ROF 103 Mai/Ago 2012

Boletim do cim

CENTRO
DE INFORMAÇÃO
DO MEDICAMENTO

IMPORTÂNCIA DA FARMACOGENÓMICA

Em Abril de 2003 foi anunciada, pelo *Human Genome Project*, a sequenciação completa do genoma humano,[1] precisamente 50 anos depois de ter sido descoberta a estrutura do ADN por Watson e Crick. Desde então, as pesquisas científicas têm-se debruçado mais sobre o número extremamente elevado de polimorfismos (mutações, delecções, substituições de base única), do que à própria sequenciação *per se*, uma vez que se atribuem, em grande parte, a essas variações, a justificação para a variabilidade interindividual.

A **farmacogenómica** é uma ciência relativamente nova mas em grande evolução, cujo primeiro manual dedicado ao tema foi publicado em 1962 por Kalow,[2] e que estuda a **contribuição dos polimorfismos genéticos na variabilidade de resposta aos fármacos**, ou seja, reflecte a influência do perfil genético individual na resposta às terapêuticas farmacológicas.

Deste modo, o estudo dos polimorfismos genéticos susceptíveis de afectarem os genes que codificam para as enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos, e logo passíveis de influenciar a sua farmacocinética, e os que afectam os genes que codificam os receptores e transportadores de fármacos, e que portanto condicionam a farmacodinamia, assume importância relevante.

A título de exemplo, no que respeita à metabolização de fármacos, estudos indicam que 10% da população portuguesa apresenta um fenótipo de metabolizador rápido,[3] o que, como é de esperar, tem grande influência no estabelecimento de uma janela terapêutica particular para estes doentes.

Os doentes classificados como "metabolizadores lentos" têm maior propensão a acumular o fármaco no seu organismo, o que pode potenciar os efeitos adversos do mesmo e o ajuste de dose é feito para doses mais baixas. Por outro lado, os "metabolizadores rápidos" necessitam de doses mais altas do medicamento prescrito, uma vez que este é excretado mais rapidamente do organismo, e portanto o efeito terapêutico pode não ser conseguido com as doses consideradas normais.

Na seguinte tabela apresentam-se alguns exemplos de fármacos susceptíveis à variabilidade genética relacionada com a maior ou menor actividade das enzimas microssomais hepáticas que constituem o complexo do citocromo P450 (CYP450), reconhecidas pelo seu papel na metabolização de cerca de 75% dos fármacos.

Ainda que a maioria dos estudos publicados incida sobre o efeito dos polimorfismos genéticos na farmacocinética dos fármacos, existem também estudos relevantes sobre o seu efeito na farmacodinamia. Salienta-se o exemplo do trastuzumab (Herceptin®), um anticorpo monoclonal com indicação para o tratamento do cancro da mama metastizado. Uma vez que o mecanismo de acção deste fármaco assenta na ligação específica ao receptor HER2 (receptor do factor de crescimento epidermal), a sua eficácia está directamente relacionada com a taxa de expressão desse receptor. Este facto foi tido em consideração durante as fases de ensaio clínico do medicamento, tendo os pacientes sido seleccionados para esses estudos com base em testes genéticos e/ou avaliação dos níveis de expressão para o referido receptor (25% dos pacientes com este tipo de patologia). Este procedimento possibilitou uma redução significativa dos tempos e dos custos associados aos ensaios clínicos, estando a prescrição do medicamento dependente da realização de ensaios prévios para avaliação dos níveis de proteína ou de expressão génica.

Em Portugal estão disponíveis testes farmacogenómicos que permitem verificar o fenótipo metabolizador de um indivíduo em relação a determinados fármacos. Exemplos são os testes realizados para fármacos usados em cardiologia, com especial ênfase para a varfarina, em psiquiatria ou em oncologia. Com os resultados destes testes pretende-se ajustar as doses dos fármacos ou retirá-los, no caso em que o resultado do teste indique que o medicamento não irá produzir qualquer efeito terapêutico.

Nos Estados Unidos da América, o *International Warfarin Pharmacogenetics Consortium* disponibiliza uma folha de cálculo *on-line* onde os clínicos podem verificar qual o real ajuste de dose a fazer, no caso do uso da varfarina, dependendo do resultado do teste genético que incide sobre os genes CYP2C9 e VKORC1.[4]

O caso da varfarina é interessante porque a influência das variações do gene do CYP2C9 está ligada à farmacocinética do

TABELA 1 - INFLUÊNCIA DA VARIABILIDADE GENÉTICA NA METABOLIZAÇÃO DE FÁRMACOS

ALTERAÇÕES FÁRMACO	GENE	FENÓTIPO	CONSEQUÊNCIA
Diazepam	CYP2D6	Metabolizador lento	Maior sedação
Varfarina	CYP2C9	Metabolizador lento	Hemorragia
Nortriptilina	CYP1A2	Metabolizador rápido	Menor capacidade antidepressiva
Candesartan	CYP2C9	Metabolizador lento	Hipertensão
Clopidogrel	CYP2C19	Metabolizador rápido	Hemorragia
Dexametasona	CYP3A	Metabolizador rápido	Arritmia

fármaco, enquanto, no caso das variações no gene VKORC1, é a farmacodinâmica da varfarina que está em causa.

Os dois exemplos citados acima – trastuzumab e varfarina – serão dois casos particulares, uma vez que no primeiro caso se trata de um medicamento biológico usado em oncologia num grupo de doentes restrito, e a varfarina que, apesar de ser amplamente prescrita para diferentes patologias, tem um uso muito vigiado. Apesar destes exemplos, a tendência natural é que os estudos farmacogenómicos se alarguem a medicamentos usados em doenças de grande prevalência como diabetes, doenças cardiovasculares, doenças psiquiátricas e dislipidémias. Nestes casos o impacto dos resultados será mais visível porque a dimensão populacional é maior, o que pode levar a uma maior e mais fácil implementação destes testes.

A aplicação da farmacogenómica permite, assim, uma racionalização da terapêutica em diferentes níveis do ciclo de vida do medicamento, tais como: (i) diminuição do número de pacientes a alocar aos ensaios clínicos; (ii) diminuição dos tempos necessários às diferentes fases de ensaios clínicos; (iii) menor risco de insucesso durante o desenvolvimento de medicamentos; (iv) maior nível de segurança de aplicação de novos medicamentos; (v) um aumento de eficácia e (vi) possibilidade de resgatar fármacos retirados do mercado por questões de segurança.

Muito importante para que tudo isto aconteça é a descoberta de marcadores genéticos altamente específicos, uma vez que só cerca de 10 a 15% dos biomarcadores conhecidos têm um impacto directo na resposta à terapêutica. Este é um passo fulcral para que a farmacogenómica comece a fazer parte da prática clínica.

Esta ciência pode assim constituir a base para a estratificação dos pacientes, no sentido de permitir a escolha racional da terapêutica mais adequada ao seu perfil genético e, num futuro que queremos próximo, poder possibilitar a terapêutica personalizada, em que o medicamento certo é prescrito para um diagnóstico particular realizado num doente com características genéticas únicas.

A sistematização de todas as informações relacionadas com a farmacogenómica reveste-se de grande importância para os profissionais que com ela possam lidar. Desde a década de 60 até à década de 90 do século XX foram publicados cerca de 20 artigos por ano, no ano 2000 publicaram-se 349 e dez anos depois a publicação de artigos relacionados com farmacogenómica elevou-se a cerca de 1100.[5] A profusão crescente de informação nesta área e a complexa inter-relação entre vários factores concorrentes para uma tomada de decisão terapêutica requerem uma sistematização constante de todos os dados disponíveis. Na internet estão disponíveis bases de dados de consulta livre com informação muito útil para quem trabalha ou se interesse por esta área. Um exemplo muito completo é a *The Pharmacogenomics Knowledgebase*, com acesso em http://www.pharmgkb.org/ onde se pode aceder a informações clinicamente relevantes (quais os testes genéticos que estão disponíveis, quais os fármacos que já incluem no seu Resumo de Características do Medicamento a informação de aconselhamento ou obrigatoriedade de efectuar teste farmacogenómico ou quais as associações farmacogenómicas bem estabelecidas), a *guidelines* de ajuste de posologias baseadas em estudos farmacogenómicos (fármacos como o clopidogrel, varfarina, codeína, abacavir ou sinvastatina já possuem *guidelines* disponíveis) ou a bases de dados de substituições de base única por gene.

Os testes de farmacogenómica perspectivam-se, então, como uma nova ferramenta extremamente útil para a indústria farmacêutica inovadora, para os prescritores e para o farmacêutico prestador de cuidados de saúde. Esta ciência pode contribuir, por um lado, para atenuar o empirismo ainda associado à escolha do fármaco e das respectivas doses para o tratamento de um número elevado de patologias e, por outro lado, para garantir maior segurança e eficácia na aplicação do portfólio disponível, diminuindo a probabilidade do aparecimento de efeitos adversos inesperados, que tão indesejáveis consequências têm a nível económico (com vários produtos a terem que ser retirados do mercado no auge da sua comercialização) e de saúde pública (nos EUA são internadas anualmente 2 milhões de pessoas devido a efeitos adversos com medicamentos, sendo esta a quinta causa de morte neste país).

Apesar das perspectivas promissoras associadas à farmacogenómica, importa também aqui realçar algumas condicionantes actuais da sua aplicação: (i) falta de dados custo-efectividade da aplicação desta ciência na clínica; (ii) falta de (in)formação por parte de clínicos, farmacêuticos e demais técnicos de saúde; (iii) falta de conhecimento por parte dos doentes; (iv) falta de *guidelines* e algoritmos de decisão em farmacogenómica e (v) dificuldade na acessibilidade aos testes e rapidez nos resultados em tempo útil.[6]

Como já referimos, muito importantes também são as dificuldades em identificar fenótipos (perfis de resposta farmacológica) e genótipos (biomarcadores) inequívocos, tornando particularmente difícil estabelecer correlações, particularmente para patologias que podem resultar de mutações em múltiplos genes. Por outro lado, o conhecimento de que a diversidade não está unicamente dependente da sequência dos genes vem alertar para a importância do conhecimento da função e dos mecanismos de regulação dos genes e de como tal pode afectar o fenótipo. O atingir da terapêutica individualizada ou personalizada requer uma maior precisão e exactidão nos testes clínicos, o que poderá vir a ser conseguido através da associação à genómica de outras áreas emergentes com ela relacionadas, tais como a proteómica, a transcriptómica e metabolómica (estabelecimento de perfis de metabolitos em larga escala e em diferentes condições fisiopatológicas).

Esta é uma área científica muito promissora, mas que requer o trabalho conjunto de muitos grupos científicos e da indústria, das agências do medicamento, dos investidores, dos agentes de saúde e dos doentes, que decorrerá nas próximas décadas com a Medicina Personalizada como objectivo final.

Estará também nas mãos dos farmacêuticos a possibilidade de fazer bom uso destes conhecimentos na sua actividade profissional: tanto na indústria, promovendo um desenvolvimento de fármacos mais dirigido a grupos de doentes específicos, como na farmácia comunitária, onde podem iniciar por comunicar aos seus utentes a existência destes testes, até à inevitável realização dos mesmos na sua farmácia com respectivo aconselhamento. Neste sentido, há uma necessidade de formação destes profissionais que se exige que seja profunda e alargada, assim como interdisciplinar e de olhos postos no futuro da saúde em Portugal.

Os paradigmas do diagnóstico e tratamento estão a mudar, a genética está cada vez mais presente em qualquer avaliação clínica e as ferramentas genómicas estão mais acessíveis a cada dia que passa, não só na sua disponibilidade como no seu preço. É importante, portanto, que os farmacêuticos vejam nos testes farmacogenómicos um processo que lhes é muito próximo; afinal é mais uma maneira de garantir a Qualidade, Eficácia e Segurança dos medicamentos, e que lhes pode dar mais uma oportunidade de actividade profissional, com grandes benefícios para o doente.

Ana Pedro, Sérgio Simões
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Referências bibliográficas

1. Human Genome Project Completion: 1990-2003 Disponível em: http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/50yr.shtml [acedido em 12 de Maio de 2012].
2. Kalow, W. Pharmacogenetics. Heredity and the Response to Drugs. W. B. Saunders Co., Philadelphia, London; 1962.
3. Ingelman-Sundberg, M. Genetic Polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. The Pharmacogenomics Journal 2005; 5: 6-13.
4. The Pharmacogenomics Knouledge Database (PharmGKB). Disponível em: http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA162372936&objCls=Dataset#tabview=tab2 [acedido em 13 de Junho de 2012].
5. PubMed Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=pharmacogenomics [acedido em 12 de Junho de 2012].
6. Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. Humana Press, New Jersey, 2010.

MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

INTRODUÇÃO

No contexto actual é oportuno revisitar a questão dos medicamentos órfãos. De facto, para estes medicamentos, de forma ainda mais aguda que para os restantes, ressalta a dicotomia que resulta de estarem dependentes de normas europeias mas serem fortemente afectados pelos constrangimentos nacionais.

Neste texto procurar-se-á resumir os processos e incentivos que existem na União Europeia para medicamentos órfãos, e reflectir sobre alguns dados da sua utilização em Portugal.

Para contextualizar o tema, sugere-se um possível conceito de doença órfã, enquanto doença que não foi "adoptada" pela indústria farmacêutica porque não gera incentivos financeiros para que o sector privado desenvolva medicamentos que a tratem ou previnam. Pode ser uma doença rara (o critério para esta classificação na União Europeia é exposto em seguida), ou uma doença comum que seja ignorada porque a sua prevalência é maior nos países em desenvolvimento (como a malária, etc.).[1]

MECANISMOS EUROPEUS

Desde há vários anos que existe um mecanismo europeu para os medicamentos órfãos. Para contextualizar a questão, importa sumarizar o funcionamento do mesmo.

O regulamento 141/2000, do Parlamento Europeu e do Conselho[2] define o que é considerado, na União Europeia, um medicamento órfão, e quais os mecanismos implementados para incentivar o seu desenvolvimento.

A definição europeia de medicamento órfão pode ser resumida da seguinte forma: medicamentos para diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças que ponham em risco a vida ou que sejam muito graves, e que sejam raras, ou seja, que não afectem mais que 5 em cada 100 000 cidadãos da União Europeia.

É pressuposto que, sem incentivos, as companhias farmacêuticas não teriam interesse em desenvolver estes medicamentos, uma vez que os custos inerentes não seriam compensados pelas vendas expectáveis. Adiante veremos que este pressuposto carecerá de análise adicional.

Da definição resultam dois aspectos cruciais: gravidade da doença (risco de vida ou outro) e número de cidadãos europeus afectados. Sobre o segundo critério, de notar que a população da União Europeia em 2010 era da ordem dos 500 milhões de habitantes,[3] pelo que o número de doentes abrangidos pelo critério populacional é da ordem dos 250 000.

No que diz respeito aos mecanismos pelos quais a União Europeia procura estimular o desenvolvimento dos mesmos, estes traduzem-se em 4 vectores:

- Exclusividade de mercado: durante 10 anos não podem ser vendidos medicamentos que sejam competidores directos. O impacto deste benefício é importante, na medida em que não diz respeito a medicamentos essencialmente similares (genéricos, etc.), mas sim a similares terapêuticos, i.e., medicamentos com desenvolvimento clínico autónomo que visem a mesma indicação terapêutica. Deve no entanto ser notado que este benefício pode ser reduzido se ao fim de 5 anos deixarem de existir os critérios que justificaram a designação de medicamento órfão, por exemplo se for demonstrado que o produto permite lucros suficientes. Também pode cessar se houver dificuldades de abastecer todo o mercado, ou se um produto similar demonstrar que este é mais seguro, mais eficaz ou clinicamente superior.
- Assistência regulamentar: a Agência Europeia do Medicamento disponibiliza aconselhamento científico para o desenvolvimento científico e submissão de pedido de autorização de introdução no mercado. A título de exemplo, a taxa de aconselhamento científico pode ser de 77 900€,[4] e terá uma isenção entre 75 e 100% para medicamentos órfãos.
- Redução de taxas em todos os tipos de pedidos centralizados, incluindo pedido de autorização de introdução no mercado (AIM), inspecções e alterações. A título de exemplo, menciona-se a taxa de pedido de AIM, que é de 259 400€.[4] Uma pequena e média empresa pode obter uma isenção de 100%, uma empresa que não se inclua nesta categoria tem uma isenção de 10%.
- Investigação subsidiada pela União Europeia, através de programas específicos dos Estados membros ou da Comissão Europeia.

O processo para designação e autorização de medicamentos órfãos é o seguinte:

- A designação, ao nível europeu, resulta de uma avaliação efectuada no seio da EMA (European Medicines Agency).
- O requerente notifica a EMA da sua intenção de submeter o pedido. Desta notificação resulta uma reunião de avaliação da oportunidade do pedido. Não existem taxas para este processo.
- Após submissão de um pedido, o mesmo é enviado para o Comité dos Medicamentos Órfãos (Committee on Orphan Medicinal Products, COMP), que tem entre 60 a 90 dias para emitir uma opinião, a qual refere exclusivamente se o medicamento cumpre ou não os critérios para designação como medicamento órfão na União Europeia. Esta decisão é baseada nos dados científicos disponibilizados pelo requerente em qualquer fase do desenvolvimento do produto.
- A opinião do COMP é enviada para a Comissão Europeia, que no prazo de 30 dias decide sobre a designação como órfão e publica essa decisão no seu portal (EU Register). No portal da EMA é publicado um resumo da opinião do COMP.

Analisando o processo acima, é importante ressaltar que este processo é autónomo da autorização de introdução no mercado (AIM). De facto, a avaliação de qualidade, segurança e eficácia decorrem num processo normal, embora com os incentivos decorrentes do estatuto de medicamento órfão, por exemplo aconselhamento científico e isenção de taxas.

Olhando para um relatório publicado,[5] verifica-se que o mesmo contém os seguintes pontos:

- Breve descrição da patologia a que se destina o medicamento órfão.
- Breve descrição dos tratamentos existentes (se aplicável) e do benefício potencial que o medicamento órfão poderá trazer. Se houver um tratamento alternativo, a designação pode ser cancelada se na fase de AIM não for demonstrada vantagem significativa.
- Informação sobre a estimativa de doentes a tratar (que é uma das justificações para a designação).

- Dados sobre o mecanismo de acção do medicamento e estado de desenvolvimento do mesmo.

Do acima exposto resulta que a União Europeia possui mecanismos legais, regulamentares e científicos para designar medicamentos como órfãos. Para estes estão disponíveis vários incentivos. Em termos quantitativos, o resultado do programa é evidenciado pelos dados: desde o início do milénio foram atribuídas mais de 850 designações de medicamentos órfãos.[6] Em termos qualitativos a resposta é mais complexa. Parece evidente que o incentivo para investigar e aprovar novos medicamentos para doenças raras é eficaz; no entanto os custos subsequentes desses mesmos medicamentos podem pôr em causa o acesso das populações aos mesmos.

De facto, 5% do orçamento de medicamentos na Bélgica é utilizado em medicamentos órfãos, e estima-se que 6 a 8% do orçamento de medicamentos em França seja também para medicamentos órfãos.[7] Este dispêndio de recursos resulta de preços elevados que os sistemas de saúde nem sempre conseguem sustentar, o que cria dificuldades de acessos dos doentes, contrariando o objectivo inicial da legislação (que é precisamente o de permitir o acesso).

A legislação europeia não prevê uma autoridade reguladora dos preços, face à criação aparente de monopólios. Existe uma cláusula de redução do período de exclusividade para 6 anos quando o medicamento for considerado excessivamente lucrativo, mas não há conhecimento que tal cláusula tenha sido aplicada, deixando assim uma realidade de monopólios aparentemente pouco regulados, preços aparentemente excessivos e dificuldades crescentes para os doentes.

CONTEXTO NACIONAL – CUSTOS E EXEMPLOS

A situação nacional é o reflexo da legislação europeia, com custos elevados e dificuldades de acesso para alguns produtos novos, que têm tido amplo eco na comunicação social. Analisando os dados publicados pelo INFARMED,[8] verifica-se que os medicamentos órfãos apresentaram em Janeiro de 2012 um valor de aproximadamente 7,5 milhões de euros (cerca de 83,3 milhões de euros em 2011), o que corresponde a 8,8% da despesa total com medicamentos (acima dos valores citados para países como a Bélgica e a França), com uma taxa de crescimento homóloga de 12,5%; 53% destes medicamentos órfãos inserem-se na terapêutica da doença oncológica.

Embora a sua designação como órfão tenha sido retirada recentemente, pela sua posição cimeira no ordenamento da despesa, e também pelas suas características terapêuticas, o imatinib é um exemplo relevante da situação dos medicamentos órfãos em Portugal e na Europa.

Este medicamento era responsável por cerca de 29,7% da despesa (Março de 2012) com medicamentos órfãos em Portugal, e foi o quarto medicamento que mais despesa gerou no meio hospitalar no primeiro trimestre de 2012, à frente de múltiplos medicamentos "não órfãos".

À data da sua aprovação, em Novembro de 2001, constituiu uma revolução no tratamento da leucemia mielóide crónica, doença rara conforme os critérios europeus. Esta patologia tinha uma evolução frequentemente fatal em poucos anos. Hoje ainda estão em tratamento doentes que iniciaram terapêutica logo após a aprovação. Mais de 11 anos após a sua primeira aprovação, o imatinib demonstrou eficácia num conjunto de outras doenças órfãs.

A causa da despesa gerada com este medicamento pode ser encontrada na sua própria eficácia. O prolongamento da vida dos doentes, de que este medicamento é um exemplo de sucesso, leva a um crescimento constante e sustentado da despesa, à medida que novos doentes entram em tratamento e os antigos continuam. Ou seja, a prevalência da doença hoje poderá ser diferente da utilizada inicialmente para a designação como medicamento órfão.

Curiosamente, a retirada da designação como órfão em Abril de 2012 não parece ter resultado de uma iniciativa dos reguladores, face à importância económica do medicamento. Já em 2007, data em que a situação poderia ter sido revista pelas autoridades, este medicamento representava o sétimo na despesa hospitalar em Portugal (e o primeiro dos medicamentos órfãos, com 47,2% da despesa),[9] e certamente a situação nos outros Estados membros não seria diferente. O que sucedeu foi que, apenas com o fim do período de exclusividade para a leucemia mielóide crónica em Novembro de 2011,[5] decidiu o titular da autorização de introdução no mercado tomar a iniciativa de pedir a retirada da designação de medicamento órfão.[10]

Trata-se apenas de um exemplo, citado pela sua eficácia terapêutica e por ser o mais relevante em termos de despesa com medicamentos órfãos em Portugal, mas outros existem e existirão: os actuais conceitos terapêuticos, na oncologia como noutras doenças, orientam-se para as chamadas "terapêuticas-alvo". De facto, a descoberta da base genética de algumas doenças leva ao desenvolvimento de medicamentos que se dirigem a subgrupos restritos de doentes, aumentando a possibilidade de cumprir os critérios actuais para medicamentos órfãos. A sua eficácia pode condicionar tratamentos de longo prazo onde antes havia uma curta esperança de vida, e logo uma despesa crescente. Também por isso é inaceitável a iniquidade no acesso que as dificuldades económicas e os preços elevados podem gerar.

CONCLUSÃO

O regulamento que enquadra os medicamentos órfãos na União Europeia data de 2000. Na década que decorreu desde então os conceitos terapêuticos mudaram, com implicações aparentes nas consequências do processo de designação de medicamentos órfãos.

Importa ter a capacidade de regular preços, para assegurar que o retorno justo da investigação não se constitua em barreira ao acesso. Há que acrescentar dinamismo ao processo e rever de forma sistemática, a nível europeu e nacional, as atribuições de incentivos e os custos, face ao sucesso terapêutico e comercial que pode pôr em causa os pressupostos iniciais. Acima de tudo, há que melhorar o mecanismo. Um processo destinado a facilitar o acesso dos cidadãos portadores de doenças raras a medicamentos eficazes não pode ser um fardo insuportável para a sociedade, que condicione a equidade desse acesso.

António Melo Gouveia
IPO - Lisboa

Referências bibliográficas

1. "Definition of Orphan disease". [acedido a 22.07.2012]. Disponível em: http://www.medterms.com/.
2. Regulamento 141/2000 de 16 de Dezembro de 1999.
3. Demography Report 2010 European Commission, Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion, Unit D.4 Eurostat, the Statistical Office of the European Union, Unit F.1.
4. Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency, EMA/283580/2011, Executive Director, 15 December 2011.
5. Public summary of positive opinion for orphan designation of imatinib mesilate for treatment of chronic myeloid leukaemia, London, 28 February 2007 Doc.Ref.: EMEA/COMP/10370/2003 Rev.2 e Rev.3.
6. Register of designated Orphan Medicinal Products. [acedido a 30.07.2012]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm.
7. Roos JC, Hyry HI, Cox TM. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. BMJ. 2010; 341:c647.
8. Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar, Relatório Mensal Março 2012. [acedido a 22.07.2012]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/monitorizacao_do_mercado/observatorio/analise_mensal_mercado/analise_mercado_medicamentos_chnm/2012.
9. Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar, Relatório Jan.-Dez. 2006/07. [acedido a 22.07.2012]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/ANALISE_MERCADO_MEDICAMENTOS_CHNM/2007/Rel_CHNM.
10. Public summary of opinion on orphan designation imatinib mesilate for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia, EMA/COMP/244140/2005 Rev.2.

INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA DETERMINAÇÃO DE INTERAÇÕES PLANTA-MEDICAMENTO

1. SITUAÇÃO ATUAL

De entre os profissionais de saúde o farmacêutico é o único que mantém um conhecimento sobre plantas medicinais, quer numa vertente de aplicação terapêutica, quer na pesquisa de novos medicamentos, quer na produção industrial de uma e de outra destas vertentes.

Porém, a utilização de produtos à base de plantas, ou apenas extratos resultantes de uma medicina tradicional caseira (como as infusões), tem sido descurada no que diz respeito à vigilância destes produtos e muito mais no que concerne às interações dos mesmos com medicamentos, deixando muitas vezes crer que são desprovidos de efeitos adversos. Infelizmente não é essa a realidade e, de facto, o aumento do número de relatos de casos em que ocorreram interações entre plantas e medicamentos tem acompanhado o recente crescimento do consumo de produtos naturais.

Apesar de o número de acidentes reportados ter vindo a crescer, a população em geral e mesmo alguns profissionais de saúde têm tido alguma resistência em assumir as plantas medicinais como fontes de estruturas químicas com bioatividade no nosso organismo e que, por isso mesmo, podem mudar funções neste e até alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica de medicamentos que cada indivíduo possa estar a tomar conjuntamente.

Este cenário representa um grave problema de saúde pública, e levou à necessidade da intervenção farmacêutica, neste âmbito, com o intuito de detetar interações planta-medicamento, estudar o potencial que dada planta apresente para interagir com medicamento(s) e avaliar ações benéficas ou nocivas sobre o organismo. Nasceu assim o Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM), sediado na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e que conta com uma equipa interdisciplinar para cumprir os propósitos da sua existência.

Com o intuito de cumprir os objetivos a que se propõe, o OIPM compromete-se a fazer vigilância sobre o uso de Plantas Medicinais e Interações Planta-Medicamento. Isto permitirá a notificação por parte dos profissionais de saúde de Reações Adversas a Plantas (RAP) e Reações Adversas subsequentes a Interações Planta-Medicamento (RAIPM). Assim, poderão ser registadas todas as ocorrências de RAP e RAIPM, que serão posteriormente tratadas cientificamente e a informação daí resultante poderá vir a ser usada na prática clínica.

O OIPM compromete-se ainda a sensibilizar as populações para que se desmistifique a inocuidade associada aos produtos naturais, através de campanhas publicitárias que serão transmitidas pelos *media* durante os próximos meses.

Acreditamos que é necessário educar para o consumo as nossas populações e criar nelas um sentido crítico. Para isso, é absolutamente fundamental que o consumidor conheça os vários tipos de produtos disponíveis no mercado, o que contêm, para que servem, e o risco que pode correr quando os consome. Isto para que não se deixe iludir ao ser aliciado a comprar o que muitas vezes lhe pode causar danos graves em termos de saúde.

2. MARCO LEGAL

Existem no mercado vários tipos de produtos que podem conter plantas medicinais. Temos os "Medicamentos à base de plantas", os "Medicamentos tradicionais à base de plantas", os "Suplementos alimentares", os produtos correntes (à venda em supermercados, em forma de extratos, concentrados, chás, etc.) e os produtos de outras medicinas (como a Homeopática, a Tradicional Chinesa, Ayurvédica, entre outras).

Os "Medicamentos à base de plantas" (MBP) são medicamentos cujo pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) tem que ser acompanhado por um dossier com informações e documentos sobre os resultados dos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, bem como farmacológicos e toxicológicos, e sobre os ensaios clínicos dos medicamentos que comprovem a sua qualidade, segurança e eficácia (Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001). Ou seja, têm que mostrar as mesmas provas que os outros medicamentos. A exigência é de facto muito elevada e não são muitos os exemplos de "Medicamentos à base de Plantas" no mercado português.

Os "Medicamentos tradicionais à base de plantas" (MTBP) figuram legalmente, e pela primeira vez, na Diretiva 2004/24/CE de 31 de março de 2004. Esta nova "categoria" de medicamento engloba as plantas medicinais que demonstrem, através de literatura científica publicada, que o ou os seus constituintes ativos têm um uso clínico bem estabelecido, eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável. Além do referido, para se considerarem tradicionais estas plantas têm que ter no mínimo 30 anos de utilização terapêutica em humanos, dos quais no mínimo 15 no território da Comunidade Europeia. Aqueles que preencherem estes requisitos serão beneficiados com um registo simplificado especial que lhes permite a não apresentação de resultados de ensaios pré-clínicos e clínicos. O recurso a esta categoria de medicamento permite também assegurar a qualidade do produto final que chega ao utente (uma vez que os critérios de qualidade são os mesmos exigidos aos outros medicamentos) e também que estes produtos tenham um folheto informativo para o utente onde apenas estejam constantes informações comprovadas e não sejam feitas alegações terapêuticas sem que exista um fundamento para as mesmas.

Tanto os MBP como os MTBP são considerados medicamentos e é da competência do INFARMED a sua farmacovigilância (artigos 166.º a 175.º do Decreto–Lei n.º 176/2006) e supervisão, desde o processo de autorização de introdução no mercado, até e durante a sua comercialização.

Os "Suplementos alimentares" (SA) são conceptualmente produtos que suplementam planos alimentares deficitários em alguma(s) vitamina(s), nutriente(s), sais minerais, etc. Mas na prática não é isso que vemos representado no mercado comercial: temos formulações que não suplementam em nada os planos alimentares a ser vendidas como tal, e para além disso, o leque de substâncias que podem ser incluídas nestas formulações parece não ter limite. Esta mescla

e confusão de conceitos baralha completamente o consumidor que, no final, acaba por não perceber as diferentes categorias de produtos que tem no mercado nem sabe como deve distinguir e encarar cada uma delas. O resultado é o seguinte: temos doentes a tomar suplementos para tratamento de doenças; pessoas saudáveis a tomar suplementos para prevenir doenças que não são possíveis de prevenir; pessoas que deixam de tomar a medicação convencional porque esta apresenta efeitos adversos e os suplementos não; e doentes a tomar suplementos que podem prejudicar a sua saúde diretamente, ou indiretamente, por interações com a medicação convencional.

Não se pretende com esta descrição danificar a imagem dos SA, mas sim, alertar para o facto de que esta categoria de produtos inclui, na prática, uma grande quantidade de compostos que não são suplementos alimentares, mas sim compostos ativos que têm ação sobre o organismo e que modificam as suas funções fisiológicas. Exemplo disso são as plantas medicinais que contêm na sua composição produtos farmacologicamente ativos, muitos deles até letais.

Compostos com este tipo de atividade devem ser encarados como medicamentos, para que se possa estudar o impacto na saúde e, depois de estes estudos estarem feitos, se possa fazer vigilância dos mesmos.

A somar às categorias já abordadas temos ainda os produtos correntes disponíveis em supermercados, através de linhas telefónicas (exibidos nos *media* em programas ou em formato publicitário), e mesmo via internet. Este tipo de produtos tem qualidade muito duvidosa, o seu conteúdo pode variar de embalagem para embalagem, uma vez que nem sempre é feito loteamento e a composição qualitativa e quantitativa nem sempre é explícita e muito menos padronizada. Na prática as alegações "terapêuticas", embora proibidas, que estes produtos fazem são as mais "milagrosas". Geralmente servem para melhorar várias patologias ao mesmo tempo, prometendo às vezes a cura, e tudo isto sem efeitos adversos. É essencial que se esclareça que os compostos que retiramos da natureza são tão "químicos" quanto os que isolamos ou sintetizamos em laboratório. De frisar também que o caráter tóxico das substâncias não é menor ou maior por elas serem naturais ou não; os maiores venenos existem na natureza, quer sejam provenientes de animais (como o veneno de escorpião, cobras, abelhas, sapos, etc.), de plantas (como a cicuta, loendro, dedaleiras, acónito, meimendro, figueira do inferno, etc.), ou de vírus e bactérias (como a toxina do *Clostridium botulinum*). Este mito de que "o que é natural não faz mal" tem que ser desvanecido, porque está muito longe de ser verdade e representa uma verdadeira ameaça à saúde pública.

Muitos dos produtos correntes são comercializados à margem da lei, embora exista legislação específica que os controla se eles estiverem devidamente enquadrados. Nestas circunstâncias, e usando para isso as mais arrojadas estratégias de *marketing*, muitos produtos têm estado indevidamente disponíveis para consumo, mesmo estando a interferir na saúde das populações.

Em suma, parece ser lucrativo vender produtos naturais como produtos correntes ou suplementos alimentares porque, apesar do pouco controlo de qualidade e das poucas provas de segurança e eficácia, as populações desconhecem estas diferenças e continuam a comprar aquilo que lhes "parece" mais eficaz, baseado em golpes de *marketing*, e não em evidência científica.

O futuro adivinha-se diferente desta realidade, uma vez que a mentalidade dos consumidores está a mudar e cada vez mais sabem "ler" rótulos e exigir qualidade dos produtos que consomem. Assim sendo, as empresas serão cada vez mais penalizadas se não adoptarem as regras estabelecidas e validarem os seus produtos à luz da legislação vigente.

A capacitação do cidadão para uma escolha consciente de produtos que lhe ofereçam qualidade, eficácia e segurança é sem dúvida a mais-valia que irá ajudar a regular o consumo e comércio destes produtos.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO

Nas últimas duas décadas, ao perigo do consumo destes "Produtos Naturais" soma-se o perigo do consumo concomitante destes produtos com medicamentos. Vários acidentes têm sido publicados e vários alertas têm sido emitidos no sentido de informar os profissionais de saúde sobre os riscos do uso conjunto de produtos naturais e medicamentos.[1,2]

O facto de raramente ser registado o consumo de produtos naturais nos ficheiros clínicos dos doentes,[3] de esta informação ser menosprezada por parte de alguns profissionais de saúde, e pelos próprios doentes, tem levado a uma não correlação entre alguns eventos clínicos inesperados e o consumo dos referidos produtos. Admite-se, por isso, que uma maior atenção relativamente ao historial dos doentes no que concerne a produtos naturais possa levar a um maior registo e consequentemente a uma real noção do problema e da sua dimensão.

Como já foi referido, o facto de estarmos em presença de estruturas químicas com atividade no nosso organismo, só por si, já suscita preocupação, mas para além disso podem ocorrer interações entre estas estruturas de origem natural e as estruturas provenientes dos medicamentos. As interações podem ser de índole farmacocinética ou farmacodinâmica, e alterar completamente o efeito que se esperaria do(s) medicamento(s). As consequências que daí advêm podem atingir importâncias variadas: desde a ineficácia de um analgésico no alívio de uma dor de cabeça, até à morte por toxicidade de um fármaco, ou por ausência do mesmo em doses terapêuticas.

O crescimento do número de publicações que dão conta de interações planta-medicamento tem sido notório nos últimos anos, não necessariamente porque estas ocorram mais que anteriormente, mas talvez devido a um maior conhecimento e sensibilidade por parte dos profissionais de saúde de alguns países (EUA, Inglaterra, Austrália, entre outros)[4] para detetar o uso destes produtos e de interações daí resultantes, que depois partilham com a comunidade científica.

Também o facto de se aceder facilmente a publicações científicas tem conduzido a que de uma forma pouco ética se estejam a comercializar produtos que foram alvo de investigação no âmbito de determinadas patologias, mas para os quais os resultados foram inconclusivos, ou revelaram mesmo toxicidade elevada e, por isso, os estudos sobre eles foram interrompidos. Ao grande público a informação chega quase sempre manipulada por parte de quem promove as vendas desses mesmos produtos e, por isso, na maioria das vezes isenta de rigor. Um consumo baseado em informação não fidedigna não pode culminar numa decisão sensata e os acidentes acabam por acontecer.

Os casos mais flagrantes e também mais graves estão relacionados com os doentes oncológicos e uma panóplia de "Produtos naturais" que lhes é vendida a preços exorbitantes e que, para além de não lhes tratar o processo tumoral, compromete muitas vezes os tratamentos preconizados para o efeito e em algumas situações ameaça a vida do doente. A fragilidade e o desespero que caracteriza o estado de espírito destes doentes torna-os vulneráveis a uma promessa de cura milagrosa sem efeitos adversos. Os produtos naturais geralmente sugeridos são compostos por substâncias

ativas que visam três objetivos: desintoxicar, tratar o processo tumoral e acalmar os doentes.
Assim, vamos encontrar nestes produtos naturais "desintoxicantes" que incluem indutores (aceleradores) das isoenzimas hepáticas que mais não fazem do que aumentar a metabolização dos medicamentos. Tendo em conta que muitos destes doentes fazem quimioterapia e que as doses administradas são muito rigorosas para que se atinjam níveis plasmáticos dentro das estreitíssimas janelas terapêuticas, o uso simultâneo de indutores da metabolização hepática diminui a quantidade de fármaco disponível para exercer o seu propósito terapêutico, comprometendo o tratamento e a recuperação do doente.[5,6]
Por outro lado, as plantas que são vendidas, neste mercado paralelo, e que visam a cura do cancro, contêm substâncias químicas tão ou mais tóxicas do que as que são usadas em quimioterapia. Os medicamentos desenvolvidos para o tratamento do cancro são na sua maioria à base de plantas.[7] São, por isso, substâncias químicas similares que, ao serem consumidas em simultâneo, podem causar graves danos na saúde do doente. Uma das plantas mais usadas é o Aloés. O "xarope" com ele preparado inclui bebidas destiladas, o que por si só já não é recomendado, mas o mais grave é que esta planta contém vários tipos de substâncias químicas que atuam em diferentes ângulos. Por um lado temos compostos polifenólicos, nomeadamente flavonóides, que atuam como inibidores da agregação plaquetária, aumentando o tempo de coagulação e que podem conduzir a graves hemorragias se, por exemplo, forem usados em perioperatório e na anestesia se administrarem fármacos com igual impacto na coagulação (como é o exemplo do sevoflurano).[8] Além desta bioatividade, os extratos de aloés têm também um efeito inibidor da metabolização hepática via CYPs, podendo levar a um aumento da quantidade de medicamento biodisponível, e assim até gerar toxicidade.[9] Para além do referido, alerta-se para o facto de poderem existir compostos antracénicos no xarope de aloés. Estas substâncias químicas têm um elevado efeito laxante e podem causar cólicas intensas e perda de eletrólitos, além da alteração da flora intestinal. Como se não bastasse, o uso destes compostos é contra-indicado em caso de doenças intestinais inflamatórias e o seu uso continuado é desaconselhado por poder conduzir à destruição dos plexos nervosos intramurais do cólon, produzindo um intestino grosso atónito sem haustras, semelhante ao da colite ulcerosa crónica.[10]
Outro grupo de plantas consumido por estes doentes são as que de alguma forma podem exercer efeito calmante. Plantas como a erva de São João – conhecida também por hipericão (não confundir com o hipericão do Gerês) – entre outras, exercem a sua ação no sistema nervoso atuando como antidepressivos ou como calmantes. A somar a essa ação central, vem também por vezes uma modulação da metabolização intestinal e hepática que, no caso do referido hipericão, tem comprovada relevância clínica. Compete com vários medicamentos que também usam a glicoproteína-P e as isoenzimas do CYP 3A4, o que gera uma redução nos níveis plasmáticos de alguns antineoplásicos, como o irinotecano, em que a dose biodisponível pode ser cerca de 42% inferior à prevista.[6,11,12] Escusado será acrescentar o quão comprometido fica o sucesso da quimioterapia nesta situação.
Não menos graves são os preparados para emagrecer. As pessoas que os consomem não sabem, na maioria das vezes, o preço que poderão ter que pagar ao comprometerem a sua saúde pelo milagre de um emagrecimento rápido. Com o excesso de peso e a obesidade vem associado quase sempre um quadro patológico que pode incluir diabetes, hipertensão, hipercolesterolémia e até ansiedade e/ou depressão. Quando estes doentes polimedicados consomem ao mesmo tempo produtos com mucilagens, fibras, estimulantes, diuréticos e/ou "desintoxicantes" vão estar sujeitos a variadas alterações na farmacocinética da sua medicação. Assim, no caso das mucilagens há uma grande probabilidade de que estas adsorvam em si medicamentos tomados ao mesmo tempo, e por isso, a quantidade destes que chega à corrente sanguínea é forçosamente inferior à necessária para o efeito terapêutico. Um dos exemplos mais graves envolve a digoxina (tónico cardíaco): se houver adsorção deste medicamento nas mucilagens, o seu efeito terapêutico diminui e, perante esta situação, o médico aumentará a dose de fármaco para atingir o efeito terapêutico pretendido. O problema surge se, inadvertidamente, o doente deixar de consumir essas mucilagens e/ou fibras: a dose que antes tinha sido ajustada para ser eficaz passa a ser muito elevada e atinge níveis tóxicos.[13]
Muitas vezes as pessoas que consomem produtos para emagrecer apresentam também quadros de ansiedade e/ou depressão, e sem se aperceberem, ingerem estimulantes na formulação de produtos que compram para a perda de peso. Num indivíduo com este perfil o uso de estimulantes é sempre contraproducente e formulações contendo cafeína, como é o caso do chá verde (e todas as outras variedades até ao chá preto), do guaraná e do cacau, às quais podem associar bebidas isotónicas, bebidas energéticas e ainda alguns cafés, comprometem seriamente não só a estabilidade do sistema nervoso, mas também podem ter um efeito nocivo sobre o coração, colocando-o em esforço suplementar. Como se não bastasse a quantidade de cafeína a que estão expostas, o uso regular de pílula contraceptiva (que contenha estrogénios) modula as isoenzimas CYP450 1A2 (envolvidos na metabolização da cafeína) inibindo-as, e fazendo com que a cafeína permaneça mais tempo disponível no organismo, podendo atingir níveis que representem um elevado risco para a saúde.[14] A própria quantidade de catequinas existente no chá verde e o seu uso crónico vem referenciada como hepatotóxica,[15] pelo que deve ser sempre consumido com moderação.
Os diuréticos que se associam a tratamentos deste tipo levam à depleção de muitos minerais, nomeadamente o potássio, o que pode causar só *per si* graves danos na saúde. Muitas vezes reflete-se num cansaço inexplicado. No entanto, o uso simultâneo destes produtos naturais com medicamentos pode também favorecer a excreção dos mesmos conduzindo assim, mais uma vez, a uma diminuição da quantidade de fármaco biodisponível.
Para finalizar, existe um grupo de produtos naturais que não é apenas usado por uma faixa da população em particular, mas sim, pela população em geral – os antioxidantes. A venda destes produtos tem crescido muito nos últimos anos, apesar de não existirem provas científicas que corroborem a sua atividade *in vivo*. Mas para além da ausência de fundamento científico que sustente a sua ingestão, toda a informação referente a efeitos adversos, contra-indicações e toxicidade é negligenciada ou omitida. Assim, à população em geral, são apresentados produtos absolutamente milagrosos que previnem todas as doenças degenerativas associadas ao envelhecimento e *stress*, o próprio envelhecimento e também combatem os radicais livres existentes nos processos tumorais e doenças inflamatórias (crónicas ou não). Temos por isso hoje em dia um consumo generalizado de noni, mangostão, bagas de goji, frutos vermelhos e silvestres, entre outros.
Relativamente ao chá preparado com as bagas de goji, já foram reportados dois casos de interação medicamentosa com a varfarina. Dessa interação resultou um aumento do

referido medicamento (sobredose) e daí um elevadíssimo risco de hemorragia.[16,17]

Já no caso do noni, estão descritos sete casos de hepatotoxicidade aguda, sendo que num desses casos foi necessário o recurso a transplante hepático.[18-21]

O mangostão, por sua vez, tem na sua constituição substâncias com capacidade inibidora sobre as CYP 2C8, 2C9 e 2C19. Isto quer dizer que os medicamentos metabolizados por estas enzimas são biotransformados mais lentamente. Dentro desse grupo de medicamentos, quatro são considerados medicamentos de estreita margem terapêutica: varfarina, ácido valpróico, fenitoína e paclitaxel.[22] Uma sobredose com estes fármacos é muito grave e ameaça a vida do doente.

Dentro dos frutos vermelhos, foram reportados vários casos de interação entre os mirtilos vermelhos (sumo) e a varfarina; da interação resultou uma sobredose do medicamento que culminou em hemorragias.[23,24]

Estes são apenas alguns exemplos de casos que têm vindo a ser descritos na literatura e que espelham (apenas) uma pequena parte da real dimensão do problema. Os acidentes que têm sucedido deveriam ser encarados como um ensinamento, de modo a permitir a prevenção da ocorrência de outros no futuro.

Neste âmbito, as competências dos farmacêuticos permitem-lhes também detetar casos de interações, mau uso, efeitos secundários, etc. O farmacêutico deve por isso ser ativo e exercer o seu papel junto das populações, educando-as e advertindo-as para os riscos inerentes ao consumo (concomitante, ou não) de plantas e medicamentos.

Estamos em crer que num futuro próximo uma população mais informada possa ser a melhor forma para fazer cumprir e melhorar a legislação vigente, acautelando assim os danos que tudo isto pode inadvertidamente causar na saúde das populações.

Maria da Graça Campos[1ψ,2ψ,3], Maria Luísa Costa[1,2,3], Amílcar Falcão[1,2,4]

1.Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM) (ψ. Coordenadora)
2.Centro de Farmacovigilância de Interações Planta-Medicamento (CFIPM) (ψ. Coordenadora)
3.Drug Discovery Group - Centro de Estudos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia – Universidade de Coimbra
4.Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC) Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, Coimbra, Portugal

(mgcampos@ff.uc.pt; oipm@ff.uc.pt)

Referências bibliográficas

1. Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. Fundamental & Clinical Pharmacology 2004; 19: 1-16.
2. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. Lancet 2000; 355:134-138.
3. Cockayne NL, Duguid M, Shenfield GM. Health professionals rarely record history of complementary and alternative medicines. Br J Clin Pharmacol 2004; 59: 254-258.
4. Wong A, Townley SA. Herbal medicines and anaesthesia. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2011; 11: 14-17.
5. Majerman I, Beijnen JH, Schellens, JHM. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanism of induction. The Oncologist 2006; 11: 742-752.
6. Yang A-K, He S-M, Liu L, Liu J-P, Qian Wei M, Zhou S-F. Herbal Interactions with Anticancer Drugs: Mechanistic and Clinical Considertions. Current Medicinal Chemistry 2010; 17: 1635-1678.
7. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. J. Nat. Prod. 2007; 70: 461-477.
8. Lee A, Chui PT, Aun CS, Gin T, Lau AS. Possible interaction Between Sevoflurane and Aloé vera. Ann Pharmacother 2004; 38: 1651-4.
9. Djuv A, Nilsen OG. Aloe Vera Juice: IC50 and Dual Mechanistic Inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. Phytother. Res. 2011 Aug 15.
10. Cunha AP. Farmacognosia e Fitoquímica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2005; 325-327.
11. Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's Wort on Irinotecan Metabolism. J. Natl. Cancer Inst. 2002; 94: 1247–1249.
12. Bansal T, Jaggi M, Khar R, Talegaonkar S. Emerging Significance of Flavonoids as P-Glycoprotein Inhibitors in Cancer Chemotherapy. J Pharm Pharmaceut Sci 2009; 12: 46-78.
13. Ramos F, Santos L, Castilho MC, Silveira MIN. Manual de Interacções Alimentos - Medicamentos 2ª Edição, Lisboa, Hollyfar, Marcas e Comunicação Lda, 2010.
14. Abernethy DR, Todd EL. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. Eur J Clin Pharmacol 1985; 28: 425–428.
15. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro P, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, Mastrangelo S. Hepatoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 331-341.
16. Lam AY, Elmer GW, Mohutsky MA. Possible interaction between warfarin and Lycium barbarum L. Ann Pharmacother 2001; 35: 1199-201.
17. Leung H, Hung A, Hui ACF, Chan TYK. Warfarin overdose due to the possible effects of Lycium barbarum L. Food Chem Toxicol 2008; 46: 1860-1862.
18. Millonig G, Stadlmann S, Vogel W. Herbal hepatotoxicity: acute hepatitis caused by a Noni preparation (Morinda citrifolia). Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 445-447.
19. Staudlbauer V, Fickert P, Lackner C, Schmerlaib J, Krisper P, Trauner M, Stauber RE. Hepatotoxicity of Noni juice: report of two cases. World J Gastroenterol 2005; 11: 4758-4760.
20. Yüce B, Gülberg V, Diebold J, Gerbes AL. Hepatitis induced by Noni juice from Morinda citrifolia: a rare cause of hepatotoxicity or the tip of the iceberg? Digestion 2006; 73: 167-170.
21. Yu EL, Silvagnanam M, Ellis L, Huang JS. Acute hepatotoxicity after ingestion of Morinda citrifolia (Noni berry) juice in a 14-year-old boy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 222-224.
22. Foti RS, Pearson JT, Rock DA, Wahlstrom JL, Wienkers LC. In Vitro Inhibition of Multiple Cytochrome P450 Isoforms by Xanthone Derivatives from Mangosteen Extract. Drug Metab Dispos 2009; 37: 1848–1855.
23. Rindone JP, Murphy, TW. Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. Am J Ther 2006; 13: 283-4.
24. Paeng CH, Sprangue M, Jackevicius CA. Interaction Between Warfarin and Cranberry Juice. Clin Ther 2007; 29: 1730-1735.

BOLETIM DO CIM - Publicação bimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos **Director:** Carlos Maurício Barbosa **Conselho Editorial**: Aurora Simón (editora); Clementina Varelas; Francisco Batel Marques; J. A. Aranda da Silva; Lígia Póvoa; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Paula Iglésias; Rogério Gaspar; Rui Pinto; Sérgio Simões; Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respectivos autores.