidir começar a tomar cápsulas de ginseng. Todos os outros medicamentos e a dieta dele não mudaram. Duas semanas depois de tomar as cápsulas de ginseng, o INR do paciente caiu para um nível sub-terapêutico. Após a paragem do produto à base de ginseng, o INR do paciente voltou ao nível terapêutico e permanece na gama terapêutica. As doses de varfarina não foram ajustadas (Abebe, 2002).

Um estudo em ratos que examinou a interação com a varfarina e o ginseng revelou resultados contraditórios (Chen & Rogan, 2004). Este estudo não revelou qualquer impacto do ginseng na farmacocinética da varfarina quando ambos foram administrados ao mesmo tempo.

Embora os dados sejam escassos e contraditórios, pode justificar-se uma vigilância mais atenta ou a prevenção do ginseng nos pacientes tratados com varfarina.

Tal como no caso da varfarina e do ginseng, a experiência humana de uma interação entre o ginseng e a fenelzina só é documentada sob a forma de relatos de casos. A fenelzina é um inibidor da monoamina oxidase cujas interações com os alimentos e os medicamentos são numerosas e conhecidas. É usado para o tratamento da depressão. Nos casos assinalados, ao adicionarem produtos à base de ginseng à terapia com fenelzina, os pacientes desenvolveram tremores, dores de cabeça e insónias (Harlid et al., 2017). Os sintomas melhoraram com a paragem do ginseng. Enquanto ainda era tratado com fenelzina, um desses pacientes foi inadvertidamente colocado em contato com o ginseng vários anos mais tarde e obteve resultados semelhantes (Adgent et al., 2011).

Um caso relatado por Becker sugeriu que um produto à base de ginseng contendo germânio poderia diminuir o efeito diurético da furosemida. No entanto, é importante salientar que a exposição ao germânio, um metal pesado, pode conduzir a insuficiência renal. Por conseguinte, não é claro, com base neste estudo de caso, se existia uma verdadeira interação medicamento-erva (Andres et al., 2015).

Observou-se um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipina na sequência da utilização do ginseng, embora o significado clínico das respostas farmacodinâmicas (por exemplo, a pressão arterial, o ritmo cardíaco) não tenha sido

documentado. Além disso, este inquérito implicou a utilização de três suplementos alimentares diferentes (ou seja, o hipericão, o ginseng e o ginkgo). Os sujeitos receberam os três complementos numa ordem sequencial, com um período de eliminação de 14 dias entre cada fase. Uma vez que os mecanismos de interação não são conhecidos, não é certo que o período de eliminação de 14 dias tenha sido suficiente. Por conseguinte, os resultados do estudo podem ter sido distorcidos pela presença de uma interação medicamentosa múltipla (Ronis et al., 2018).

4.4.2. Hipericão

De todos os produtos à base de plantas atualmente comercializados, o Hipericão é provavelmente o mais oficialmente estudado e relatado em termos de potencial para causar interações específicas com medicamentos prescritos. Seu nome científico é *Hypericum perforatum*, é chamado de Hipericão, Saint John's Worth em inglês, porque suas flores florescem no final do mês de junho, que é o momento da festa de São João Batista. Esta erva é utilizada há milhares de anos, de forma tópica, para muitos males, incluindo queimaduras e ferimentos ligeiros e, mais recentemente, como extrato oral para tratar uma ligeira depressão. O Hipericão é uma planta perene encontrada em toda a Europa, Ásia, Norte de África e América do Norte (Strom et al., 2001).

O produto tende a ser normalizado em termos de teor de hipericina, mas, tal como para outros produtos à base de plantas, foram publicados relatórios sobre as diferenças entre o conteúdo rotulado e o conteúdo real analisado (Hamilton-Reeves et al., 2010). Para além da hipericina, alguns dos seus derivados e metabolitos, como a hiperforina, o ácido clorogénico e a quercetina, podem também contribuir para o seu efeito clínico (Abebe, 2002).

A elevada capacidade do hipericão a alterar as concentrações dos medicamentos administrados concomitantemente ocorre através de dois mecanismos principais.

Em primeiro lugar, o Hipericão tem a capacidade de induzir atividade em proteínas de transporte intestinal (por exemplo, P-gp). Em segundo lugar, a planta pode aumentar a atividade das enzimas metabólicas do citocromo P450 e dos isoenzimas CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2B6. O CYP3A4 é uma enzima responsável pelo metabolismo da maioria dos agentes prescritos e a sua indução tem implicações clínicas

importantes. Embora a atividade do CYP2B6 seja também aumentada pela hiperforina, existem muito poucos medicamentos identificados como substratos do CYP2B6. Por conseguinte, a pertinência clínica da indução do CYP2B6 continua por determinar (Glück & Alter, 2016),

No intestino delgado humano, o CYP3A4 e o P-gp funcionam como um sistema acoplado para reduzir a exposição do hospedeiro aos xenobióticos. Este sistema de acoplamento tem a influência mais significativa na absorção de substâncias que são substratos tanto do CYP3A4 como da P-gp. As moléculas medicamentosas que "escapam" à extração inicial pelas enzimas intestinais do CYP3A4 e são absorvidas nas células epiteliais podem ser excretadas na luz intestinal pela P-gp, o que os expõe potencialmente várias vezes ao metabolismo da parede intestinal. A indução da P-gp e do CYP3A4 pelo Hipericão pode provocar uma redução elevada da biodisponibilidade oral dos medicamentos e pode ter graves implicações para os agentes com índice terapêutico estreito. A diminuição da absorção pode conduzir a concentrações séricas sub-terapêuticas de agentes medicinais que conduzem ao fracasso do tratamento. Mesmo a indução do CYP3A4 sozinho pode causar graves complicações para os agentes com índice terapêutico estreito. O Hipericão pode causar uma indução até seis vezes maior da atividade do CYP3A4 (Sharpe et al., 2002).

O CYP3A4 é a enzima oxidante de fase I mais importante no Homem, representando o metabolismo de mais de 50% dos medicamentos de prescrição atualmente utilizados. O CYP3A4 encontra-se em diversos tecidos, entre os quais o fígado e o epitélio intestinal. Uma indução de CYP3A4 no epitélio intestinal pode aumentar o metabolismo pré-sistémico dos medicamentos, diminuindo a sua absorção. Isto pode levar a uma diminuição global da biodisponibilidade total de um fármaco administrado por via oral. A indução de CYP3A4 hepático aumentará a eliminação sistémica dos agentes medicinais principalmente metabolizados por este sistema enzimático. Tal poderá conduzir a uma diminuição da exposição sistémica do fármaco e a uma potencial perda de eficácia. Tal como a P-gp, este efeito é particularmente verdadeiro para os agentes com índice terapêutico estreito.

Para além dos estudos farmacocinéticos, diversos ensaios clínicos e relatórios de casos resumidos na tabela 5 corroboraram a interação entre o hipericão e os medicamentos sujeitos a receita médica com um índice terapêutico estreito que são substratos para o P-gp, o CYP3A4 ou ambos (Katzung, 2008).

Tabela 5: Resumo de dados de interações entre fármacos e hipericão (adaptado de Henderson e al., 2002)

Interações com fármacos	Tipo de estudo	Resultados
Indinavir	Ensaio aberto	ASC média reduzida em 57%
Digoxina	Estudo paralelo controlado por placebo	Após 10 dias de terapia com hipericão, ASC média reduz em 25%
Ciclosporina	Relato de caso	Rejeição de transplante cardíaco agudo, concentrações sub-terapêutico de ciclosporina
Ciclosporina	Relato de caso	Recetor de transplante renal com concentração sub-terapêutico de ciclosporina
Tacrolímus	Relato de caso	Recetor de transplante renal com diminuição dos níveis de tacrolímus. Os níveis retornaram à linha de base após a descontinuação do hipericão
Irinotecano	Cruzamento randomizado	Formação de metabolito ativo diminuiu 42%. Menos mielosupressão em paciente tratado com hipericão
Fexofenadina	Ensaio aberto	Dose simples de hipericão aumentou C _{max} por 45% e diminuiu a depuração oral em 20%
Sinvastatina	Ensaio randomizado e duplo-cego	Diminuição significativa do metabolito ativo Sinvastatina hidroxiaácido

ASC: área sob a curva; C_{max}: concentração plasmática máxima

Todos estes resultados confirmam que o hipericão pode alterar os efeitos terapêuticos e as concentrações dos medicamentos. Em certos casos, a alteração das concentrações terapêuticas pode ter consequências muito nocivas e perigosas para os pacientes em causa. Por exemplo, uma diminuição das concentrações terapêuticas de indinavir, um inibidor da protease utilizado no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV), pode provocar um aumento da carga viral do HIV ou da resistência viral, indicando um insucesso do tratamento. Além disso, as concentrações sub-terapêuticas de ciclosporina ou tacrolímus, os medicamentos utilizados pelos recetores de transplantes de órgãos para prevenir a rejeição, podem provocar a rejeição de órgãos e uma morbidade importante, ou mesmo a morte destes pacientes.

Devido ao potencial do hipericão para induzir a P-gp e CYP3A4, é prudente evitar usá-lo em pacientes tratados com medicamentos prescritos que sejam substratos destes dois sistemas enzimáticos. Deve-se também evitar os agentes com índice terapêutico estreito transportados pela P-gp ou metabolizados pelo CYP3A4, a fim de evitar uma interação perigosa. A tabela 6 é uma compilação dos agentes que devem ser usados com extrema cautela com o hipericão. No entanto, deve-se ter em mente que qualquer agente afetado por estes dois caminhos é suscetível de ser influenciado pelo hipericão e deve provavelmente ser evitado ao mesmo tempo que ele. Os pacientes devem ser cuidadosamente aconselhados sobre os riscos potenciais do início de um tratamento com hipericão e os profissionais de saúde devem estar atentos aos riscos potenciais associados a este produto à base de plantas (Abebe, 2002)

Tabela 6: Medicamentos que devem ser utilizados com precaução com hipericão baseados em interações farmacocinéticas (adaptado de Abebe 2002)

Substratos do CYP 3A4	Substratos do P-gp
Antiarrítmicos: amiodarona, quinidina	Digoxina, antiarrítmicos: quinidina, amiodarona
Bloqueadores dos canais de cálcio: diltiazem, verapamil, nifedipina	Bloqueadores dos canais de cálcio: diltiazem, verapamil
Imunossupressores: ciclosporina, tacrolimus	Imunossupressores: ciclosporina, tacrolimus
Inibidores da protease: ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir	Inibidores de protease: amprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir
Anti-epilépticos Carbamazepina	

Fora do domínio das interações farmacocinéticas, o hipericão pode também interagir com um número de medicamentos em função das suas propriedades farmacodinâmicas. Os agentes particularmente suscetíveis de provocar este tipo de reação são os antidepressivos, nomeadamente os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), nomeadamente a paroxetina e a sertralina, e os agentes como a trazodona ou a nefazodona. Houve uma série de casos em que a combinação destes agentes com o Hipericão provocou sintomas correspondentes aos de um excesso de serotonina ou de uma síndrome de serotonina. A síndrome de serotonina é geralmente caracterizada por alterações no estado mental, tremores, instabilidade autónoma, mialgia e agitação motora. Pensa-se que esta reação se deve à hiperforina, um componente do Hipericão que pode inibir a recaptção da serotonina. Esta reação, associada a um ISRS ou a outro agente

prescrito que inibe a recaptção da serotonina, pode ter um efeito aditivo e predisposto à síndrome serotonina. O risco de complicações perigosas devido à síndrome serotonina não pode ser subestimado e ocorreram mortes na sequência desta síndrome. Os pacientes atualmente tratados com ISRS ou outros antidepressivos que aumentam as concentrações de serotonina devem ser alertados para esta potencial interação e aconselhados a não utilizar o hipericão com estes medicamentos sujeitos a receita médica (Abebe, 2002).

4.4.3. Alho

Na linha das potenciais interações entre o CYP e a P-gp (glicoproteína P) e os produtos à base de plantas e os medicamentos sujeitos a receita médica, alguns dados parecem indicar que o alho (*Allium sativum*) pode também ter um efeito sobre estes dois sistemas.

Utilizado há séculos como ingrediente aromatizante em alimentos, o alho também é suposto ter muitos outros efeitos benéficos. Na antiguidade, o alho era utilizado por diversas razões, nomeadamente para tratar afeções correntes, dores de cabeça e debilidades corporais, epilepsia, e até hemorroidas. Isto corresponde a algumas das utilizações terapêuticas mais modernas do alho, que incluem o uso como anti-hipertensivo, como agente hipo-colesterolemizante, para melhorar a circulação, como anti-aterosclerótico, e até mesmo como fluidificante sanguíneo. O componente ativo do alho parece ser a alicina, que só se forma quando o alho é esmagado. A cozedura ou o aquecimento destroem as enzimas necessárias à formação da alicina. No entanto, há ainda uma série de outros componentes potencialmente ativos nos produtos à base de alho (Abebe, 2002).

Os dados *in vitro* indicam que o alho pode ter um efeito inibidor nos isoenzimas CYP2C9, 2D6 e 3A. A utilização do alho esteve envolvida em vários casos de sangramento excessivo. Por exemplo, um homem de 71 anos teve uma hemorragia cirúrgica persistente que foi atribuída à ingestão indulgente de alho antes da operação (Woodbury & Sniecinski, 2016). Além disso, o extrato de alho envelhecido inibe a agregação plaquetária (Ronis et al., 2018), podendo aumentar o risco hemorrágico.

Um estudo *in vivo* em nove voluntários saudáveis, que examinou a administração crónica de alho (mais de três semanas), demonstrou que o alho diminui a exposição sistémica e as concentrações máximas de saquinavir, um inibidor de protease que é um substrato conhecido do CYP3A4. No entanto, o mecanismo exacto desta diminuição não pôde ser determinado a partir deste ensaio (Ronis et al., 2018). Além disso, o alho teve um efeito bimodal nas concentrações séricas dos indivíduos testados. Seis indivíduos mostraram uma diminuição da exposição sistémica ao saquinavir, medida pela área abaixo da curva de concentração-tempo durante o tratamento do alho, que regressou imediatamente abaixo da linha de base aquando da paragem do tratamento do alho. A área abaixo da curva de concentração em função do tempo (ASC) dos três outros sujeitos permaneceu inalterada durante o tratamento com alho, mas caiu significativamente após a interrupção do tratamento com alho. A razão para esta distribuição bimodal nos sujeitos não pôde ser determinada. Uma vez que a concentração global máxima de plasma (C_{max}) e o ASC diminuíram, os dados sugerem que a ingestão crónica de alho pode ter um efeito de indução sobre o CYP3A4 na mucosa intestinal. No entanto, uma vez que o saquinavir é também um substrato da P-gp, não se pode excluir, de momento, qualquer efeito sobre a P-gp (Abebe, 2002).

Outro ensaio que avaliou o efeito de diversos produtos à base de plantas, incluindo alho, em substratos de diferentes isoenzimas CYP em voluntários saudáveis revelou que o alho não tem um efeito significativo na isoenzima CYP3A4, mas tinha um efeito inibidor na via metabólica CYP2E1. Uma vez que não se observaram efeitos do CYP3A4 neste estudo, os autores afirmam que podem existir diferentes componentes de diferentes preparações de alho e que o efeito do alho sobre o sistema enzimático CYP pode depender do produto (Woodbury & Sniecinski, 2016). Até que o mecanismo de interação do alho com a CYP ou a P-gp seja avaliado em mais pormenor, os clínicos devem prestar especial atenção aos pacientes que utilizam alho ao mesmo tempo que tomam agentes sujeitos a receita médica que são substratos do CYP ou da P-gp (Ronis et al., 2018).

4.4.4. Ginkgo

O Ginkgo é uma planta popular que é derivado das folhas secas do *Ginkgo biloba* ou cabelo de virgem, uma árvore originária da China, mas que pode ser cultivada na Europa, Ásia e América do Norte. O uso desta erva remonta aos primórdios da antiga

medicina chinesa. Hoje em dia, esta planta é utilizada para diversos fins, nomeadamente para a cognição, a memória, as doenças vasculares cerebrais, as doenças vasculares periféricas e a esclerose múltipla, para citar apenas algumas. Os componentes ativos do Ginkgo biloba são extraídos das folhas, que contêm os ginkgolidos A, B, C, J e M, e o bilobalide (Mouly et al., 2015).

No que diz respeito às interações medicamentosas específicas do ginkgo, existem vários relatórios de casos que documentam as possíveis interações entre o ginkgo a varfarina e a aspirina. Nestes casos, os sangramentos parecem ser o resultado mais frequente da utilização concomitante do ginkgo com outros agentes anticoagulantes. Esta reação pode em parte ser exacerbada pelo facto de que vários ginkgolidos são capazes de inibir o fator de ativação das plaquetas, com risco acrescido de eventos hemorrágicos (Ulbricht et al., 2008). Os efeitos cumulativos do ginkgo e do fator de ativação plaquetária com outros anticoagulantes podem ser responsáveis pela reação (Mehta et al., 2008). Devido à possibilidade de que o ginkgo aumenta o risco de hemorragia, os clínicos devem recomendar aos pacientes para evitar o uso desta planta com qualquer tratamento anticoagulante ou antes de qualquer cirurgia programada.

No plano metabólico, os estudos são contraditórios no que se refere ao potencial do ginkgo para afetar o CYP. Um resumo publicado revelou que o ginkgo tem um efeito inibidor sobre o CYP3A4 em voluntários saudáveis, indicando uma diminuição de 53 % da concentração média de nifedipina (um substrato do CYP3A4) no momento do pico, em comparação com a nifedipina sozinha. No entanto, um ensaio publicado que examinou os efeitos do ginkgo num certo número de substratos CYP diferentes revelou que a planta não tinha qualquer efeito significativo em nenhum das isoenzimas CYP testados, incluindo CYP3A4, 2D6, 1A2 e 2E1. Os autores deste artigo afirmam que diferentes formulações de ginkgo com diferentes concentrações de produtos fitoquímicos e biodisponibilidade diferente poderia ser responsável pela diferença entre os estudos (Abebe, 2002).

Mais uma vez, até que o perfil metabólico do ginkgo seja melhor compreendido, seria razoável recomendar que não se utilize este agente juntamente com outros agentes sujeitos a receita que sejam substratos do CYP ou do P-gp.

4.4.5. Equinácea

A equinácea é um dos produtos à base de plantas mais populares, utilizada para tratar ou prevenir constipações e infeções das vias respiratórias ou urinárias. Os produtos são geralmente compostos por uma ou uma combinação de três espécies de equinácea: *E. purpurea*, *E. angustifolia* e *E. pallida* (Ulbricht et al., 2008).

Não foram comunicadas interações medicamentosas específicas associadas à utilização da equinácea. No entanto, dados *in vitro* sugerem que a equinácea pode ter um efeito inibidor sobre a enzima CYP3A4. Embora estes dados sejam *in vitro* e não existam dados *in vivo* que confirmem os resultados, os pacientes que tomam substratos metabólicos de CYP3A4 para tratamentos medicamentosos são aconselhados a evitar a utilização de equinácea. Estudos *in vivo* suplementares são certamente justificados para melhor compreender a amplitude desta interação potencial (Abebe, 2002)

4.4.6. Valeriana

A valeriana é um sedativo a base de planta amplamente reconhecido, utilizado principalmente para os distúrbios do sono e agitação. Também é promovido para excitação nervosa, estados histéricos, cólicas, dores reumáticas e dismenorrea (Kia et al., 2016). A Ação da planta está relacionada com um grupo de compostos que incluem sesquiterpenos (por exemplo, valepotritos, ácidos valéricos). As preparações comercialmente disponíveis são padronizadas para ácido valerénico e são formuladas como infusões, extractos sólidos, tinturas e extractos fluidos. Foi demonstrado que a valeriana induz a sedação e hipnose através da modulação do recetor de ácido gama-amino-butírico (GABA) neurotransmissão e função. Em animais de laboratório, a valeriana demonstrou aumentar o tempo de sono induzido pelos barbitúricos. O uso de valeriana induziu icterícia que foi invertida pela administração de esteróides num homem de 57 anos de idade (Kia et al., 2016). Relatórios de casos apresentaram uma variedade de outros sintomas não hepáticos após o uso de plantas (Ronis et al., 2018).

4.4.7. Bromelaina

A bromelaína é um complexo enzimático encontrado no caule e nas raízes do ananás e, em menor grau, no fruto do ananás fresco. O seu nome deriva de *Bromeliaccae*, a família vegetal a que o ananás pertence (Ramli et al., 2017).

A bromelaína foi descoberta no século XVI na Ásia Pacífico, é conhecida pelas suas propriedades curativas, anti-inflamatórias, antiplaquetárias, analgésicas e digestivas. É utilizado no Ocidente desde os anos 30 na medicina para acelerar a cura pós-operatória, tratando flebite e sinusite. A bromelaína é um complexo de diferentes endopeptidases de thiol e componentes não-proteases, incluindo fosfatases, glicosidases, peroxidases, celulases, glicoproteínas, ribonuclease, hidratos de carbono e outros (Singh et al., 2016).

4.4.8. Kava

A kava, é uma planta nativa do Pacífico Ocidental. Parecido com a pimenta, que é confirmada pelo seu sabor, o seu nome científico é *Piper methysticum*. Devido às suas propriedades psicotrópicas, a kava tem sido utilizado durante séculos na vida religiosa, cultural e política em todo o Pacífico (Abebe, 2002).

No Ocidente, a kava é utilizado como infusão para combater os sintomas de stress, ansiedade e depressão. Em doses não homeopáticas, a kava é no entanto proibido ou regulamentado em alguns países pelos riscos de danos hepáticos graves sugeridos por estudos que foram posteriormente contraditórios (Ooi et al., 2018).

A Kava contém cerca de 50% de amido. Contém também uma resina rica em kavalactonas (substâncias aromáticas não nitrogenadas), incluindo metisticina, kavain, e outras, as mais ativas das quais pertencem às di-hidro-5,6 kavalactonas. Também estão presentes alcalóides, flavokavains, fitoesterol, cetonas e ácidos orgânicos. Esta planta contém uma elevada proporção de metisticina e kavain, o que causa náuseas. Esta planta tem propriedades anestésicas, de relaxamento muscular, estimulantes e eufóricas; foi recentemente demonstrado um efeito anti-depressivo. Kava é também um diurético. É hipnótico em doses elevadas (White, 2018).

4.5. Medicamentos de interesse em medicina dentária

4.5.1. Analgésicos

Acido acetilsalicílico

A aspirina é um medicamento muito usado, mas devido aos seus efeitos secundários gástricos indesejáveis em Medicina Dentária é muitas vezes substituído por outros analgésicos sem estes efeitos. No entanto, ainda é comumente usado em automedicação pelos pacientes para alívio da dor e febre. É também um fármaco prescrito para a prevenção de problemas cardiovasculares face ao seu efeito anti-agregante plaquetar, pelo que o médico dentista pode lidar frequentemente com pacientes que usam este medicamento (Hargreaves & Abbott, 2005).

Os anti-inflamatórios não esteroides, especialmente a aspirina, interagem com os suplementos alimentares à base de plantas com atividade antiagregante plaquetária (Gingko, alho, gengibre, Ginseng, mirtilo, camomila, curcuma, salgueiro, rainha dos prados) ou contendo cumarina (camomila, feno-grego, trevo vermelho), podendo causar um aumento do risco de hemorragia (Mouly et al. 2015).

Paracetamol

O paracetamol é um analgésico indicado para os níveis de dor leve a moderada. Embora o seu mecanismo de ação seja mal compreendido, pensa-se que implica a inibição da síntese das prostaglandinas e dos tromboxanos (Abebe 2002).

No entanto, o paracetamol pode exercer um grau variável de inibição da síntese dos mediadores em diferentes locais, o que contribui para as suas propriedades farmacológicas únicas. O paracetamol tem a vantagem de fornecer analgesia sem a maior parte dos efeitos secundários associados à aspirina, aos outros AINE ou aos opiáceos. É geralmente considerado seguro quando tomado nas doses recomendadas durante um curto período de tempo. No entanto, em caso de utilização prolongada ou habitual, podem ocorrer efeitos indesejáveis mais graves, como a nefropatia. Além disso, a ingestão de doses elevadas de paracetamol (>10 mg) pode provocar necrose hepática grave devido à formação de um metabolito muito reativo que esgota a glutathione. Embora as interações entre as plantas e o paracetamol não sejam comuns, a possibilidade de tais interações foi mencionada em alguns estudos. Seguem-se as potenciais interações indesejáveis entre as

plantas e o paracetamol que devem ser registadas pelos doentes e pelos profissionais de saúde (Bertollo et al., 2013).

O paracetamol pode interagir com o Gingko varias plantas tais como o alho, o gengibre, o ginseng, o mirtilo, a camomila, a curcuma, o salgueiro, a rainha dos prados (antiplaquetário) ou com plantas que contem cumarina (anticoagulante), aumentando o risco de sangramento. A hepatotoxicidade e a nefrotoxicidade do paracetamol podem ser aumentadas em presença de equinácea, kava ou salgueiro, todas elas são hepatotóxicas (Mouly et al. 2015).

Embora o paracetamol tenha relativamente menos interações medicamentosas nas doses geralmente recomendadas, um relatório recente mostra que o ginkgo também pode interagir com este analgésico. Pensa-se que este efeito esteja relacionado com o efeito inibidor do paracetamol na síntese do tromboxano (e portanto da agregação plaquetária). Numa mulher de 33 anos que tomava ginkgo, descobriu-se que a administração de paracetamol induzia hematomas subdurais bilaterais espontâneos (Rowin & Lewis, 1996). Esta condição é atribuída à presença de ginkgolide B em ginkgo, o que resulta na inibição da agregação plaquetária. Contudo, não se sabe se interações semelhantes com paracetamol ocorrem com outros agentes anti plaquetários. Até que mais informações estejam disponíveis, os profissionais de saúde devem ser cautelosos com as potenciais interações destas plantas não só com os AINE, mas também com o paracetamol (Donaldson & Touger-Decker, 2013).

Dado o aumento recentemente reportado da anticoagulação de paracetamol em doentes que tomam varfarina, suspeita-se que o analgésico também possa interagir com suplementos contendo derivados de cumarina para causar um aumento da hemorragia. Como anteriormente referido, o efeito inibitório do paracetamol na produção de tromboxano pode contribuir para esta reação adversa. Portanto, devem ser tomadas precauções ao tomar paracetamol com plantas tais como camomila, castanha de cavalo, trevo vermelho e feno-grego (Leong & Wu, 2020).

Foi relatado que o paracetamol foi associado à nefrotoxicidade quando é usado em combinação com a aspirina. Embora não estejam disponíveis dados diretamente relevantes, é razoável supor que o uso combinado de paracetamol e plantas contendo salicilato também pode resultar em nefrotoxicidade, particularmente ao longo prazo e em

doses elevadas. Devem ser tomadas as devidas precauções pelos doentes e profissionais de saúde para evitar ou minimizar estas possíveis interações com plantas contendo salicilatos que podem causar interações com paracetamol incluem rainha dos prados e salgueiro (Abebe, 2002). Deve também notar-se que o uso concomitante de paracetamol e salicilatos pode induzir um efeito inibidor aditivo sobre a função plaquetária, tal como acima referido.

Certas espécies de alcaloides da *Echinacea pirrolizidina* podem causar toxicidade hepática pelo esgotamento do glutationo. Embora ainda não tenha sido clinicamente demonstrado experimentalmente, este efeito complementar tem o potencial de aumentar a probabilidade de hepatotoxicidade quando a paracetamol é co-administrada. Os profissionais de saúde e os pacientes devem, portanto, ser cautelosos quando a paracetamol é coadministrado com a equinácea. (O'Hara et al., 1998).

A Kava é normalmente usado para ansiedade, asma, depressão, insónia, espasmos musculares, dor, psicose, reumatismo, convulsões e lesões. É constituída por uma série de ingredientes, incluindo lactonas kava, também chamadas kava pironas. Recentemente, a FDA emitiu um aviso sobre a toxicidade hepática da kava. Foram notificados cerca de 25 casos de toxicidade hepática grave na Alemanha e na Suíça, incluindo casos de cirrose, hepatite e insucesso. Há também documentação de uma mulher jovem anteriormente saudável que requereu um transplante de fígado após ter utilizado um suplemento contendo kava. (Chatham-Stephens et al., 2017). O mecanismo para o efeito hepatotóxico do kava ainda não foi delineado. Como medida preventiva, o paracetamol não deve ser utilizado em conjunto com a kava, particularmente em doses elevadas durante períodos de tempo prolongados, uma vez que esta combinação pode ter o potencial de aumentar o risco de hepatotoxicidade.

Opióides

Os analgésicos opióides são analgésicos centrais utilizados principalmente na gestão da dor moderada a severa, quer isoladamente, quer em combinação com AINE ou paracetamol. A utilização destes analgésicos está associada a uma série de efeitos secundários, incluindo sedação e depressão respiratória. Estes efeitos agravam-se nos

idosos, nas grávidas, nas crianças pequenas e no feto. Embora existam algumas interações opiáceo-erva documentadas, a maioria das interações são teóricas. Estas interações podem ocorrer a nível do SNC (sistema nervoso central) com suplementos à base de plantas com propriedades sedativas (ou seja, valeriana, kava, camomila) e com um efeito inibidor do ginseng sobre a analgesia induzida pelos opiáceos. Como descrito abaixo, as plantas sedativas devem reforçar a depressão do SNC sedação causada por opiáceos, e vice-versa (Abebe 2002).

A utilização de suplementos alimentares à base de valeriana, kava ou camomila não é recomendada em associação com opiáceos analgésicos, álcool, barbitúricos, antidepressivos e antipsicóticos devido ao risco de sonolência e depressão respiratória de origem central. O efeito analgésico dos opióides também pode ser inibido pelo Ginseng (Mouly et al. 2015).

A valeriana é um sedativo a base de plantas amplamente reconhecido, utilizado principalmente para distúrbios do sono e agitação. Num paciente humano, a retirada da valeriana parecia imitar a síndrome de retirada da benzodiazepina após o paciente ter apresentado delírios e complicações cardíacas após a cirurgia. Os sintomas do doente foram atenuados pela administração de benzodiazepinas. Com base nestas descobertas, pode esperar-se que a valeriana potencie os efeitos sedativos dos opiáceos, pelo que se deve ter cuidado quando utilizada em combinação (Abebe, 2002).

A Kava, já referida anteriormente em relação ao seu possível efeito hepatotóxico, é utilizada pelo menos em parte devido à sua ação depressiva sobre o SNC. Entre outros ingredientes, a erva é composta por lactonas kava que se pensa fornecer pelo menos os seus efeitos ansiolíticos, analgésicos e relaxantes musculares, potenciando a neurotransmissão do GABA. Como resultado, foram observadas lactonas kava para aumentar o tempo de sono induzido pelos barbitúricos em animais de laboratório e efeitos anticonvulsivos em humanos. Foi também demonstrado que a Kava tem efeitos antinocépticos em ratos que não são antagonizados pelo antagonista opióide naloxona. Portanto, é provável que a administração de analgésicos opióides a doentes que tomam kava possa resultar num aumento da depressão do SNC / sedação e vice versa. Por conseguinte, é necessário ter cuidado se estas substâncias forem utilizadas em conjunto (Leonard, 2012).

A camomila é tem uma grande propriedade anticoagulante. Esta planta também tem um efeito sedativo que se pensa ser devido à presença do flavonóide, a apigenina.

Portanto, a camomila tem o potencial de aumentar os efeitos depressivos do SNC de drogas como os analgésicos opiáceos. (O'Hara et al., 1998).

Em estudos com animais, o ginseng demonstrou reduzir o efeito analgésico dos opiáceos. Os mecanismos desta interação entre ginseng e opiáceos são desconhecidos, embora um fenómeno do SNC não opiáceo tenha sido colocado como suposição. Por conseguinte, convém notar que existe a possibilidade de redução da analgesia induzida por opiáceos em pacientes que tomam ginseng concomitantemente (Takahashi & Tokuyama, 1998).

De acordo com os dados disponíveis, o paracetamol pode ser a melhor escolha de analgésicos para os pacientes que utilizam ou poderiam utilizar suplementos alimentares, uma vez que não está associada a interações clinicamente significativas entre os suplementos alimentares e os medicamentos, ao contrário de outros analgésicos avaliados (Donaldson & Touger-Decker, 2013; Wolters Kluwer Health, 2020).

4.5.2. Antibióticos e antifúngicos

Amoxicilina

A amoxicilina é um antibiótico bactericida β -lactâmico da família da aminopenicilina indicada no tratamento de infeções por bactérias suscetíveis. A amoxicilina é o antibiótico mais utilizado na medicina dentária porque tem boa absorção oral, um largo espectro de ação antimicrobiana e baixo custo. É por vezes utilizado em combinação com outra molécula, o ácido clavulânico, um inibidor das beta-lactamases. Esta combinação visa impedir a inativação do antibiótico (amoxicilina) através de beta-lactamases, permitindo assim que este seja ativo sobre germes resistentes (Arteagoitia et al., 2016).

Num estudo de caso, um paciente de 19 anos de idade que ingeriu amoxicilina e uma preparação de equinácea, apresentou por rabdomiólise, choque, e acabou por falecer (Ulbricht et al., 2008).

Foi demonstrado que a acácia afeta a absorção da amoxicilina quando tomada em simultâneo (Eltayeb et al., 2004)(Eltayeb et al., 2004)(Eltayeb et al., 2004)(Eltayeb et al., 2004)(Eltayeb et al., 2004), o que pode ser atribuível à fibra na acácia, o que pode prejudicar a absorção de agentes orais. As doses devem ser separadas por pelo menos quatro horas (Eltayeb et al., 2004).

Os estudos clínicos sugerem que a bromelaína pode aumentar a absorção de alguns antibióticos (nomeadamente amoxicilina e tetraciclina), e aumentar os níveis destes medicamentos no organismo (Rosi et al., 2017).

Num estudo humano, a kava mastigando reduziu a excreção urinária de ampicilina e amoxicilina, possivelmente devido ao resultado da formação de compostos insolúveis entre os taninos encontrados no khat e os antibióticos. Estes antibióticos devem ser administrados duas horas após a mastigação do khat (Rosi et al., 2017).

Tetraciclina

A tetraciclina é um antibiótico bacteriostático da classe das tetraciclina, produzido por uma bactéria do género *Streptomyces*. É indicado contra muitas infeções bacterianas Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbias, mas também contra certos outros microrganismos (*Chlamydia*, *Mycoplasma* e *Rickettsia*). Também é utilizado para produzir muitos derivados semi-sintéticos da classe tetraciclina (Zallen, 2009).

A tetraciclina interage com iões divalentes como o cálcio, o magnésio e o zinco, formando um quelato relativamente estável e mal absorvido, impedindo a absorção do antibiótico devido a uma menor quantidade de cálcio no intestino disponível para ser absorvido. Esta interação pode reduzir ou mesmo suprimir o efeito terapêutico do antibiótico, diminuindo assim a eficácia anti-infeccioso (Aznar-Lou et al., 2019).

Os estudos clínicos sugerem que a bromelaína, pode aumentar a absorção de tetraciclina, e aumentar os níveis destes medicamentos no organismo. Contudo, num estudo, não houve qualquer efeito na absorção de tetraciclina quando os pacientes eram coadministrados com bromelaína 80mg com tetraciclina 500mg (Ulbricht et al., 2008).

Cetoconazol,

O Cetoconazol é um agente antifúngico da classe imidazol.

Em 2013, a Agência Europeia de Medicamentos recomenda a suspensão da autorização de comercialização da forma oral, tendo em conta os riscos hepáticos.

Foi demonstrado que o hipericão (hiperforina) ativa um regulador de transcrição 3A4 e assim induz a expressão 3A4 em células do fígado humano. Este efeito indutor do hipericão ocorre também com outras isoenzimas do CYP450. Agentes como os agentes antifúngicos como o cetoconazole, e muitos outros devem ser evitados com o hipericão (Ulbricht et al., 2008).

Amoxicilina, cefalexina, metronidazol e penicilina são considerados as melhores escolhas de antibióticos para os consumidores de suplementos alimentares (Donaldson and Touger-Decker 2013), de facto existe interações mas sem relevância clinicamente significativa.

A clorhexidina tópico ou os agentes antifúngicos (clotrimazol, fluconazol e nistatina) não estão associados com interações clinicamente significativas entre suplementos alimentares e medicamentos (Natural Medicines Comprehensive Database n.d.).

4.5.3. Sedativos

Benzodiazepinas (Midazolam)

Midazolam é uma molécula da família das benzodiazepinas. As suas poderosas propriedades ansiolíticas, amnésicas, hipnóticas, anticonvulsivantes, sedativas e relaxantes musculares, combinadas com um curto atraso e duração de ação, tornam-no particularmente útil como adjuvante na anestesia e ressuscitação. O midazolam é indicado para o tratamento de convulsões epiléticas e convulsivas em crianças e bebés, quer por via oral ou intranasal (Sivaramakrishnan & Sridharan, 2017).

A equinácea não parece alterar a ASC e a depuração do midazolam oral, embora a biodisponibilidade possa ser aumentada. A depuração de midazolam intravenoso pode ser modestamente aumentada nos doentes que tomam equinácea (Agbabiaka et al., 2018)

Foi relatado que a o hipericão induz o metabolismo dos agentes benzodiazepínicos. Nos seres humanos, o hipericão foi relatada para reduzir as concentrações de midazolam, o que se acredita ser devido à indução de CYP 3A4 (Agbabiaka et al., 2018).

Para os pacientes que tomam estes suplementos e requerem alguma forma de ansiedade para uma consulta dentária, a sedação por inalação com óxido nitroso oxigenado pode ser a alternativa mais segura. (Donaldson & Touger-Decker, 2013).

4.5.4. Anestésicos locais

Até à data, não foram demonstradas interações medicamentosas entre os anestésicos locais mais utilizados na medicina dentária e os suplementos alimentares.

4.6. Recomendações

O médico pode usar a estratégia de questionamento para obter informações sobre o uso de suplementos alimentares por pacientes. Este questionário deve ser efetuado com a anamnese e permite ao médico acumular o máximo de informações possível. Estas questões podem ser colocadas sob esta forma (Donaldson & Touger-Decker, 2013):

- O paciente usa suplementos alimentares;
- Quanto: Perguntar há quanto tempo, quanto e com que frequência;
- O quê: Perguntar sob que forma os toma, qual a marca, qual a dosagem;
- Por que: Perguntar as razões para tomar suplementos;
- Quem: Perguntar se os suplementos foram recomendados por alguém e se sim por quem;
- Perguntar se os suplementos satisfazem as expectativas do paciente como eles devem;
- Pergunte se o paciente já discutiu suplementos alimentares para seu profissional de saúde.

Para um paciente que toma suplementos alimentares, poderá ser prudente o médico pedir para parar de tomar o suplemento durante pelo menos quatro meias vidas antes de uma consulta dentária envolvendo a administração de um medicamento. Esta

estratégia baseia-se no princípio da farmacocinética de primeira ordem, pois são necessárias cerca de quatro meias vidas para eliminar mais de 90% de um medicamento ingerido (Foley et al., 2014).

A meia-vida do ginkgo está compreendida entre 3,9 e 7 horas de acordo com o extracto específico; portanto, a interrupção da utilização do suplemento alimentar 28 horas antes do encontro no dentista iria atenuar qualquer interação potencial entre o suplemento alimentar e o medicamento. Esta nomeação permitiria atenuar qualquer interação potencial entre os suplementos alimentares e os medicamentos (Foley et al., 2014).

A meia-vida do Hipericão está compreendida entre 9 e 25 horas (Chatham-Stephens et al., 2017); a interrupção da ingestão deste suplemento até quatro dias antes da consulta dentária evitaria uma potencial interação entre o suplemento alimentar e os medicamentos.

A valeriana tem uma meia-vida compreendida entre 0,5 e 2,7 horas; por conseguinte, seria prudente parar de tomar este suplementos até 24 horas antes da consulta no dentista (Chatham-Stephens et al., 2017; Narender et al., 2007).

O reconhecimento e a prevenção de potenciais interações entre os suplementos alimentares e os medicamentos prescritos ou administrados correntemente em medicina dentária ajudarão os profissionais de saúde a otimizar o tratamento, colocando simultaneamente a tónica na segurança dos pacientes. O acesso e a utilização de bases de dados de provas clínicas, podem ajudar os clínicos a evitar os riscos associados às interações entre suplementos alimentares e medicamentos (Donaldson & Touger-Decker, 2013).

5. Conclusão

Face ao consumo elevado de suplementos alimentares que atualmente se verifica, as questões relacionadas com interações com estes produtos e medicamentos é um tema de interesse quer para os consumidores quer para a comunidade médica. Infelizmente, a maioria dos médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais de saúde não recebeu formação formal sobre a utilização, a eficácia e o controlo destes produtos.

Os profissionais de saúde devem conhecer o risco associado ao consumo de suplementos alimentares e interações com a terapêutica farmacológica, de modo a adaptar a terapia para evitar potenciais interações.

Na anamnese, os pacientes devem ser questionados sobre a utilização de suplementos alimentares. Tal permitirá não só que os clínicos recolham informações adicionais sobre os produtos consumidos pelo doente, mas também sensibilizar os pacientes para a importância de referirem a utilização destes produtos. Explicar aos pacientes o potencial de interações perigosas pode levá-los a consultar um profissional de saúde antes de considerar o auto-tratamento com um suplemento alimentar à base de plantas ou outro.

Embora haja um grande número de suplementos alimentares disponíveis, poucos estão envolvidos numa interação medicamentosa documentada como causadora de problemas graves para o paciente. São frequentemente mencionados os mesmos suplementos alimentares tais como ginkgo, hipericão, ginseng, valeriana, etc.

Estas interações interferem com a coagulação ou com o efeito antiplaquetário de um fármaco, ou o seu efeito sedativo, podendo diminuir a eficácia terapêutica de um medicamento ou, pelo contrário, aumentando-a e podendo causar efeitos adversos, nomeadamente aumentado o risco hemorrágico.

Embora os dados sobre as interações por vezes sejam escassos, a literatura aponta diversas interações medicamentosas com alguns suplementos alimentares, particularmente com os que contêm na sua composição derivados de plantas. Muitos destes compostos induzem a atividade da P-gp metabólicas do citocromo P450 envolvidas na absorção e metabolização de vários fármacos. Alguns destes compostos, podem por si só ter efeitos farmacológicos adversos, como é o caso do ginseng, do alho e da ginkgo e o seu maior risco de hemorragias, particularmente em pacientes já medicados com anticoagulantes ou com fármacos com algum risco hemorrágico, como os AINE. Também o paracetamol, analgésico muito utilizado em Medicina Dentária, apresenta

alguns relatos de interações com equinácea, kava ou salgueiro, com risco acrescido de efeitos hepáticos.

Constata-se, no entanto, que a informação relativa aos suplementos alimentares e das suas potenciais interações medicamentosas encontrada na literatura científica é escassa e não é totalmente clara, apresenta dados ambíguos e por vezes contraditórios.

A escassez de estudos clínicos nesta área, juntamente com o facto da maioria dos suplementos alimentares no mercado e os seus ingredientes não serem objeto de extensos ensaios clínicos e da maioria ser consumida em auto-medicação, torna evidente a necessidade de mais estudos relativos a suplementos alimentares.

6. Bibliografia

- Abebe, W. (2002). Herbal medication: Potential for adverse interactions with analgesic drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 27(6), 391–401. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2002.00444.x>
- Adgent, M. A., Daniels, J. L., Edwards, L. J., Siega-Riz, A. M., & Rogan, W. J. (2011). Early-life soy exposure and gender-role play behavior in children. *Environmental Health Perspectives*, 119(12), 1811–1816. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103579>
- Agbabiaka, T. B., Spencer, N. H., Khanom, S., & Goodman, C. (2018). Prevalence of drug – herb and drug – supplement interactions in older adults : *British Journal of General Practice*, July, 1–7.
- Andres, A., Moore, M. B., Linam, L. E., Casey, P. H., Cleves, M. A., & Badger, T. M. (2015). Compared with feeding infants breast milk or cow-milk formula, soy formula feeding does not affect subsequent reproductive organ size at 5 years of age. *Journal of Nutrition*, 145(5), 871–875. <https://doi.org/10.3945/jn.114.206201>
- Arteagoitia, M. I., Barbier, L., Santamaría, J., Santamaría, G., & Ramos, E. (2016). Efficacy of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in the prevention of infection and dry socket after third molar extraction. A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 21(4), e494–e504. <https://doi.org/10.4317/medoral.21139>
- ASAE. (2019). *suplementos alimentares*. www.asae.gov.pt/
- Autoridade de Segurança Alimentar e Económica. (2015). *Suplementos Alimentares*. <https://www.asae.gov.pt/perguntas-frequentes1/suplementos-alimentares.aspx>
- Aznar-Lou, I., Carbonell-Duacastella, C., Rodriguez, A., Mera, I., & Rubio-Valera, M. (2019). Prevalence of medication-dietary supplement combined use and associated factors. *Nutrients*, 11(10), 1–9. <https://doi.org/10.3390/nu11102466>
- Bailey, R. L., Gahche, J. J., Miller, P. E., Thomas, P. R., & Dwyer, J. T. (2013). Why US adults use dietary supplements. *JAMA Internal Medicine*, 173(5), 355–361. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.2299>
- Benhusein, G. M., & Taher, Y. (2009). Use of Vitamin and Mineral Supplements among Canadian Adults. *Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Santé Publique*, 100(5), 357–360. <https://doi.org/10.17269/cjph.100.2004>
- Bertollo, A. L., Demartini, C., & Piato, A. L. (2013). Interações medicamentosas na

- clínica odontológica. *Revista Brasileira de Odontologia*, 120–124.
- Blumenthal, M., Lindstrom, A., Ooyen, C., & Lynch, M. E. (2011). *Herb Supplement Sales Increase 4.5% in 2011*. The Journal of the American Botanical Council. <http://cms.herbalgram.org/herbalgram/issue95/hg95-mktrpt.html>
- Boullata, J. I., & Armenti, V. T. (2004). Dietary Supplement interactions with medication. In *handbook of drug-nutrient interactions* (Humana Pre, pp. 217–233).
- Chatham-Stephens, K., Taylor, E., Chang, A., Peterson, A., Daniel, J., Martin, C., Deuster, P., Noe, R., Kieszak, S., Schier, J., Klontz, K., & Lewis, L. (2017). Hepatotoxicity associated with weight loss or sports dietary supplements, including OxyELITE Pro™ — United States, 2013. *Drug Testing and Analysis*, 9(1), 68–74. <https://doi.org/10.1002/dta.2036>
- Chen, A., & Rogan, W. J. (2004). Isoflavones in soy infant formula: A review of evidence for endocrine and other activity in infants. *Annual Review of Nutrition*, 24, 33–54. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.101603.064950>
- Diretiva do parlamento Europeu e do conselho, de 31 de março de 2004, que altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a Diretiva 2001/83/CE do jornal Oficial L 136, de 30.04.2004
- Donaldson, M., & Goodchild, J. H. (2012). Pregnancy, breast-feeding and drugs used in dentistry. *Journal of the American Dental Association*, 143(8), 858–871. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2012.0290>
- Donaldson, M., & Touger-Decker, R. (2013). Dietary supplement interactions with medications used commonly in dentistry. *Journal of the American Dental Association*, 144(7), 787–794. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2013.0188>
- Eltayeb, I. B., Awad, A. I., Elderbi, M. A., & Shadad, S. A. (2004). Effect of gum arabic on the absorption of a single oral dose of amoxicillin in healthy Sudanese volunteers [5]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54(2), 577–578. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh372>
- European Food Safety Authority. (2020). *Food supplements*. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements>
- Fang, N., Yu, S., & Badger, T. M. (2004). Comprehensive phytochemical profile of soy protein isolate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(12), 4012–4020. <https://doi.org/10.1021/jf049842y>
- Felício, J. A. (2006). Estudo de Mercado - Consumo de Suplementos Alimentares em

- Portugal. *Centro de Estudos de Gestão - Instituto Superior de Economia e Gestão*, 180. <http://hdl.handle.net/10400.5/15915>
- Foley, S., Butlin, E., Shields, W., & Lacey, B. (2014). Experience with OxyELITE Pro and Acute Liver Injury in Active Duty Service Members. *Digestive Diseases and Sciences*, 59(12), 3117–3121. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3221-4>
- Glück, T., & Alter, P. (2016). Marine omega-3 highly unsaturated fatty acids: From mechanisms to clinical implications in heart failure and arrhythmias. *Vascular Pharmacology*, 82, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.03.007>
- González Canga, A., Fernández Martínez, N., Sahagún Prieto, A. M., García Vieitez, J. J., Díez Liébana, M. J., Díez Láiz, R., & Sierra Vega, M. (2010). La fibra dietética y su interacción con los fármacos. *Nutricion Hospitalaria*, 25(4), 535–539. <https://doi.org/10.3305/nh.2010.25.4.4610>
- Goodman, L., & Trepanier, L. (2005). Potential drug interactions with dietary supplements. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 27(10), 780–790.
- Hamilton-Reeves, J. M., Vazquez, G., Duval, S. J., Phipps, W. R., Kurzer, M. S., & Messina, M. J. (2010). Clinical studies show no effects of soy protein or isoflavones on reproductive hormones in men: Results of a meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 94(3), 997–1007. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.038>
- Hargreaves, K., & Abbott, P. V. (2005). Drugs for pain management in dentistry. *Australian Dental Journal*, 50(4 SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2005.tb00378.x>
- Harlid, S., Adgent, M., Jefferson, W. N., Panduri, V., Umbach, D. M., Xu, Z., Stallings, V. A., Williams, C. J., Rogan, W. J., & Taylor, J. A. (2017). Soy formula and epigenetic modifications: Analysis of vaginal epithelial cells from Infant girls in the IFED study. *Environmental Health Perspectives*, 125(3), 447–452. <https://doi.org/10.1289/EHP428>
- Henderson, L., Yue, Q. Y., Bergquist, C., Gerden, B., & Arlett, P. (2002). St John's wort (*Hypericum perforatum*): Drug interactions and clinical outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 54(4), 349–356. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2002.01683.x>
- Infarmed. (2016). Produtos-fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos. *República Portuguesa*, 1–10.

- <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PRODUTOS+FRONTEIRA+S ULEMENTOS+MEDICAMENTOS.pdf/d0cd8e0f-fad8-474b-85b4-b32c01fac5e9>
- Katzung, B. G. (2008). *Farmacologia Basica e Clinica* (McGraw-Hil).
- Kia, Y. H., Alexander, S., Dowling, D., & Standish, R. (2016). A case of steroid-responsive valerian-associated hepatitis. *Internal Medicine Journal*, 46(1), 118–119. <https://doi.org/10.1111/imj.12952>
- Leonard, W. R. (2012). Human Nutritional Evolution. *Human Biology: An Evolutionary and Biocultural Perspective: Second Edition*, 251–324. <https://doi.org/10.1002/9781118108062.ch7>
- Leong, D., & Wu, P. E. (2020). Warfarin and acetaminophen interaction in a 47-year-old woman. *Cmaj*, 192(19), E506–E508. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191532>
- Mathieu, N. (2008). *Interactions médicamenteuses: de la théorie à la réalité*. Université Henri Poincaré Nancy.
- Mehta, D. H., Gardiner, P. M., Phillips, R. S., & McCarthy, E. P. (2008). Herbal and dietary supplement disclosure to health care providers by individuals with chronic conditions. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 14(10), 1263–1269. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0290>
- Menard, C., Heraud, F., Nougadere, A., Volatier, J.-L., & Leblanc, J.-C. (2008). Relevance of integrating agricultural practices in pesticide dietary intake indicator. In *Food and Chemical Toxicology* (Elsevier, pp. 3240–3253). <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.08.002>
- Messina, M. (2016). Soy and health update: Evaluation of the clinical and epidemiologic literature. *Nutrients*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/nu8120754>
- Mouly, S., Morgand, M., Lopes, A., Lloret-Linares, C., & Bergmann, J. F. (2015). Interactions médicaments-aliments en médecine interne : Quels messages pour le clinicien ? *Revue de Medecine Interne*, 36(8), 530–539. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.12.010>
- Narender, T., Shweta, S., Tiwari, P., Papi Reddy, K., Khaliq, T., Prathipati, P., Puri, A., Srivastava, A. K., Chander, R., Agarwal, S. C., & Raj, K. (2007). Antihyperglycemic and antidyslipidemic agent from *Aegle marmelos*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(6), 1808–1811. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.037>
- Natural Medicines Comprehensive Database. (n.d.). *Natural Medicines Comprehensive Database*.

- O'Hara, M., Kiefer, D., Farrell, K., & Kemper, K. (1998). A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Arch Fam Med*, 7(6), 36–123. <https://doi.org/10.1001/archfami.7.6.523>
- Ooi, S. L., Henderson, P., & Pak, S. C. (2018). Kava for generalized anxiety disorder: A review of current evidence. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 24(8), 770–780. <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0001>
- Percy, L., Mansour, D., & Fraser, I. (2017). Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 40, 55–67. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007>
- Pinhão, S., Poínhos, R., Franchini, B., Afonso, C., Teixeira, V. H., Moreira, P., Paz Mendes Oliveira, B. M., Vaz de Almeida, M. D., & Correia, F. (2016). Avaliação da ingestão energética e em macronutrientes da população adulta portuguesa. *Revista Portuguesa de Saude Publica*, 34(3), 220–235. <https://doi.org/10.1016/j.rpsp.2016.06.004>
- Radler, D. R. (2008). Dietary supplements : Clinical implications for dentistry. *Journal of the American Dental Association*, 139(4), 451–455. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0188>
- Ramli, A. N. M., Aznan, T. N. T., & Illias, R. M. (2017). Bromelain: from production to commercialisation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(5), 1386–1395. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8122>
- Ronis, M. J. J., Pedersen, K. B., & Watt, J. (2018). Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 58(September 2017), 583–601. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052844>
- Rosi, A., Mena, P., Pellegrini, N., Turrone, S., Neviani, E., Ferrocino, I., Di Cagno, R., Ruini, L., Ciati, R., Angelino, D., Maddock, J., Gobbetti, M., Brighenti, F., Del Rio, D., & Scazzina, F. (2017). Environmental impact of omnivorous, ovo-lacto-vegetarian, and vegan diet. *Scientific Reports*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06466-8>
- Rowin, J., & Lewis, S. L. (1996). Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic ginkgo biloba ingestion. *Neurology*, 46(6). <https://doi.org/10.1212/WNL.46.6.1775>
- Sharpe, R. M., Martin, B., Morris, K., Greig, I., McKinnell, C., McNeilly, A. S., &

- Walker, M. (2002). Infant feeding with soy formula milk: Effects on the testis and on blood testosterone levels in marmoset monkeys during the period of neonatal testicular activity. *Human Reproduction*, 17(7), 1692–1703. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.7.1692>
- Singh, T., More, V., Fatima, U., Karpe, T., Aleem, M. A., & Prameela, J. (2016). Effect of proteolytic enzyme bromelain on pain and swelling after removal of third molars. *J Int Soc Prev Community Dent.*, 197–204. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.197192>
- Sivaramakrishnan, G., & Sridharan, K. (2017). Nitrous oxide and midazolam sedation: A systematic review and meta-Analysis. *Anesthesia Progress*, 64(2), 59–65. <https://doi.org/10.2344/anpr-63-03-06>
- Strom, B. L., Schinnar, R., Ziegler, E. E., Barnhart, K. T., Sammel, M. D., Macones, G. A., Stallings, V. A., Drulis, J. M., Nelson, S. E., Hanson, S. A., Strom, B. L., Barnhart, K. T., Sammel, M. D., Macones, G. A., Schinnar, R., Strom, B. L., Barnhart, K. T., Macones, G. A., Stallings, V. A., ... Hanson, S. A. (2001). Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *Journal of the American Medical Association*, 286(7), 807–814. <https://doi.org/10.1001/jama.286.7.807>
- Takahashi, M., & Tokuyama, S. (1998). Pharmacological and physiological effects of ginseng on actions induced by opioids and psychostimulants. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 77–84. <https://doi.org/10.1358/mf.1998.20.1.485635>
- U.S. Food & Drug Administration. (2016). Botanical Drug Development - Guidance for industry. *U.S. Department of Health and Human Services.*, December, 1–30. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM458484.pdf>
- Ulbricht, C., Chao, W., Costa, D., Rusie-Seamon, E., Weissner, W., & Woods, J. (2008). Clinical Evidence of Herb-Drug Interactions: A Systematic Review by the Natural Standard Research Collaboration. *Current Drug Metabolism*, 9(10), 1063–1120. <https://doi.org/10.2174/138920008786927785>
- Wannmacher, L., Ferreira, M., & Cardoso, B. (1999). *Farmacologia clinica para dentistas* (guanabara).
- White, C. M. (2018). The Pharmacology, Pharmacokinetics, Efficacy, and Adverse Events Associated With Kava. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(11), 1396–1405. <https://doi.org/10.1002/jcph.1263>

- Wolters Kluwer Health. (2020). *Lexicomp online for dentistry*.
<https://online.lexi.com/lco/action/home>
- Woodbury, A., & Sniecinski, R. (2016). Garlic-Induced Surgical Bleeding: How Much Is Too Much? *A & A Case Reports*, 7(12), 266–269.
<https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000403>
- Wu, C. H., Wang, C. C., & Kennedy, J. (2011). Changes in herb and dietary supplement use in the US adult population: A comparison of the 2002 and 2007 national health interview surveys. *Clinical Therapeutics*, 33(11), 1749–1758.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.09.024>
- Zallen, R. D. (2009). Letters. *Journal of the American Dental Association*, 140(3), 276.
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0144>