

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Programa de Pós-Graduação em Farmácia  
Área de Toxicologia e Análises Toxicológicas

Avaliação dos aspectos toxicológicos dos fitoterápicos: um  
estudo comparativo

Monica Silva dos Reis Turolla

Dissertação para obtenção do grau de  
MESTRE

Orientadora:  
Profa. Dra. Elizabeth de Souza Nascimento

São Paulo  
2004

**Dedico:**

Aos meus pais, José Carlos e Alice, que tanto me incentivaram nos estudos, pelo amor único, pelo exemplo de vida.

Ao Fred, amor da minha  
vida, meu companheiro  
maravilhoso.

À Profa. Elizabeth, pela  
excelente orientação e por  
confiar na realização  
deste trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

- Ao Fred, que tanto me ajudou e incentivou em todos os momentos; que tornou este sonho realidade;
- À Profa. Elizabeth, pela confiança e amizade;
- Aos meus pais e ao meu irmão José Mauricio, por me apoiarem tanto;
- À Sra. Mazarello e Sr. Archibaldo, que tanto torceram por mim;
- Aos colegas da Altana Pharma, que forneceram informações muito importantes para este trabalho;
- Aos meus colegas de trabalho: Cyntia, Priscila e Francisco, pela colaboração e compreensão na fase final deste trabalho;
- A Deus, pela oportunidade deste aprendizado.

## RESUMO

Esta Dissertação apresenta informações gerais sobre os medicamentos fitoterápicos e os aspectos toxicológicos de uma amostra de dez plantas medicinais comercializadas como medicamentos fitoterápicos no Brasil, pesquisados junto aos principais bancos de dados e fontes públicas de informação. A análise dos medicamentos fitoterápicos cobre as dimensões histórica, econômica e farmacêutica. No tocante aos aspectos toxicológicos, foram avaliados os dados de toxicidade pré-clínica de dez plantas selecionadas, e realizado um levantamento das informações publicadas para *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*, relacionadas ao termo toxicidade, segundo três importantes bancos de dados. Adicionalmente, este trabalho aborda as propostas para realização de ensaios de toxicidade pré-clínica para os fitoterápicos segundo a OMS e legislação brasileira, e as normas para avaliação de substâncias químicas segundo a OECD.

## PALAVRAS-CHAVE

Plantas medicinais; medicamentos fitoterápicos; aspectos toxicológicos; *Passiflora incarnata*; *Ginkgo biloba*; *Aesculus hippocastanum*; *Plantago ovata*; *Panax ginseng*; *Piper methysticum*; *Valeriana officinalis*; *Hypericum perforatum*; *Cimicifuga racemosa*; *Rhamnus purshiana*.

## ABSTRACT

This thesis presents general information on herbal medicines and on the toxicological aspects of a sample of ten medicinal plants traded as herbal medicines in Brazil. The survey was carried out in the main databases and public sources of information. The analysis on the herbal medicines encompasses the historical, economic and pharmaceutical dimensions. In what concerns toxicological aspects, data on pre-clinical toxicity were evaluated for *Hypericum perforatum* and *Piper methysticum*, these keywords being related to toxicity in three important databases. In addition, this study discusses the proposals for pre-clinical toxicity trials on herbal medicines according to WHO and the Brazilian legislation, and the standards for evaluation of chemical substances according to OECD.

## KEYWORDS

Medicinal plants; herbal medicines, toxicological aspects; *Passiflora incarnata*; *Ginkgo biloba*; *Aesculus hippocastanum*; *Plantago ovata*; *Panax ginseng*; *Piper methysticum*; *Valeriana officinalis*; *Hypericum perforatum*; *Cimicifuga racemosa*; *Rhamnus purshiana*.

## Sumário

1 – INTRODUÇÃO.....	1
2 – GENERALIDADES .....	5
2.1- <i>A evolução histórica e o uso dos medicamentos fitoterápicos</i> .....	5
2.2 – <i>A Evolução da Indústria Farmacêutica e os Medicamentos Fitoterápicos no Brasil</i> .....	8
2.2.1 – <i>Da Pequena Empresa Nacional à Desnacionalização</i> .....	8
2.2.2 – <i>Evolução das Empresas Nacionais e a Geração de Tecnologia Farmacêutica no Brasil</i> .....	10
2.2.3 – <i>A Estrutura Atual da Indústria Farmacêutica Brasileira</i> .....	13
2.3 – <i>Definições e Características dos Medicamentos Fitoterápicos</i> .....	16
2.3.1- <i>Fatores que influenciam na qualidade do medicamento fitoterápico</i> .....	18
2.3.2- <i>Padronização e identificação dos constituintes de um extrato ou preparação fitoterápica</i> .....	21
2.4 – <i>A pesquisa de novos medicamentos fitoterápicos</i> .....	23
2.4.1- <i>O desenvolvimento de um novo medicamento fitoterápico</i> .....	24
2.5 - <i>Aspectos regulatórios dos medicamentos fitoterápicos</i> .....	26
2.5.1 – <i>O desenvolvimento da legislação europeia para os produtos medicinais em perspectiva histórica</i> .....	27
2.5.2 – <i>A regulamentação dos medicamentos fitoterápicos na Alemanha e a formação da Comissão E</i> .....	29
2.5.3 – <i>A revisão dos medicamentos fitoterápicos pelos países da União Europeia</i> .....	31
2.5.4 – <i>A normatização dos medicamentos fitoterápicos nos Estados Unidos</i> .....	34
2.5.5 - <i>Histórico da legislação dos medicamentos fitoterápicos no Brasil até os dias atuais</i> .....	35
2.6 – <i>Normas para a realização de avaliações toxicológicas de medicamentos fitoterápicos</i> .....	40
2.7- <i>Considerações sobre o uso dos medicamentos fitoterápicos</i> .....	47
3- OBJETIVO.....	51
4 - MATERIAL E MÉTODOS .....	52
4.1- <i>Material</i> .....	52



4.2- <i>Método</i> .....	52
5. RESULTADOS.....	55
6- DISCUSSÃO .....	105
7- CONCLUSÕES .....	115
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117
9- GLOSSÁRIO .....	128

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 – EVOLUÇÃO DO MERCADO FARMACÊUTICO BRASILEIRO, 1999-2002 .....	15
FIGURA 2 – EVOLUÇÃO DA QUANTIDADE VENDIDA DE FITOTERÁPICOS SELECIONADOS. BRASIL, MILHÕES DE UNIDADES POR ANO, 1999-2002 .....	57
FIGURA 3 – EVOLUÇÃO DO FATURAMENTO DE FITOTERÁPICOS SELECIONADOS.....	58
FIGURA 4 – PRINCIPAIS NOMES COMERCIAIS, FABRICANTES E SUA PARTICIPAÇÃO NO MERCADO BRASILEIRO (PERCENTUAL DE PARTICIPAÇÃO DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA NO FATURAMENTO DO MERCADO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS À BASE DE <i>PASSIFLORA INCARNATA</i> EM 2002) .....	60
FIGURA 5– PRINCIPAIS NOMES COMERCIAIS, FABRICANTES E SUA PARTICIPAÇÃO NO MERCADO BRASILEIRO (PERCENTUAL DE PARTICIPAÇÃO DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA NO FATURAMENTO DO MERCADO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS À BASE DE <i>GINKGO BILOBA</i> EM 2002). .....	61
FIGURA 6– PRINCIPAIS NOMES COMERCIAIS, FABRICANTES E SUA PARTICIPAÇÃO NO MERCADO BRASILEIRO (PERCENTUAL DE PARTICIPAÇÃO DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA NO FATURAMENTO DO MERCADO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS À BASE DE <i>AESCLUS HIPPOCASTANUM</i> EM 2002). .....	62
FIGURA 7 – PRINCIPAIS NOMES COMERCIAIS, FABRICANTES E SUA PARTICIPAÇÃO NO MERCADO BRASILEIRO (PERCENTUAL DE PARTICIPAÇÃO DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA NO FATURAMENTO DO MERCADO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS À BASE DE <i>PLANTAGO OVATA</i> EM 2002). .....	63
FIGURA 8– PRINCIPAIS NOMES COMERCIAIS, FABRICANTES E SUA PARTICIPAÇÃO NO MERCADO BRASILEIRO (PERCENTUAL DE PARTICIPAÇÃO DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA NO FATURAMENTO DO MERCADO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS À BASE DE <i>PANAX GINSENG</i> EM 2002). .....	64
FIGURA 9– PRINCIPAIS NOMES COMERCIAIS, FABRICANTES E SUA PARTICIPAÇÃO NO MERCADO BRASILEIRO (PERCENTUAL DE PARTICIPAÇÃO DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA NO FATURAMENTO DO MERCADO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS À BASE DE <i>PIPER METHYSTICUM</i> EM 2002). ....	65
FIGURA 10– PRINCIPAIS NOMES COMERCIAIS, FABRICANTES E SUA PARTICIPAÇÃO NO MERCADO BRASILEIRO (PERCENTUAL DE PARTICIPAÇÃO DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA NO FATURAMENTO DO MERCADO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS À BASE DE <i>VALERIANA OFFICINALIS</i> EM 2002). .....	66
FIGURA 11– PRINCIPAIS NOMES COMERCIAIS, FABRICANTES E SUA PARTICIPAÇÃO NO MERCADO BRASILEIRO (PERCENTUAL DE PARTICIPAÇÃO	

DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA NO FATURAMENTO DO MERCADO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS À BASE DE <i>HYPERICUM PERFORATUM</i> EM 2002). .....	67
FIGURA 12– PRINCIPAIS NOMES COMERCIAIS, FABRICANTES E SUA PARTICIPAÇÃO NO MERCADO BRASILEIRO (PERCENTUAL DE PARTICIPAÇÃO DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA NO FATURAMENTO DO MERCADO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS À BASE DE <i>RHAMNUS PURSHIANA</i> EM 2002). ...	68
FIGURA 13– PRINCIPAIS NOMES COMERCIAIS, FABRICANTES E SUA PARTICIPAÇÃO NO MERCADO BRASILEIRO (PERCENTUAL DE PARTICIPAÇÃO DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA NO FATURAMENTO DO MERCADO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS À BASE DE <i>CIMICIFUGA RACEMOSA</i> EM 2002). .....	69
FIGURA 14: NÚMERO DE ARTIGOS QUE APRESENTARAM INFORMAÇÕES SOBRE AS PLANTAS MEDICINAIS SELECIONADAS, PESQUISADAS NO MEDLINE/PUBMED, UTILIZANDO NOME EM INGLÊS EM COMPARAÇÃO AO TERMO “ <i>TOXICITY</i> ” ENTRE OS ANOS DE 1966 A 2003. ....	91
FIGURA 15: NÚMERO DE ARTIGOS QUE APRESENTARAM INFORMAÇÕES SOBRE AS PLANTAS MEDICINAIS SELECIONADAS, PESQUISADAS NO MEDLINE/PUBMED, UTILIZANDO NOME EM LATIM EM COMPARAÇÃO AO TERMO “ <i>TOXICITY</i> ” ENTRE OS ANOS DE 1966 A 2003. ....	92

## ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 – EMPRESAS FABRICANTES DE MEDICAMENTOS PARA CONSUMO HUMANO NO BRASIL (2001).....	15
TABELA 2 – RESUMO DAS NORMAS PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE AGUDA PARA SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS SEGUNDO A OECD. ....	43
TABELA 3 – RESUMO DAS NORMAS PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE ORAL DE DOSES REPETIDAS PARA SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS SEGUNDO A OECD. ....	44
TABELA 4 – RESUMO DAS NORMAS PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE AGUDA SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) E A RE N. 90 DE 16/3/04 PARA FITOTERÁPICOS E AS NORMAS DA OECD PARA SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS..	45
TABELA 5 - RESUMO DAS NORMAS PARA REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE TOXICIDADE DE DOSES REPETIDAS SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) E A RE N. 90, DE 16/3/04 E AS NORMAS DA OECD PARA SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS ..	46
TABELA 6 - BASES DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS SOBRE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS.....	53
TABELA 7 - FATURAMENTO E QUANTIDADE COMERCIALIZADA DOS MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS SELECIONADOS NO BRASIL, 1999-2002.....	56
TABELA 8: COMPOSIÇÃO DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA À BASE DE <i>PASSIFLORA INCARNATA</i> . ....	60
TABELA 9: COMPOSIÇÃO DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA À BASE DE <i>GINKGO BILOBA</i> . ....	61
TABELA 10: FÓRMULA DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA À BASE DE <i>AESCLUS HIPPOCASTANUM</i> . ....	62
TABELA 11: FÓRMULA DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA À BASE DE <i>PLANTAGO OVATA</i> . ....	63
TABELA 12: FÓRMULA DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA À BASE DE <i>PANAX GINSENG</i> . ....	64
TABELA 13: FÓRMULA DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA À BASE DE <i>PIPER METHYSTICUM</i> . ....	65
TABELA 14: FÓRMULA DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA À BASE DE <i>VALERIANA OFFICINALIS</i> . ....	66
TABELA 15: FÓRMULA DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA À BASE DE <i>HYPERICUM PERFORATUM</i> . ....	67
TABELA 16: FÓRMULA DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA À BASE DE <i>RHAMNUS PURSHIANA</i> . ....	68

TABELA 17: FÓRMULA DE CADA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA À BASE DE <i>CIMICIFUGA RACEMOSA</i> .....	69
TABELA 18 – INFORMAÇÕES SOBRE <i>PASSIFLORA INCARNATA L.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	70
TABELA 19 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS SOBRE <i>PASSIFLORA INCARNATA L.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	71
TABELA 20 - INFORMAÇÕES SOBRE <i>GINKGO BILOBA L.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	72
TABELA 21 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS SOBRE <i>GINKGO BILOBA L.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	73
TABELA 22 - INFORMAÇÕES SOBRE <i>AESCLUSUS HIPOCASTANUM L.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	74
TABELA 23 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS SOBRE <i>AESCLUSUS HIPPOCASTANUM L.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	75
TABELA 24 - INFORMAÇÕES SOBRE <i>PLANTAGO OVATA FORSK.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	76
TABELA 25 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS SOBRE <i>PLANTAGO OVATA FORSK.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	77
TABELA 26 - INFORMAÇÕES SOBRE <i>PANAX GINSENG C.A.MEYER</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	78
TABELA 27 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS SOBRE <i>PANAX GINSENG C.A.MEYER</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	79
TABELA 28 - INFORMAÇÕES SOBRE <i>PIPER METHYSTICUM G. FORST.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	80
TABELA 29 - INFORMAÇÕES SOBRE TOXICOLÓGICAS SOBRE <i>PIPER METHYSTICUM G. FORST.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	81
TABELA 30 - INFORMAÇÕES SOBRE <i>VALERIANA OFFICINALIS L.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	82
TABELA 31 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS SOBRE <i>VALERIANA OFFICINALIS L.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	83
TABELA 32 - INFORMAÇÕES SOBRE <i>HYPERICUM PERFORATUM L.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	84
TABELA 33 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS SOBRE <i>HYPERICUM PERFORATUM L.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	85
TABELA 34 - INFORMAÇÕES SOBRE <i>CIMICIFUGA RACEMOSA (L.) NUTT.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	86
TABELA 35 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS SOBRE <i>CIMICIFUGA RACEMOSA (L.) NUTT.</i> EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS .....	87

TABELA 36 - INFORMAÇÕES SOBRE <i>RHAMNUS PURSHIANA</i> D.C. EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS.....	88
TABELA 37 - INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS SOBRE <i>RHAMNUS PURSHIANA</i> D.C. EM BASES DE INFORMAÇÕES SELECIONADAS. ....	89
TABELA 38 - NÚMERO DE ARTIGOS QUE APRESENTARAM INFORMAÇÕES SOBRE AS DEZ PLANTAS MEDICINAIS SELECIONADAS, PESQUISADAS NA BASE DE DADOS MEDLINE/PUBMED ENTRE OS ANOS DE 1966 E 2003.....	90
TABELA 39: RESUMO DOS ARTIGOS DE <i>HYPERICUM PERFORATUM</i> PESQUISADOS NO MEDLINE/PUBMED (ENTRE OS ANOS DE 1966 E 2003), TOXLINE E WEB OF SCIENCE, UTILIZANDO COMO PALAVRAS-CHAVES: “ <i>HYPERICUM PERFORATUM AND TOXICITY</i> ”.....	93
TABELA 40: RESUMO DOS ARTIGOS DE <i>PIPER METHYSTICUM</i> PESQUISADOS NO MEDLINE/PUBMED, TOXLINE E WEB OF SCIENCE, UTILIZANDO COMO PALAVRAS-CHAVES: “ <i>PIPER METHYSTICUM AND TOXICITY</i> ”. ....	100

## 1 – Introdução

Há milhares de anos, o homem vem utilizando os recursos da flora no tratamento de diversas patologias. Há relatos, por exemplo, do uso de plantas com finalidades terapêuticas por volta de 3.000 a.C (KO, 1999; TYLER, 1996). Foi através da observação e da experimentação pelos povos primitivos que as propriedades terapêuticas de determinadas plantas foram sendo descobertas e propagadas de geração em geração, fazendo parte da cultura popular.

A partir de meados do século XIX, com o início da química orgânica e do desenvolvimento de técnicas de isolamento de substâncias ativas presentes nas plantas, os extratos vegetais, até então utilizados, foram substituídos por fármacos sintéticos fabricados por grandes conglomerados farmacêuticos, que passaram a realizar grandes investimentos em Pesquisa & Desenvolvimento.

Mesmo com o desenvolvimento de grandes laboratórios farmacêuticos e dos fármacos sintéticos, as plantas medicinais permaneceram como uma forma alternativa de tratamento em várias partes do mundo. Entretanto, nas últimas décadas, observou-se uma revalorização do emprego de preparações fitoterápicas. Assim, alguns grupos farmacêuticos passaram a desenvolver esforços voltados para o aprimoramento de medicamentos fitoterápicos e sua produção em escala industrial. O novo avanço dos medicamentos fitoterápicos, longe de ser uma volta ao passado, caracteriza-se pela busca de uma produção em escala industrial, diferentemente das formas artesanais que caracterizaram os estágios iniciais de sua utilização.

O “renascimento” dos fitoterápicos cria oportunidades para a indústria farmacêutica brasileira. Desde a expansão dos fármacos sintéticos a partir de grandes laboratórios que os produzem em escala mundial, o Brasil esteve à margem do processo de desenvolvimento de novos fármacos. Nas últimas décadas, a indústria farmacêutica instalada no país tornou-se bem

desenvolvida na produção de especialidades farmacêuticas, mas é quase ausente o desenvolvimento e produção de novos fármacos, já que o elevado volume de capital envolvido nesta área está concentrado em grandes companhias com base mundial de produção, o que impõe barreiras de difícil transposição à entrada de novas empresas. Para o desenvolvimento de fitofármacos, entretanto, a situação pode ser diferente. O país dispõe da maior biodiversidade do planeta, além de capacidade científica que poderá permitir o seu avanço em direção a esse segmento promissor da indústria farmacêutica mundial. Esse aspecto econômico justifica a intensificação dos esforços de pesquisa de fitofármacos no Brasil.

Atualmente, um grande número de empresas farmacêuticas, incluindo alguns dos maiores grupos farmacêuticos mundiais, está investindo neste segmento. Por esta razão, as plantas medicinais possuem hoje um papel muito importante na pesquisa farmacológica, não apenas pela utilização direta de seus constituintes como agentes terapêuticos, mas como precursores na síntese de novas drogas e de compostos farmacologicamente ativos.

Assim, enquanto os países da Europa estão intensificando esforços para unificar a legislação referente aos medicamentos fitoterápicos, amplamente comercializados nestes países (em especial na Alemanha e França), nos Estados Unidos as preparações à base de plantas são classificadas como suplementos nutricionais, não sendo necessário submeter dados de segurança e eficácia ao *Food and Drug Administration* (FDA) para a comercialização destes produtos.

No Brasil, a legislação para medicamentos fitoterápicos vem sofrendo modificações nos últimos anos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vem elaborando normas para a regulamentação destes medicamentos, desde a Portaria n. 6 de 1995, que estabeleceu prazos para que as indústrias farmacêuticas apresentassem dados de eficácia e segurança dos



medicamentos fitoterápicos, passando pela RDC n. 17 de 2000, e a Resolução RDC n. 48 de 16 de março de 2004, atualmente em vigor, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.

Esta preocupação das autoridades regulatórias com a normatização dos medicamentos fitoterápicos propicia a avaliação de aspectos importantes, como a eficácia e segurança do uso destes medicamentos. O uso tradicional de diversas plantas medicinais baseado em conhecimentos populares, aliado à crença de que, por ser natural não causa reações adversas, fez com que poucas plantas medicinais fossem avaliadas através de estudos pré-clínicos e clínicos, a fim de comprovar sua eficácia e segurança.

Além disto, sabe-se que muitas plantas medicinais apresentam substâncias que podem desencadear reações adversas, seja por seus próprios componentes, seja pela presença de contaminantes ou adulterantes presentes nas preparações fitoterápicas, exigindo um rigoroso controle de qualidade desde o cultivo, coleta da planta, extração de seus constituintes, até a elaboração do medicamento final.

A primeira parte deste trabalho apresenta uma revisão dos aspectos históricos, econômicos e farmacêuticos dos medicamentos fitoterápicos. Na segunda parte, foram selecionadas dez plantas medicinais comercializadas na forma de medicamentos fitoterápicos no Brasil, em função do elevado volume e número de unidades vendidas entre os anos de 1999 a 2002. Para estas dez plantas foi realizado um levantamento das informações toxicológicas obtidas a partir de ensaios de toxicidade pré-clínicos, descritos nas principais fontes de informação. Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science quanto aos artigos publicados sobre *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum* relacionados ao termo “toxicidade”.

Finalmente, este trabalho discute os ensaios toxicológicos pré-clínicos para substâncias químicas propostos pela *Organization for Economic Co-Operation and Development* (OECD) em comparação com a *World Health Organization* (WHO) e a legislação brasileira, a Resolução RDC n. 48, de 16 de março de 2004 que trata da normatização dos medicamentos fitoterápicos e a Resolução-RE n. 90 de 16 de março de 2004 que determinou a publicação do “Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos”.

## 2 – Generaliades

### 2.1- A evolução histórica e o uso dos medicamentos fitoterápicos

A prescrição de produtos naturais com finalidades terapêuticas remonta há pelo menos cinco mil anos. O uso de plantas medicinais como medicamentos foi documentado na China por volta de 3000 a.C na obra *Pen Ts'ao* do chinês Shen Nung onde foram listadas 366 plantas (KO, 1999; TYLER, 1996). No ano 78 d.C, o botânico grego Pedanios Dioscorides descreveu cerca de 600 plantas medicinais, além de produtos minerais e animais no tratado *De Materia Medica*. Este tratado permaneceu como fonte de referência por mais de catorze séculos (ROBBERS, SPEEDIE e TYLER, 1996; TYLER, 1996).

No século XVI, o médico suíço Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, conhecido como Paracelsus (1493 – 1541), formulou a “Teoria das Assinaturas”, baseada no provérbio latim *similia similibus curantur*, “semelhante cura semelhante”. Com esta teoria acreditava-se que a forma, a cor, o sabor e o odor das plantas estavam relacionados com as suas propriedades terapêuticas, podendo dar indícios de seu uso clínico. Algumas destas plantas passaram a fazer parte das farmacopéias alopáticas e homeopáticas a partir do século XIX, quando se começou a investigar suas bases terapêuticas (ELVIN-LEWIS, 2001).

Foi a partir da Revolução Industrial (século XIX) e do desenvolvimento da química orgânica, que o uso de substâncias sintetizadas quimicamente ganhou preferência nas escolhas terapêuticas. Esta mudança decorre da possibilidade de obtenção de substâncias puras e de modificações químicas que permitiam sintetizar compostos mais potentes e seguros, como por exemplo, através de modificações das moléculas obtidas de compostos naturais.

O isolamento da morfina da *Papaver somniferum* em 1803 pelo farmacêutico Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, marcou o início do processo de extração de princípios ativos de plantas. A partir de então, outras substâncias foram isoladas, como por exemplo, a quinina e a quinidina obtidas da *Cinchona* spp em 1819, a atropina da *Atropa belladonna* em 1831, que passaram a ser utilizadas em substituição aos extratos vegetais (SCHULZ, HÄNSEL, TYLER, 2001; TYLER 1996).

Além disso, a produção de fármacos via síntese química, o crescimento do poder econômico das indústrias farmacêuticas e a ausência de comprovações científicas de eficácia das substâncias de origem vegetal aliada às dificuldades de controle químico, físico-químico, farmacológico e toxicológico dos extratos vegetais até então utilizados, impulsionaram a substituição destes por fármacos sintéticos (RATES, 2001).

Assim, após a década de 1960, observou-se um desinteresse da indústria farmacêutica e dos institutos de pesquisa pela busca de novas substâncias de origem vegetal, por se acreditar que já haviam sido isoladas as principais substâncias ativas das drogas vegetais conhecidas, bem como já haviam sido realizadas todas as possíveis modificações químicas de interesse destas substâncias (SCHENCKEL, GOSMAN, PETROVICK, 2000).

Entretanto, a partir dos anos oitenta do século XX, os avanços técnicos e o desenvolvimento de novos métodos de isolamento de substâncias ativas a partir de fontes naturais, permitiram maior rapidez na identificação de substâncias em amostras complexas como os extratos vegetais, ressurgindo o interesse pela pesquisa destas substâncias como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos.

Outros fatores também contribuíram ativamente para o fortalecimento do uso de fitofármacos frente aos fármacos sintéticos (CALIXTO, 2000):

- as reações adversas ocasionadas por fármacos sintéticos, gerando a busca por terapias alternativas (Medicina Tradicional) e o uso de produtos naturais;
- o conhecimento popular sobre uso de plantas medicinais, estimulando a automedicação;
- o alto custo dos medicamentos à base de fármacos sintéticos.

Atualmente, os fitoterápicos são amplamente utilizados em diversos países. Na África, por exemplo, 80% da população depende do uso destes medicamentos, os quais representam uma alternativa frente ao alto custo dos fármacos sintéticos. O mercado mundial de medicamentos fitoterápicos é de US\$ 43 bilhões por ano. Somente nos Estados Unidos da América, este mercado representa US\$ 5 bilhões por ano, sendo o setor de mais rápido crescimento no mercado farmacêutico norte-americano (ASCHWANDEN, 2001). Estima-se que cerca de 60% dos fármacos com atividades anti-tumorais e antimicrobianas, já comercializados ou em fase de pesquisa clínica, sejam de origem natural (SHU, 1998).

Em resumo, as plantas medicinais desempenham um papel muito importante na medicina moderna. Primeiramente porque podem fornecer fármacos extremamente importantes, os quais dificilmente seriam obtidos via síntese química, como por exemplo, os alcalóides obtidos da *Papaver somniferum* e os glicosídeos cardiotônicos da *Digitalis* spp. Em segundo lugar, as fontes naturais fornecem compostos que podem ser levemente modificados, tornando-os mais eficazes ou menos tóxicos. Em terceiro lugar, os produtos naturais podem ser utilizados como protótipos para obtenção de fármacos com atividades terapêuticas semelhantes a dos compostos originais (ROBBERS, SPEEDIE, TYLER, 1996).

## **2.2 – A Evolução da Indústria Farmacêutica e os Medicamentos Fitoterápicos no Brasil**

No Brasil, o uso de plantas medicinais pela população indígena já havia sido descrito pelos descobridores portugueses em 1500, e em meados do século XVI. O conhecimento popular do uso de plantas medicinais no tratamento de diversas patologias perpetuou-se por várias gerações e ainda hoje é bastante difundido, representando uma alternativa de tratamento à população carente. (PETROVICK, MARQUES, DE PAULA, 1999).

### **2.2.1 – Da Pequena Empresa Nacional à Desnacionalização**

Em seus estágios iniciais, a evolução da indústria farmacêutica no Brasil foi semelhante à de outros países. BERTERO (1972) faz uma apresentação detalhada desta história.

A origem da indústria farmacêutica nacional remonta “às áreas de fundo de farmácias ou de lojas onde laboravam os práticos de farmácia”. Um trecho da história da industrialização brasileira de Heitor Ferreira Lima<sup>1</sup> apresenta um estágio inicial desse setor no Brasil: em meados do século XIX, “... havia no Rio de Janeiro um grande número de lojas dirigidas por práticos (boticas), onde não só se aviavam receitas dos médicos, mas também se faziam os próprios remédios, utilizando recursos de nossa flora diversificada”.

Em todo o mundo, nas primeiras décadas do século XX, quase todos os medicamentos eram produzidos em âmbito local, em boticas e farmácias. A tecnologia empregada na produção de medicamentos era baseada nas informações tradicionais e, portanto, era semelhante em países como o Brasil e os Estados Unidos, já que não havia grandes esforços de pesquisa voltados

---

<sup>1</sup> Conforme citado em BERTERO (1972): Heitor Ferreira Lima. História Político-Econômica e Industrial do Brasil. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1971, pág. 208.

para a produção em massa. A partir de então, as principais empresas farmacêuticas brasileiras cresceram como empresas familiares originadas das antigas boticas. Essas empresas nacionais tiveram seu auge na década de 1940 e permaneceram independentes e rentáveis até a Segunda Guerra Mundial.

A passagem dos países desenvolvidos para a produção em escala industrial de medicamentos de fármacos sintéticos se deu por volta das décadas de 1930 e 1940. Após a Segunda Guerra Mundial iniciou-se a expansão das principais indústrias farmacêuticas internacionais. Estas contavam com grandes volumes de capital, necessário para o desenvolvimento da tecnologia para a produção industrial de sintéticos em larga escala, e começaram a suplantam as pequenas e médias indústrias locais de países como o Brasil. O período após a Segunda Guerra Mundial corresponde ao momento de penetração das principais companhias internacionais no mercado brasileiro. A partir daí os fármacos fabricados de forma predominante por multinacionais dominaram o mercado brasileiro.

Esse processo de desnacionalização da indústria farmacêutica brasileira poderia ter sido evitado se as empresas nacionais tivessem investido na pesquisa farmacêutica, em associação com instituições de ensino e pesquisa. Na época, estas instituições já formavam um conjunto razoável de cientistas, concentrados no eixo Rio de Janeiro - São Paulo, que mantinham contato com instituições norte-americanas e européias. A falta desse investimento em pesquisa teria criado as condições para que firmas estrangeiras gradualmente passassem a dominar o mercado nacional de medicamentos, tanto através da constituição de filiais no país, quanto pela aquisição de empresas nacionais já instaladas.

O ingresso das primeiras companhias farmacêuticas internacionais no Brasil e em vários outros países se deu a partir do desenvolvimento e do início da produção em escala industrial dos antibióticos, em particular da penicilina, e posteriormente da estreptomicina e do cloranfenicol. Neste momento, a única forma viável de permanência da indústria brasileira no mercado foi através de associação com empresas estrangeiras. Em 1949, o Instituto Medicamenta Fontoura associou-se ao seu fornecedor de penicilina a Wyeth International (EUA)<sup>1</sup> e no mesmo ano, a Bristol-Myers passou a distribuir seus produtos no Brasil através da associação com a Laborterápica<sup>2</sup>. Nesse período, o surgimento de empresas nacionais importantes foi bastante limitado.

### **2.2.2 – Evolução das Empresas Nacionais e a Geração de Tecnologia Farmacêutica no Brasil**

Entre o final dos anos setenta e a primeira metade dos anos oitenta, embora a indústria farmacêutica internacional já tivesse consolidado a sua posição de liderança no mercado farmacêutico brasileiro, a indústria de capital nacional voltou a ganhar certo impulso.

Já em 1978, registra-se que três empresas multinacionais foram vendidas a empresas brasileiras, entre elas, a Bracco-Novoterápica (empresa de origem italiana) transferida ao Aché Laboratórios, a Quimiofarma transferida a Darrow Laboratórios e a Panquímica ao Laboratório Gross (TORRES, 1982).

Entre os casos de sucesso de laboratórios farmacêuticos de capital nacional, está o Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A, hoje um dos maiores em operação no país.

---

<sup>1</sup> Informações disponíveis na página da empresa em [www.wyeth.com.br](http://www.wyeth.com.br) . Acesso em 28 dez 2003.

<sup>2</sup> Informações disponíveis na página da empresa em [www.bristol.com.br](http://www.bristol.com.br) . Acesso em 28 dez 2003.



O Aché Laboratórios Farmacêuticos nasceu na década de 30 em Ribeirão Preto-SP e em 1966 foi adquirida pela Prodoctor Produtos Farmacêuticos, mantendo o nome Aché. Em 1988 o Aché adquiriu a Bracco-Novoterápica, e em 2002, adquiriu a Asta Médica, de origem alemã. O laboratório consolidou-se com a obtenção de licenças de produtos provenientes de pesquisas dos grandes laboratórios farmacêuticos internacionais. Recentemente, o Aché abriu sua Divisão de Fitomedicamentos, e de acordo com o seu Relatório de Atividades 2001<sup>1</sup>, o objetivo é o desenvolvimento de fitoterápicos a partir de princípios ativos nacionais em parceria com centros de pesquisa. Segundo o relatório, cinco novos medicamentos fitoterápicos estão em desenvolvimento.

Cabe notar que a questão fundamental não é a propriedade do capital, se nacional ou estrangeiro, mas sim o avanço do país nos processos de Pesquisa & Desenvolvimento, que são essenciais à moderna indústria farmacêutica tanto nos segmentos de sintéticos quanto de fitoterápicos. Nesse sentido, são poucos os laboratórios nacionais que, nas últimas décadas, se desenvolveram com base em avanços no campo da apropriação do conhecimento científico e sua aplicação industrial, entre os quais vale destacar os exemplos das empresas Biobrás e Quiral Química.

A Biobrás S.A, empresa fundada em 1971 que iniciou suas operações industriais em 1976, é um caso de laboratório nacional que cresceu a partir do desenvolvimento de tecnologia própria (OLIVEIRA, 2001). A história da empresa esteve ligada à história do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), onde foram desenvolvidas pesquisas na área de enzimas que deram impulso à extração desse produto em escala industrial pela empresa. Posteriormente, a empresa evoluiu na área de insulinas, inicialmente a partir de uma *joint venture* com a norte-americana

---

<sup>1</sup> Informações disponíveis na página da empresa em [www.ache.com.br](http://www.ache.com.br). Acesso em 28 nov. 2003.

Eli Lilly e mais tarde de forma autônoma. Na década de 1980, a empresa chegou a deter uma participação de 95% no mercado nacional de insulinas, onde a associação com a pesquisa universitária em vários centros nacionais e estrangeiros revelou-se de fundamental importância. A empresa desenvolveu seu próprio processo de produção de insulinas pela técnica do DNA recombinante e, em 2000, depositou patente dessa tecnologia nos Estados Unidos. Em 2001, a Biobrás foi vendida para o grupo dinamarquês Novo Nordisk, mas o grupo controlador original da Biobrás continua mantendo operações na área de biotecnologia<sup>1</sup>.

A Quiral Química do Brasil<sup>2</sup> é o primeiro laboratório nacional criado em um programa de “incubação” de empresas de base tecnológica, mantido pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), relacionado ao projeto de pesquisa de dois professores da instituição. A empresa iniciou suas atividades pelo desenvolvimento da síntese em escala comercial do agente antineoplásico cisplatina, em 1993. A Quiral é hoje um laboratório de pequeno porte, mas pioneiro no desenvolvimento, produção e comercialização de fármacos com tecnologia desenvolvida em associação com instituição universitária.

Recentemente, a introdução dos medicamentos genéricos possibilitou o nascimento ou o fortalecimento de grupos nacionais voltados para a produção de medicamentos. Entre os laboratórios de expansão mais recente na área de genéricos, destacam-se Medley, Eurofarma, EMS e Biosintética. Entretanto, apesar da importância dos genéricos para a indústria farmacêutica brasileira e para a ampliação do acesso da população aos medicamentos, a intensidade de Pesquisa & Desenvolvimento requerida no segmento dos genéricos é inferior à de outros segmentos da indústria farmacêutica.

---

<sup>1</sup> Informações disponíveis na página de empresa em [www.novonordisk.com.br](http://www.novonordisk.com.br). Acesso em 28 nov. 2003.

<sup>2</sup> Informações disponíveis na página da empresa em [www.quiral.com.br](http://www.quiral.com.br). Acesso em 28 nov. 2003.

Conforme ressalta NISHIJIMA (2003), o medicamento genérico é um bem que em geral é tecnologicamente defasado, devido ao fato de só entrar no mercado após a expiração da patente, décadas após o esforço de Pesquisa & Desenvolvimento que o originou. No momento de sua entrada no mercado, é provável que já tenham ocorrido inovações em sua classe terapêutica.

Na medida em que as atividades de Pesquisa & Desenvolvimento são concentradas nos países de origem dos principais laboratórios mundiais, o segmento de fitoterápicos é promissor para o desenvolvimento de tecnologia brasileira. As vantagens do país nesse segmento incluem a biodiversidade natural e o fato de que a produção de fitoterápicos está geralmente associada a processos de produção mais simples e de menor custo em relação aos produtos sintéticos.

Entre os laboratórios nacionais que comercializam fitoterápicos, pode-se mencionar o Herbarium<sup>1</sup>, empresa de capital nacional nascida em 1985 e dedicada à produção de produtos fitoterápicos, além de uma linha de alimentos e cosméticos. É importante notar, entretanto, que o segmento de fitoterápicos não é exclusivo da indústria farmacêutica nacional e atrai empresas multinacionais que operam em escala global. Entre as empresas de origem estrangeiras que comercializam fitoterápicos atuantes no Brasil, está a empresa alemã Altana Pharma (antiga Byk Química e Farmacêutica).

### **2.2.3 – A Estrutura Atual da Indústria Farmacêutica Brasileira**

A indústria farmacêutica pode ser classificada segundo quatro estágios tecnológicos (FRENKEL, 2002):

1. Pesquisa & Desenvolvimento;
2. Produção de Fármacos;

---

<sup>1</sup> Informações disponíveis na página da empresa em [www.herbarium.com.br](http://www.herbarium.com.br). Acesso em 28 nov. 2003.

3. Produção de especialidades farmacêuticas;
4. Marketing e comercialização das especialidades farmacêuticas.

No Brasil, a indústria farmacêutica está fortemente concentrada nos estágios 3 e 4. O estágio 2 apresenta baixo desenvolvimento enquanto o estágio 1 apresenta-se ainda menos avançado. A concentração nos dois estágios finais está relacionada tanto ao papel exercido pelas grandes empresas multinacionais no Brasil quanto às características das empresas brasileiras. As empresas multinacionais operam nos quatro estágios em escala mundial e em geral centralizam a primeira etapa, e em vários casos a segunda, no seu país-sede. Como o Brasil dispõe de um grande mercado consumidor, observa-se sua forte presença nos estágios finais.

É importante notar que, apesar das atividades de Pesquisa & Desenvolvimento de novos fármacos no Brasil serem restritas, nos últimos anos ganhou importância no país a atividade de Pesquisa Clínica. Neste caso, o Brasil participa de estudos internacionais patrocinados pelas matrizes das principais empresas multinacionais em operação no país.

Por outro lado, as empresas nacionais não dispõem de escala e capacidade financeira para a realização das dispendiosas atividades de Pesquisa & Desenvolvimento, assim como não dominam tecnologia para a produção dos fármacos. As linhas de produção das empresas nacionais se voltam para patentes expiradas ou licenças para produção de medicamentos originalmente desenvolvidos por empresas multinacionais.

A Tabela 1 apresenta um quadro geral do porte das empresas fabricantes de medicamentos para consumo humano no Brasil.

**Tabela 1 – Empresas Fabricantes de Medicamentos para Consumo Humano no Brasil (2001)**

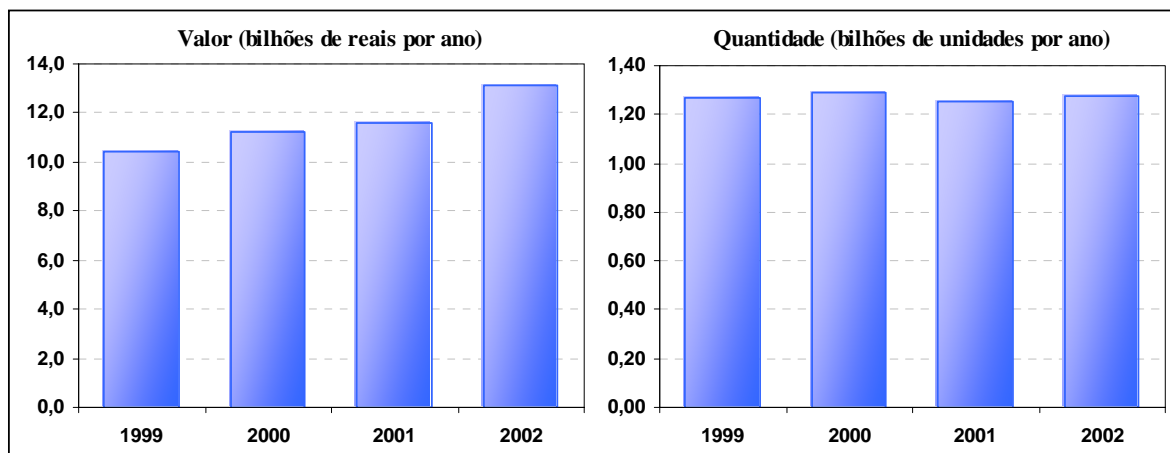
PORTE	Número de Empresas
Grande (mais de 500 empregados)	20
Médio (100 a 499 empregados)	110
Pequeno (20 a 99 empregados)	151
Micro (0 a 19 empregados)	386
<b>TOTAL</b>	<b>667</b>

Fonte: Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio, Secretaria de Desenvolvimento da Produção (dados primários da Relação Anual de Informações Sociais - RAIS 2001, somente para o mercado formal).

Existem atualmente 667 empresas farmacêuticas operando no Brasil, sendo que destas, 369 são voltadas à produção de medicamentos alopáticos e 298 se dedicam à produção de medicamentos fitoterápicos (ABIFITO, 2003).

A evolução do mercado farmacêutico brasileiro total é ilustrada na Figura 1. Mesmo com a oscilação das quantidades vendidas, o faturamento da indústria farmacêutica vem crescendo nos últimos anos.

**Figura 1 – Evolução do Mercado Farmacêutico Brasileiro, 1999-2002**



Fonte: IMS Health, dados obtidos em outubro de 2003.

## 2.3 – Definições e Características dos Medicamentos Fitoterápicos

Segundo a definição da Organização Mundial de Saúde - *World Health Organization* (WHO, 2000), medicamentos fitoterápicos são produtos medicinais que contém como princípio ativo plantas ou partes de plantas em seu estado natural ou em estado processado, na forma de extratos, tinturas, gomas, óleos essenciais entre outros. Podem ser constituídos de misturas complexas de uma ou mais plantas, além de excipientes, solventes, diluentes ou conservantes. A associação destes produtos medicinais com substâncias ativas quimicamente definidas, não é considerada um medicamento fitoterápico.

Entre as principais características dos medicamentos obtidos a partir de fontes naturais está a presença de uma grande variedade de princípios ativos e outras substâncias em uma mesma planta. Os efeitos terapêuticos são provenientes da ação sinérgica destas substâncias ativas, e não das substâncias isoladas. Podemos citar como exemplo o *Hypericum perforatum*, conhecido popularmente como Erva-de-São João, com eficácia comprovada na depressão leve a moderada em numerosos estudos clínicos. Diversos estudos fitoquímicos, bioquímicos e farmacológicos foram realizados com o *Hypericum perforatum*, sendo identificados diversos grupos de substâncias naturais como as naftodiantronas, os flavonóides, entre outros. Os grupos responsáveis pelos efeitos no sistema nervoso central são as naftodiantronas, que inclui a hipericina e a hiperforina, principais responsáveis pelos efeitos antidepressivos (YUNES, PEDROSA, CECHINEL FILHO, 2001).

As substâncias secundárias presentes nas plantas medicinais também têm papel importante sobre os efeitos farmacológicos. Elas podem aumentar a estabilidade da substância ativa, possibilitando um melhor efeito terapêutico, com menor ocorrência de efeitos indesejáveis, como fazem os

polissacarídeos na camomila, os quais aumentam a atividade antiinflamatória da apigenina, luteolina e outras flavonas (LIPP, 1996).

Os medicamentos fitoterápicos são obtidos a partir de matérias-primas intermediárias encontradas na forma de preparações líquidas (extratos fluidos), sólidas (extratos secos) ou preparações semi-sólidas (extratos moles). Estas formas intermediárias podem ser preparadas por maceração, percolação ou destilação (óleos voláteis).

Os extratos são preparações líquidas, sólidas ou semi-sólidas obtidas pela extração de drogas vegetais ou animais, frescas ou secas, por meio de líquido extrator adequado, seguida de sua evaporação total ou parcial e ajuste do concentrado a um padrão previamente estabelecido (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Os extratos fluidos são preparações líquidas com uma relação entre extrato fluido e planta de 1:1 (peso em peso ou volume em peso). Na elaboração de extratos fluidos são utilizados exclusivamente etanol, água ou misturas de etanol e água.

Os extratos secos, por sua vez, são preparações sólidas obtidas a partir da evaporação do solvente utilizado no processo de extração, enquanto os óleos voláteis são obtidos por destilação direta da planta seca, ou menos comumente, por extração com solventes orgânicos. Além dos extratos, também podem ser preparadas tinturas, que são preparações alcoólicas ou hidroalcoólicas resultantes da extração de drogas vegetais ou animais ou da diluição dos respectivos extratos.

Mais de 80% dos medicamentos fitoterápicos são elaborados a partir de extratos fluidos, já que a maioria das plantas apresenta uma porcentagem significativa de polímeros, responsáveis pela formação estrutural da planta, os quais ocorrem em quantidades significativas nas plantas secas (SCHULZ, HÄNSEL, TYLER, 2001).

Outras importantes características dos medicamentos fitoterápicos, que os diferenciam dos medicamentos elaborados a partir de fármacos sintéticos, foram descritas por CALIXTO (2000) e podem ser resumidas como se segue:

- os princípios ativos presentes nas plantas medicinais são freqüentemente desconhecidos;
- dificuldades na padronização, estabilidade e controle de qualidade dos extratos obtidos das plantas medicinais;
- problemas com relação à disponibilidade e a qualidade das matérias-primas na elaboração das preparações fitoterápicas;
- há poucos estudos clínicos duplo-cegos e controlados de comprovação de eficácia e toxicológicos, comparado aos medicamentos de fármacos sintéticos;
- o conhecimento do uso empírico das plantas medicinais na medicina popular tem um papel muito importante;
- a grande variedade de usos terapêuticos e o uso em tratamentos crônicos;
- custo menor comparado aos medicamentos de fármacos sintéticos.

### **2.3.1- Fatores que influenciam na qualidade do medicamento fitoterápico**

Muitas substâncias encontradas nas plantas podem estar presentes em concentrações muito baixas, o que dificulta sua identificação. Além disto, muitos fatores podem interferir na presença destes componentes nas plantas ou nas preparações fitoterápicas. Segundo CALIXTO (2000) e BAUER (1998), entre estes fatores estão:



- idade e parte da planta utilizada;
- condições de plantio, por exemplo, pH do solo;
- o período de plantio e colheita;
- exposição à luz ou altas temperaturas;
- métodos de coleta, secagem, embalagem, armazenamento e transporte da matéria-prima;
- métodos de extração dos princípios ativos e polaridade dos solventes utilizados;
- contaminação por microrganismos, metais-pesados, inseticidas, entre outros.

Todos estes fatores, entretanto, podem ser controlados através da padronização das condições de cultivo, coleta, secagem, armazenagem e extração dos princípios ativos. Através desta padronização é possível obter-se medicamentos fitoterápicos de qualidade, que apresentem os efeitos terapêuticos desejados. O cultivo controlado das plantas medicinais também permite o monitoramento das substâncias presentes na planta durante o seu crescimento, tornando possível determinar o melhor período para a coleta.

Diante dos diversos fatores que podem afetar a qualidade dos medicamentos fitoterápicos, é necessário estabelecer critérios para a avaliação da qualidade das plantas medicinais e das preparações fitoterápicas. Estes critérios estão especificados nas farmacopéias, como por exemplo, a *European Pharmacopea*, a *United States Pharmacopea*, a Farmacopéia Brasileira, entre outras.

Segundo a *EUROPEAN PHARMACOPEA 3<sup>rd</sup> edition, Supplement 2001*, as plantas medicinais devem estar livres de impurezas como solo, poeira, sujeiras ou outros contaminantes, tais como, fungos e insetos. Se for utilizado um tratamento descontaminante, é necessário verificar se os

constituintes da planta não foram afetados e se não há nenhum resíduo prejudicial.

O uso de óxido de etileno é proibido para descontaminação de plantas medicinais uma vez que existe a possibilidade de gerar contaminantes como o próprio óxido de etileno, além do etileno glicol e 2-cloro-etanol cloridrato, que são considerados compostos mutagênicos e suspeita-se que o óxido de etileno seja um composto carcinogênico (SJOBERG, 1990).

As plantas devem ser identificadas através de descrições macroscópicas e microscópicas, além do perfil cromatográfico. Entre os testes necessários para a garantia da qualidade, são recomendados os que evidenciam materiais estranhos, cinzas totais, cinzas insolúveis em ácido clorídrico, perda por dessecação e determinação de água para plantas que contêm altas concentrações de óleo essencial. As plantas medicinais também devem cumprir com as exigências descritas na farmacopéia quanto aos resíduos de pesticidas, que levam em consideração a natureza da planta e a preparação na qual a planta será utilizada. Também devem ser verificados os limites para metais-pesados, conforme descrito na monografia de cada da planta. Com relação à qualidade microbiológica, as preparações constituídas de uma ou mais plantas devem seguir às especificações descritas na farmacopéia para bactérias e fungos. Também devem ser considerados os limites para aflatoxinas e contaminação radioativa (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

A Organização Mundial de Saúde também elaborou normas para a avaliação da qualidade das matérias-primas vegetais com a publicação dos “Métodos de controle de qualidade para matérias-primas de plantas medicinais” (WHO, 1998). Entre alguns dos testes descritos estão: limites para presença de microrganismos e fungos, metais-pesados, resíduos de praguicidas, aflatoxinas, entre outros.

O processo de extração de substâncias presentes nas plantas medicinais também influencia a qualidade do medicamento. As diferentes polaridades dos solventes utilizados causam variações nas concentrações das substâncias no extrato, assim como a instabilidade de alguns constituintes também influencia a qualidade final do medicamento fitoterápico. Pode-se citar como exemplo, a extração dos constituintes das flores da camomila, cujos extratos apresentam concentrações diferentes de flavonóides dependendo do solvente utilizado (etanol, metanol ou isopropanol). O mesmo acontece com as folhas da *Ginko biloba*, cuja polaridade do solvente interfere consideravelmente na composição do extrato (BAUER, 1998). Mesmo quando solventes idênticos são utilizados, a técnica de extração também influi na composição final do extrato, sendo responsável por produtos que apresentam diferentes ações farmacológicas (SCHULZ, HÄNSEL, TYLER, 2001).

Sendo assim, alguns medicamentos fitoterápicos são elaborados a partir de extratos padronizados. Um exemplo é o extrato Egb 761, de *Ginkgo biloba*, desenvolvido pelo laboratório alemão W. Schwabe Co. Outros são os extratos LI160 e LI 160s, elaborados a partir do *Hypericum perforatum* pela empresa alemã Lichtwer Pharma, sendo este último realizado em parceria com o laboratório W. Schwabe Co.

A utilização dos extratos padronizados traz como vantagem a reprodutibilidade dos teores adequados das substâncias ativas, fator importantíssimo na realização de estudos farmacológicos, toxicológicos e clínicos com os medicamentos fitoterápicos.

### **2.3.2- Padronização e identificação dos constituintes de um extrato ou preparação fitoterápica**

A presença de numerosas substâncias em uma mesma planta é um fator que dificulta a elaboração e identificação de um extrato padronizado,

tornando-se um processo muito mais complexo do que para os fármacos sintéticos. Por isto, faz-se necessário desenvolver métodos adequados de caracterização e padronização destas substâncias, através da elaboração de especificações que informem as partes das plantas utilizadas, locais de origem e cultivo, condições de plantio e colheita, métodos de identificação, entre outros (BAUER, 1998).

De maneira geral as preparações fitoterápicas podem ser divididas em duas categorias: extratos ou preparações nas quais os princípios ativos são conhecidos e extratos ou preparações nas quais os princípios ativos não são conhecidos. No primeiro caso, os critérios de qualidade podem ser geralmente definidos e são compilados na forma de monografias em farmacopéias. Poucos extratos pertencem a esta categoria, como por exemplo, kava kava (*Piper methysticum*), castanha da índia (*Aesculus hippocastanum*). (LOEW e KASZKIN, 2002).

No caso de preparações em que os princípios ativos não sejam conhecidos, utilizam-se substâncias chamadas “marcadores”. Marcadores são substâncias ou grupos de substâncias quimicamente definidas e que não necessariamente respondem sozinhos pela eficácia do medicamento fitoterápico, sendo utilizados com fins analíticos principalmente no processo de garantia de qualidade entre os lotes dos medicamentos fabricados. Um ou vários marcadores podem ser utilizados para garantir que a mesma concentração dos componentes em uma preparação fitoterápica esteja presente, de forma reprodutível, nas matérias-primas, nos produtos intermediários da fabricação e nos produtos finais (HABS, 1999; LAZAROWYCH e PEKOS, 1998).

As técnicas utilizadas na identificação das substâncias presentes nos extratos são a Cromatografia em Camada Delgada (CCD), a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e a Cromatografia à Gás (CG),

estabelecendo-se o perfil cromatográfico do componente ativo ou dos marcadores. Entretanto, o processo de identificação destas substâncias apresenta dificuldades devido à variabilidade de substâncias existentes na mesma planta, tornando mais difícil estabelecer e obter padrões de referência comparado aos fármacos sintéticos (LAZAROWYCH e PEKOS, 1998).

No caso dos extratos de *Aesculus hippocastanum*, por exemplo, os quais são padronizados para conter 16-20% de escina, os níveis plasmáticos deste composto puderam ser avaliados através de técnicas de imunoenaios nos estudos de farmacocinética, usando formulações de liberação imediata e prolongada. Entretanto, a escina é um complexo de glicosídeos triterpênicos muito semelhantes, os quais possuem atividade saponificante. A  $\beta$ -escina, presente nesta mistura, consiste de mais de 30 substâncias individuais. A proporção destas substâncias varia de lote em lote e, devido à alta especificidade imunológica dos radioimunoensaios, apenas certos subtipos de  $\beta$ -escina podem ser identificados, os quais podem variar entre as diferentes preparações. (LOEW e KASZKIN, 2002).

## **2.4 – A pesquisa de novos medicamentos fitoterápicos**

A pesquisa de novas plantas para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos é um processo difícil e de alto custo. Dentre as 250.000 a 500.000 espécies de plantas conhecidas, apenas uma pequena porcentagem destas tem sido investigada fitoquimicamente e uma porcentagem ainda menor tem sido apropriadamente estudada quanto a suas propriedades farmacológicas (RATES, 2001). Há pouco interesse da indústria farmacêutica em conduzir estudos randomizados, placebo-controlados, duplo-cegos de eficácia, considerando a dificuldade de retorno de um investimento de aproximadamente US\$ 350 milhões, necessário para lançamento de um novo fármaco (WINSLOW e KROLL, 1998).

Os investimentos em Pesquisa & Desenvolvimento na indústria farmacêutica dependem, em geral, da proteção da inovação através do reconhecimento de patentes. Isto porque o desenvolvimento de novos produtos e processos está sujeito a baixas probabilidades de sucesso e em geral requer um grande número de tentativas frustradas para cada acerto. O alto custo dessas tentativas só pode ser arcado pela indústria quando há proteção temporária de seu mercado através do reconhecimento de uma patente.

O Brasil é o país com a maior diversidade genética vegetal do mundo, com mais de 55.000 espécies catalogadas em um total estimado entre 350.000 e 550.000 (NODARI e GUERRA, 2000). Entretanto, segundo levantamento feito pela ABIFITO (2003), dos 206 medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil em 2003, 89% originam-se de plantas européias.

Em parte, o baixo grau de desenvolvimento tecnológico da indústria farmacêutica brasileira estava relacionado, até recentemente, à falta de proteção de patentes no país. Entre 1945 e 1996 o Brasil não reconhecia patentes de produtos químicos e farmacêuticos. Da mesma forma, entre 1969 e 1996 o país também não reconhecia patentes de processos de produção. A aprovação da atual Lei de Patentes, a Lei 9.279, ocorreu em 1996. Foi permitido um período de apresentação de “pipeline”, ou seja, um período em que puderam ser solicitadas patentes retroativas, durante o qual foram solicitadas várias patentes de medicamentos inclusive de fitoterápicos (LISBOA et al, 2001).

#### **2.4.1- O desenvolvimento de um novo medicamento fitoterápico**

O estudo de um novo medicamento fitoterápico envolve algumas etapas importantes, entre elas a etapa botânica, química, farmacotécnica e etapa de estudos pré-clínicos e clínicos.

A etapa botânica consiste na seleção do material que será utilizado. A verificação botânica e a identificação da espécie da planta utilizada são importantes para garantir a estabilidade e a uniformidade do material utilizado durante todas as etapas da pesquisa. É necessário conhecer a denominação binomial da planta em latim bem como os seus sinônimos, além das partes da planta utilizadas para cada preparação e informações detalhadas sobre as condições de plantio, colheita e armazenamento (WHO, 2000).

Uma das estratégias na busca de novas plantas para os estudos farmacológicos é a observação do uso popular. O conhecimento popular sobre o uso de determinada planta é extremamente importante porque fornece indícios das possíveis indicações terapêuticas desta planta e facilita o processo de escolha do melhor solvente extrator, via de administração, entre outros.

Porém, somente as informações relacionadas ao uso popular não são suficientes para garantir a eficácia e segurança de um novo medicamento fitoterápico. Devem ser realizados ensaios pré-clínicos e clínicos de eficácia e segurança, assim como ocorre com os medicamentos de origem sintética. Entretanto, a realização destes estudos com medicamentos fitoterápicos enfrenta muitas limitações, principalmente no que se refere às condições de padronização da preparação a ser testada e a ausência de legislações específicas que forneçam normas para as realizações destes estudos (CALIXTO, 2000).

Além disto, faz-se necessário o uso de grandes quantidades de plantas em seu estado natural para a realização dos ensaios. Segundo RATES (2001), cerca de 50 kg de matéria-prima são necessários na obtenção de 500 mg de compostos ativos puros para a realização de avaliações toxicológicas e estudos *in vivo*. Para a realização de todos os estudos que compõem as etapas

pré-clínica e clínica podem ser necessários até 200 toneladas de matéria-prima para obter-se 2 kg de compostos ativos.

Em resumo, poucos estudos clínicos têm sido realizados com os medicamentos fitoterápicos, sendo que os principais motivos são (CALIXTO, 2000):

- ausência de padronização e controle de qualidade dos medicamentos fitoterápicos utilizados em estudos clínicos;
- uso de diferentes dosagens dos medicamentos fitoterápicos;
- randomização e seleção de pacientes não adequadas;
- número insuficiente de pacientes nos estudos clínicos, obtendo-se resultados não estatisticamente significantes;
- dificuldades na elaboração de placebos devido a problemas de aromas, sabor, entre outros;
- grandes variações na duração de tratamentos com medicamentos fitoterápicos.

## **2.5 -Aspectos regulatórios dos medicamentos fitoterápicos**

A regulamentação dos fitoterápicos está em processo de implantação na maior parte do mundo. A União Européia, em particular, é um caso interessante para discussão devido aos esforços de sistematização e de harmonização de um conjunto de legislações e de ambientes institucionais nacionais. Os Estados Unidos também constituem caso relevante, devido ao grau de maturidade experimentado pela regulação dos medicamentos em geral naquele país. E finalmente, discute-se a experiência brasileira.



## 2.5.1 – O desenvolvimento da legislação europeia para os produtos medicinais em perspectiva histórica

A União Europeia foi criada em 1957 e desde então vem se preocupando em facilitar os procedimentos com relação ao livre movimento de serviços, materiais e pessoas entre os países-membros. Como parte deste projeto, inclui-se a necessidade de harmonizar a legislação no que se refere à área de medicamentos, alimentos e plantas, entre outros, através do estabelecimento de diretivas harmonizadas.

Podemos citar como exemplo a padronização da movimentação de plantas entre os países-membros, através da diretiva 92/105/EEC (*European Economic Community*) publicada oficialmente em 1993. Por esta diretiva, fica permitida a livre movimentação de plantas que tenham sido submetidas a testes que comprovem a ausência de organismos considerados prejudiciais. Assim, anexa-se um “passaporte” às plantas, aos produtos originados de plantas, às embalagens ou aos veículos que transportem estes materiais no momento da sua produção ou na sua primeira importação dentro da comunidade (CRANZ, 1993).

Considerando-se a necessidade de garantir a eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos fitoterápicos comercializados, outras diretivas foram criadas, a fim de uniformizar os procedimentos em todos os países da União Europeia.

A introdução de um *produto medicinal*<sup>1</sup> na fase de comercialização no mercado da União Europeia depende de autorização fornecida pela autoridade regulatória competente de cada país-membro. Esta autorização deve cumprir a *Diretiva 65/65/EEC* de 26 de Janeiro de 1965, elaborada com a finalidade de regulamentar as ações necessárias para a solicitação de

---

<sup>1</sup> De acordo com a Diretiva 65/65/EEC, produto medicinal é qualquer substância ou combinação de substâncias com a finalidade de tratar ou prevenir doenças em seres humanos ou animais.

comercialização de um produto medicinal, tendo como exigência a confirmação de sua eficácia, segurança e qualidade (EUROPEAN COMMISSION, 1965).

Os medicamentos fitoterápicos são classificados como produtos medicinais em todos os países-membros, exceto em Portugal, onde as preparações à base de plantas pertencem a uma categoria chamada de “Productos Sanitarios”. Nos demais países, os medicamentos fitoterápicos devem cumprir com as mesmas diretivas referentes aos produtos medicinais, demonstrando assim sua segurança, eficácia e qualidade para que seja permitida sua comercialização. Preparações fitoterápicas que não sejam destinadas ao tratamento, prevenção e diagnóstico de doenças não são consideradas produtos medicinais e não seguem as legislações desta categoria.

De maneira geral, os produtos medicinais podem ser registrados de acordo com uma das seguintes categorias, segundo a Diretiva 65/65/EEC:

- apresentando-se dados completos de eficácia e segurança comprovados em estudos clínicos ou dados bibliográficos;
- apresentando-se dados simplificados que comprovem segurança, qualidade e eficácia para os medicamentos de uso tradicional, bem estabelecido.

Existem muitas divergências entre os países quanto à classificação das preparações fitoterápicas em relação aos dois tipos de requisitos exigidos pela Diretiva 65/65/EEC. Por exemplo, enquanto na maior parte dos países é necessária a apresentação de um dossiê completo de estudos e informações bibliográficas, em países como a Dinamarca e a Finlândia somente é necessário apresentar informações bibliográficas. Já na Áustria, Bélgica, Alemanha e França, é possível fornecer dados simplificados de comprovação de eficácia, caso seja demonstrado o uso tradicional e bem estabelecido do

medicamento, assim como sua segurança e qualidade, segundo estudo realizado pela AESGP - *Association Européene des Spécialités Pharmaceutiques Grand Public* (EUROPEAN COMMISSION, 1998).

Em complementação à Diretiva 65/65/EEC foram elaboradas outras duas: a Diretiva 75/318/EEC, que especifica todos os requerimentos para a elaboração de estudos analíticos, toxicológicos e clínicos para os produtos medicinais (EUROPEAN COMMISSION, 1975A) e a Diretiva 75/319/EEC (EUROPEAN COMMISSION, 1975B) que solicitava a todos os países-membros que comprovassem a eficácia, segurança e qualidade de todos os produtos medicinais, incluindo os medicamentos fitoterápicos em um prazo máximo de 15 anos - até 20 de maio de 1990 (THE AMERICAN BOTANICAL COUNCIL, 1994).

A partir da Diretiva 75/319/EEC, os produtos cujos registros não atendiam à nova legislação poderiam continuar a ser comercializados, porém teriam um prazo de quinze anos para que se adequassem às novas diretivas. Durante este período de transição receberiam um registro provisório. Estas novas diretivas estabeleciam normas de qualidade, eficácia e segurança como condições essenciais para o registro dos medicamentos (STEINHOFF, 1998).

O aparecimento da Diretiva 75/319/EEC foi um passo importante para a regularização da situação dos medicamentos fitoterápicos em comercialização, já que todos os medicamentos comercializados foram revisados e adequados quanto às novas diretivas.

### **2.5.2 – A regulamentação dos medicamentos fitoterápicos na Alemanha e a formação da Comissão E**

Os medicamentos fitoterápicos possuem grande importância no mercado farmacêutico europeu, respondendo por 24% do mercado total de medicamentos de venda livre (OTC – *Over the Counter*). Somente na

Alemanha, o faturamento dos medicamentos fitoterápicos foi de US\$ 2,7 bilhões em 2001 (participação de 39,7%), seguido pela França, com faturamento de US\$ 1,6 bilhões (participação de 23,5%), de acordo com SILVA (2002).

Na Alemanha, os medicamentos fitoterápicos são enquadrados na legislação de produtos medicinais. Em 01 de janeiro de 1978, a “Segunda Lei de Medicamentos” entrou em vigor com o objetivo de padronizar os procedimentos para autorização de comercialização de medicamentos de acordo com a legislação da União Européia.

A Agência Federal de Saúde (*Bundesgesundheitsamt* - BGA) foi responsável pela revisão dos medicamentos já comercializados e pelo registro de novos medicamentos a fim de se adequar a Diretiva 75/319/EEC. Para a elaboração dos critérios de avaliação foram estabelecidas quinze comissões especiais, formadas por membros qualificados. Para os medicamentos naturais foram criadas três comissões: Comissão “E” para fitoterápicos, Comissão “D” para drogas homeopáticas e Comissão “C” para preparações antroposóficas.

As comissões formadas tinham como objetivo avaliar os medicamentos já comercializados, compostos por substâncias bem conhecidas e estudadas, utilizadas terapeuticamente há muito tempo, a fim de eliminar a necessidade de realização de estudos clínicos farmacológicos / toxicológicos, como legalmente solicitado para as novas substâncias químicas (STEINHOFF, 1998).

As empresas farmacêuticas interessadas em comercializar o fitoterápico deveriam apresentar informações a Comissão “E”. Estas monografias eram avaliadas quanto aos padrões de eficácia e segurança. Caso as informações apresentadas fossem insuficientes quanto à relação risco-benefício, o pedido de registro poderia ser recusado.

Em 1992 a Comissão E havia avaliado mais de 300 plantas medicinais. Em 1993, 300 Monografias da Comissão E já haviam sido preparadas, sendo publicado em 1998 o “The Complete German Commission E Monographs” (BLUMENTHAL, 1998).

De acordo com CALIXTO (2000) um dos problemas decorrentes da revisão feita pela Comissão E foi que, quando um medicamento fitoterápico não cumpria com as exigências da legislação de medicamentos quanto à eficácia e segurança, estas indicações não eram adicionadas à monografia. Logo, não havia como provar a indicação para a qual o medicamento fitoterápico já havia sido aprovado.

Além disto, no “The Complete German Commission E Monographs” não foram incluídas as referências bibliográficas utilizadas na elaboração de cada monografia, já que elas haviam sido elaboradas com a intenção de serem utilizadas como bulas, além do que, as monografias eram muito resumidas.

Assim, foi publicado em 2000 a “Herbal Medicine – Expanded Commission E Monographs” a fim de suprir deficiências apresentadas na primeira publicação das monografias da Comissão E.

### **2.5.3 – A revisão dos medicamentos fitoterápicos pelos países da União Européia**

A diversidade entre os países membros da União Européia, tanto no que se refere ao uso quanto à abordagem conceitual dos fitoterápicos é um dos principais desafios da legislação comunitária unificada. Esta diversidade, juntamente com o crescimento recente do uso de medicamentos fitoterápicos, geraram a necessidade de um esforço das autoridades regulatórias dos vários países para harmonizar os procedimentos pré-comercialização dos medicamentos fitoterápicos.

A revisão dos medicamentos fitoterápicos pela União Europeia foi um processo demorado e complexo que levou cada país membro a aplicar as novas regulamentações de maneiras diferentes, baseado em suas interpretações da nova legislação e de sua cultura local. Por isto, não há uma uniformização entre os países.

Para facilitar o entendimento e padronização das novas regulamentações, foi criado em 1989, pelas associações científicas nacionais em fitoterapia, um grupo científico chamado *European Scientific Co-operative on Phytotherapy (ESCOP)* com a finalidade de:

- Estabelecer critérios unificados para a avaliação dos medicamentos fitoterápicos;
- Fornecer suporte para a pesquisa científica;
- Contribuir para a aceitação da fitoterapia em toda a União Europeia.

O ESCOP elabora monografias de plantas individuais, atendendo primeiramente as plantas para as quais já existam monografias listadas nas farmacopéias Europeias ou nacionais, utilizando o formato do *Summary of Products Characteristics (SPC)*, de acordo com as normas da Comissão Europeia. Até o ano de 1999 foram publicadas mais de 50 monografias, dispostas em 6 fascículos. Em 2003, foi publicada a versão atualizada, incluindo novas monografias, como por exemplo, *Piper methysticum*, *Ginkgo biloba*, *Cimicifuga racemosa*, *Panax ginseng*, entre outras.

Em 20 de dezembro de 1995, o Conselho de Ministros da Comissão Europeia decidiu avaliar a situação dos produtos fitoterápicos na União Europeia, a fim de avaliar a segurança da população, facilitar o desenvolvimento da indústria e os procedimentos de movimentação dos produtos medicinais nos países da União Europeia. Em 16 de abril de 1996, o Parlamento Europeu solicitou que a Comissão fizesse propostas de melhorias

com relação às normas de comercialização dos medicamentos fitoterápicos e criasse uma agência específica para a avaliação da medicina tradicional.

Assim, em 1997 foi criado o **Grupo de Trabalho “Ad Hoc” em Medicamentos Fitoterápicos** pela *European Agency for the Evaluation of Medicinal Plants* (EMA) formado por representantes de todos os países-membros bem como representantes do Parlamento Europeu, da Comissão Europeia e da Farmacopéia Europeia. Eles revisaram os requerimentos das Diretivas da Comissão Europeia quanto a comprovação de qualidade, segurança pré-clínica e eficácia clínica dos medicamentos fitoterápicos. Além disto, o grupo propôs requerimentos para a realização de testes não-clínicos com preparações fitoterápicas baseado na proposta da Comissão Europeia para substâncias antigas com longo tempo de mercado. O grupo também discutiu o papel das monografias preparadas pela WHO e ESCOP a fim de elaborar *Summaries of Product Characteristics* (SPC) que pudessem ser aceitos por todos os países da União Europeia.

Além disto, em 1998, a AESGP – Associação da Indústria Europeia de Auto-Medicação, realizou um estudo a fim de detalhar a situação legal dos produtos fitoterápicos em todos os países-membros. O estudo demonstrou que existem diferenças significantes entre os países-membros, particularmente com relação aos padrões de comprovação de eficácia, exigindo ainda maior esforço das autoridades europeias quanto à necessidade de padronização dos requerimentos para registro dos medicamentos fitoterápicos.

A Organização Mundial de Saúde também se preocupando com a necessidade de harmonização dos padrões dos medicamentos fitoterápicos, elaborou monografias de diversas plantas medicinais, publicando em 1999 o *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants Volume 1* e em 2002, o *Volume 2* (WHO, 1999 e WHO, 2002).

## 2.5.4 – A normatização dos medicamentos fitoterápicos nos Estados Unidos

A normatização da produção e comercialização de medicamentos fitoterápicos nos Estados Unidos sofreu modificações ao longo do tempo. As etapas desta normatização estão descritas a seguir (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1938; MARQUES, 2000):

- **1906:** *1906 Food and Drug Cosmetic Act* – lei de controle de medicamentos;
- **1938:** *1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act* – alterava a lei anterior e requeria que todos os medicamentos vendidos naquele país apresentassem documentação de segurança;
- **1962:** *1962 Drug Amendment* – alterava a lei anterior, estabelecendo exigências de confirmação de dados de segurança e eficácia para todos os medicamentos comercializados após 1938, exigindo a elaboração de um estudo pelo FDA (*Food and Drug Administration*) de todos os medicamentos comercializados;
- **1972:** o FDA completava o estudo e publicava uma relação de 415 fármacos de sete medicamentos de venda livre, considerados duvidosos em termos de segurança e eficácia terapêutica, eliminando vários medicamentos das prateleiras das farmácias, incluindo alguns fitoterápicos;
- **1994:** *Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA)* – alterava o *Food and Drug Cosmetic Act*, e permitia o registro de produtos à base de plantas como suplementos nutricionais (*dietary supplements*) sem nenhuma informação ou declaração de eficácia terapêutica em sua rotulagem.



Por muitas décadas o FDA regulamentou a categoria de suplementos nutricionais através do *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*. Entretanto, em 1994, o Congresso alterou este regulamento com o *Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA)*, incluindo várias medidas que se aplicam somente aos suplementos nutricionais e às substâncias que fazem parte destes suplementos. O DSHEA surgiu com a intenção de favorecer e proteger o acesso dos consumidores a suplementos dietéticos seguros, que pudessem trazer benefícios, eliminando barreiras regulatórias que pudessem limitar o acesso a estes produtos (BRYAN et al, 2001).

Segundo definição do DSHEA: “Suplementos nutricionais podem conter um ou mais dos seguintes constituintes: vitaminas, minerais, ervas ou outras espécies botânicas, aminoácidos, outras substâncias utilizadas para complementar a dieta aumentando sua ingestão diária total; ou um concentrado, metabólito, constituinte, extrato, enzima, ou combinações de qualquer elemento desta lista”.

Assim, segundo as normas atuais, os fabricantes de suplementos nutricionais (incluindo os fitoterápicos) não necessitam mais submeter dados de segurança e eficácia ao FDA para a comercialização destes produtos.

### **2.5.5 - Histórico da legislação dos medicamentos fitoterápicos no Brasil até os dias atuais**

A “Farmacopéia Geral para o Reino e Domínios de Portugal” publicada em 1794, de autoria de Francisco Tavares da Universidade de Coimbra, vigorou como código farmacêutico oficial no Brasil até sua independência em 7 de setembro de 1822. Desta data em diante, esta mesma farmacopéia continuou vigente, porém a partir de 1837, também foi adotado o “*Codex medicamentarius*” francês. Com o Decreto 8.387 de 19 de janeiro de 1882 estabeleceu-se obrigatoriamente o Codex francês como farmacopéia

oficial do Brasil até que a farmacopéia brasileira fosse elaborada. Em 1851, o Regulamento da Junta de Higiene Pública, mandado executar pelo Decreto n. 828 de 29 de setembro de 1851, estabeleceu uma lista de livros que deveriam estar presentes nas farmácias, entre eles, a *Farmacopéia Portuguesa* de 1794, o *Codex Francês* e o *Código Farmacêutico Lusitano*, cuja 1ª edição foi publicada em 1835.

A “Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil”, primeira farmacopéia brasileira, foi redigida pelo farmacêutico Rodolfo Albino Dias da Silva, sendo oficializada em 04 de novembro de 1926, tornando-se obrigatória a partir de 15 de agosto de 1929. Esta apresentava informações sobre uma série de espécies botânicas, com o nome científico da planta, parte utilizada, caracterização farmacognóstica, macroscópica e microscópica, entre outras (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1929). A 1ª edição da Farmacopéia Brasileira destacou-se pela precisão das monografias e pelo grande número de inclusões de drogas vegetais obtidas da flora brasileira, não existentes em nenhuma outra farmacopéia (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Em 1931, com o decreto n. 19606, as atividades relacionadas ao âmbito das farmácias passam a ser regulamentadas, entre elas a responsabilidade pela fiscalização do exercício da farmácia, detalhes sobre a profissão farmacêutica, entre outras. Este decreto também isentava de registro os medicamentos fitoterápicos, baseado no fato de que estes eram preparações farmacopéicas, preparadas magistralmente, facilmente processadas (PETROVICK, MARQUES, DE PAULA, 1999). Com o decreto 20377, ainda em 1931, amplia-se o conteúdo do decreto anterior, incluindo capítulos específicos sobre receituários, laboratórios de análises clínicas, indústrias farmacêuticas entre outros. Entretanto, havia poucas orientações sobre os medicamentos fitoterápicos preparados nas farmácias, além do que, as

monografias presentes na farmacopéia brasileira não abordavam aspectos de toxicidade, eficácia e estabilidade das preparações finais.

A segunda edição da Farmacopéia Brasileira data de 1950, porém não conseguiu superar a 1ª edição. Com o Decreto Federal 45.502 de 1959, foi fixado o prazo para revisão da farmacopéia brasileira a cada 10 anos, independentemente das edições intermediárias de suplementos. Entretanto, mais de 15 anos decorreram até que fosse elaborada uma nova edição (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Com o avanço dos medicamentos sintéticos e o aparecimento de reações adversas graves, ocorre a publicação da Portaria SNFMM (Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia) n. 22 de 30 de outubro de 1967, que estabeleceu normas para o emprego das preparações fitoterápicas, o controle de qualidade, as indicações terapêuticas, documentações necessárias para registro e a realização de ensaios farmacológicos e clínicos. A partir desta Portaria, passa-se a exigir a submissão de pedidos de licenciamento para fitoterápicos, mesmo que estes estivessem descritos nas farmacopéias, fazendo-se necessária a apresentação de toda a documentação disponível sobre o produto.

Em 1973, a Lei 5991 de 17 de dezembro, estabeleceu que a dispensação de plantas medicinais fosse privativa de farmácias e ervanarias, exigindo a presença de farmacêuticos apenas nas farmácias e drogarias, excluindo-os das ervanarias. Apesar da não exigência do farmacêutico nas ervanarias, esta lei obrigou que as plantas medicinais fossem comercializadas exclusivamente nestes estabelecimentos, e não em mercados, lojas de cosméticos, entre outras.

Em 1976 foi sancionada a Lei 6360 que regulamentava as normas para registro e avaliação de novos medicamentos que não incluía os fitoterápicos. Esta lei tornou oficial a não necessidade de registro para os medicamentos

fitoterápicos e a partir de então, as preparações farmacêuticas contendo matérias-primas vegetais descritas em farmacopéias associadas a outras substâncias estariam isentas de registro. Assim também, o Decreto 79094 de 1977 que regulamentava a Lei 6360 não mencionava os medicamentos fitoterápicos.

A 3ª edição da Farmacopéia Brasileira foi aprovada oficialmente através do Decreto n. 78.840 de 25 de novembro de 1976, sendo editada em 1977. Este Decreto também aprovou o prazo de cinco anos para sua revisão. Das 770 monografias constantes da 2ª edição, subsistiram 280 mediante revisão de seu texto e foram incorporadas 205 novas monografias. Esta edição apresenta somente 26 monografias de fitoterápicos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1977).

Em 1981, a Portaria 19 publicada pela Divisão de Medicamentos (DIMED) da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) criou o termo “produto natural” para as preparações à base de plantas. O termo “produto natural” gerou uma má interpretação por parte da população e da mídia de que “produtos naturais não são nocivos porque vêm da natureza”. Esta Portaria determinou critérios para a obtenção de uma Aprovação Preliminar de Produto Natural.

Em 1986, foi emitida a Portaria 19 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), a qual tornava obrigatório o registro na DINAL (Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos do Ministério da Saúde) das especiarias e ervas destinadas a infusões ou chás que não contivessem indicações terapêuticas no rótulo. No mesmo ano também foi emitida a Portaria 32 que instituía a definição e as características para distinção das especiarias e ervas destinadas a infusões ou chás, usando como critério a presença ou não de indicações terapêuticas nos rótulos (PETROVICK, MARQUES, DE PAULA, 1999).

Em 1988, foi aprovada a 4ª edição da Farmacopéia Brasileira através do Decreto n. 96.607 de 30 de agosto. A 4ª edição da Farmacopéia Brasileira apresenta um novo sistema, adotado pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira, constituída pela Portaria n. 151/82. Ela apresenta-se em duas partes: Parte I – compreende as generalidades e métodos gerais de análise e a Parte II – constituída por monografias de matérias-primas e especialidades farmacêuticas, publicadas em fascículos, sendo: 1º fascículo editado em 1996, 2º fascículo em 2000, 3º fascículo em 2001 e 4º fascículo em 2003. Os fascículos 5 e 6 estão atualmente em Consulta Pública.<sup>1</sup>

Diante da necessidade de atualizar a legislação de fitoterápicos e de revisar a Portaria n.22/67, foi criado o Grupo de Estudos de Medicamentos Fitoterápicos (GEPFITO), resultando na publicação da normatização do registro de produtos fitoterápicos, através da Portaria n. 6 de 31 de janeiro de 1995. Esta Portaria estabeleceu o prazo de cinco anos para a comprovação de eficácia e segurança através da realização de testes toxicológicos pré-clínicos e clínicos. Os produtos que apresentassem dados de segurança aceitáveis teriam mais cinco anos para a realização das avaliações farmacológicas e terapêuticas das suas indicações. Para cumprir esta Portaria, foi publicada no Diário Oficial da União em 12 de agosto de 1996, a Portaria n. 116/MS/SNVS de 8 de agosto de 1996 a respeito das normas para a realização de estudos de toxicidade de produtos fitoterápicos.

Em 24 de fevereiro de 2000, entra em vigor a resolução RDC N.17 (BRASIL, 2000) normatizando o registro de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e em 16 de março de 2004 foi publicada a Resolução RDC n. 48/2004 (BRASIL, 2004) que visa substituir a Resolução RDC n. 17/2000, atualizando a normatização do registro de medicamentos fitoterápicos. Além da RDC n. 48/2004, também

---

<sup>1</sup> Dados disponíveis em [www.coralx.ufsm.br/farmacopeia/geral/farmacopeia/php](http://www.coralx.ufsm.br/farmacopeia/geral/farmacopeia/php). Acesso em 30 dez. 2003.

foram publicadas as Resoluções RE n. 88/2004 que traz a “Lista de referências bibliográficas para a avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos”, a RE n. 89/2004, que publica a “Lista de registro simplificado de fitoterápicos”, a RE n. 90/2004, que publica o “Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos” e a RE n. 91/2004, com o “Guia para a realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de fitoterápicos”.

## **2.6 – Normas para a realização de avaliações toxicológicas de medicamentos fitoterápicos**

A grande expansão da Medicina Tradicional por todo o mundo, nos últimos dez anos, despertou a preocupação das autoridades regulatórias com relação à utilização dos diferentes recursos oferecidos pela Medicina Tradicional em cada país, principalmente no que se refere a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos fitoterápicos.

A principal fonte de guias para regulamentação em âmbito internacional é a Organização Mundial de Saúde. Dado o caráter multilateral dessa organização, suas Diretivas não têm força de lei em nenhum país, mas influenciam fortemente na elaboração das respectivas legislações nacionais. Sendo assim, foi a partir de 1991 que a WHO elaborou diversas normas técnicas, entre elas: *Guidelines for the assessment of herbal medicine* – Normas para a avaliação dos medicamentos fitoterápicos; *Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines* – Normas de pesquisas para a avaliação da eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos; *Guidelines for Clinical Research on Acupuncture* - Normas de pesquisa clínica em acupuntura (WHO, 2000).

Apesar das normas citadas acima terem contribuído muito na padronização dos procedimentos utilizados na medicina tradicional, notou-se a necessidade da elaboração de uma nova norma, que fornecesse informações

mais completas sobre segurança e eficácia na prática da medicina tradicional. Assim, em 1997, iniciou-se o desenvolvimento de uma nova norma, visando estabelecer metodologias para pesquisa e avaliação da medicina tradicional, com o apoio do "*National Center of Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*". No ano 2000 foram finalizadas as Normas Gerais para Metodologias de Pesquisa e Avaliação da Medicina Tradicional - "*General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*" (WHO, 2000).

Especificamente quanto à avaliação de segurança de um medicamento fitoterápico, deve ser considerado o tempo de uso deste medicamento. Assim, se não houver estudos toxicológicos detalhados, deve-se considerar o uso tradicional como base na avaliação de risco, desde que não haja evidências de problemas de segurança. Por isto, faz-se necessária uma revisão da literatura a fim de se verificar se as informações de segurança estão bem estabelecidas.

É importante notar que, mesmo que uma planta medicinal venha sendo utilizada há muito tempo, problemas toxicológicos crônicos podem ter ocorrido sem terem sido documentados. Caso não existam dados bem estabelecidos, torna-se necessária a realização de estudos clínicos. Estes devem ser realizados sempre que não houver nenhuma documentação a respeito do uso histórico deste medicamento, ou quando houver quaisquer dúvidas quanto a sua segurança (WHO, 2000).

No que se refere à realização de ensaios toxicológicos pré-clínicos de substâncias químicas, os critérios para realização destes testes estão bem especificados, por exemplo, nas normas da *Organization for Economic Co-Operation and Development* (OECD) - Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento em "*OECD Guidelines for testing of chemicals*" (OECD, 1996). Quanto aos fitoterápicos, no entanto, ainda pairam dúvidas a respeito das avaliações mais apropriadas.

As Tabelas 2 e 3 apresentam, respectivamente, um resumo de alguns parâmetros importantes para a realização de estudos de toxicidade aguda e de toxicidade de doses repetidas para substâncias químicas, segundo a OECD (1996). As Tabelas 4 e 5 apresentam um resumo de alguns parâmetros para a avaliação toxicológica pré-clínica de medicamentos fitoterápicos, segundo as normas sugeridas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a OECD e a legislação brasileira, Resolução RE n. 90 de 16 de março de 2004.



**Tabela 2 – Resumo das normas para a realização de estudos de toxicidade aguda para substâncias químicas segundo a OECD.**

<b>Parâmetros</b>	<b>Toxicidade oral aguda</b>	<b>Toxicidade Dérmica aguda</b>	<b>Toxicidade inalatória aguda</b>
Espécies de animais	Preferencialmente roedores (ratos) podendo ser utilizadas espécies não roedoras.	Ratos adultos, cobaias ou coelhos saudáveis com a pele intacta	Preferencialmente ratos, embora outras espécies de mamíferos possam ser utilizadas.
Sexo e número de animais	Mínimo 5 roedores para cada dose do mesmo sexo. Fêmeas devem ser nulíparas e não prenhas. Ao final, repetir o teste com um grupo de no mínimo 5 animais do sexo oposto.	Mínimo 5 animais para cada dose do mesmo sexo. Ao final, repetir o teste com um grupo de no mínimo 5 animais do sexo oposto.	Mínimo 10 animais (5 fêmeas e 5 machos) para cada tempo de exposição. Fêmeas devem ser nulíparas e não prenhas.
Dosagens	No mínimo 3 dosagens, em número e intervalo de tempo suficiente para produzir uma curva dose-resposta que permita a determinação da DL <sub>50</sub> .	No mínimo 3 dosagens, em número e intervalo de tempo suficiente para produzir uma curva dose-resposta que permita a determinação da DL <sub>50</sub> .	No mínimo 3 dosagens, em número e intervalo de tempo suficiente para produzir uma curva dose-resposta que permita a determinação da CL <sub>50</sub> .
Frequência da administração	Uma ou mais doses não excedendo 24 horas.	A substância deve ser aplicada uniformemente sobre uma área equivalente a 10% da superfície corpórea total e mantida em contato por 24 horas.	Os animais devem ser testados com um equipamento inalatório que permita 12 a 15 trocas de ar por hora. Se for utilizada uma câmara, o volume total dos animais não deve exceder 5% do volume da câmara teste.
Período de observação	Mínimo de 14 dias. O período deve ser determinado de acordo com o aparecimento dos efeitos tóxicos e ser prolongado até que necessário.	Mínimo de 14 dias. O período deve ser determinado de acordo com o aparecimento dos efeitos tóxicos e ser prolongado até que necessário.	Mínimo de 14 dias. O período deve ser determinado de acordo com o aparecimento dos efeitos tóxicos e ser prolongado até que necessário.

Fonte: OECD (1996).

**Tabela 3 – Resumo das normas para realização de estudos de toxicidade oral de doses repetidas para substâncias químicas segundo OECD.**

<b>Parâmetros</b>	<b>Toxicidade de doses repetidas em roedores por 28 dias</b>	<b>Toxicidade de doses repetidas em roedores por 90 dias</b>	<b>Toxicidade de doses repetidas em não-roedores por 90 dias</b>
Espécies de animais	Preferencialmente espécies roedoras (ratos).	Preferencialmente espécies roedoras (ratos ou camundongos).	Preferencialmente cães de raça de finida ( <i>beagles</i> ) de 4-6 meses de idade.
Sexo e número de animais	Mínimo 10 animais para cada dose (5 machos e 5 fêmeas). Fêmeas devem ser nulíparas e não prenhas.	Mínimo 20 animais para cada dose (10 machos e 10 fêmeas). Fêmeas devem ser nulíparas e não prenhas.	Mínimo 8 animais (4 fêmeas e 4 machos). Fêmeas devem ser nulíparas e não prenhas.
Dosagens	Caso a dose de 1000 mg/kg/dia não cause efeitos tóxicos deve ser realizado com no mínimo 3 grupos e um grupo controle. Um estudo de achado de dose pode ser realizado se não houver dados disponíveis. A dose máxima escolhida deve induzir efeitos tóxicos, mas não deve induzir morte ou sofrimento severo.	Caso a dose de 1000 mg/kg/dia não cause efeitos tóxicos deve ser realizado com no mínimo 3 níveis de doses e um grupo controle. Os níveis de doses devem ser baseados nos teste de toxicidade repetida ou nos estudos de achado de dose e devem considerar os dados toxicológicos e toxicocinéticos.	Caso a dose de 1000 mg/kg/dia não cause efeitos tóxicos deve ser realizado com no mínimo 3 níveis de doses e um grupo controle. Os níveis de doses devem ser baseados nos teste de toxicidade repetida ou nos estudos de achado de dose e devem considerar os dados toxicológicos e toxicocinéticos.
Frequência da administração	Os animais devem ser testados 7 dias por semana durante 28 dias. O volume testado não deve ser superior a 1ml/100g de peso corpóreo	Os animais devem ser testados 7 dias por semana durante 90 dias. O volume testado não deve ser superior a 1ml/100g de peso corpóreo	Os animais devem ser testados 7 dias por semana durante 90 dias.
Período de observação	Observação por 28 dias. Os animais do grupo controle devem ser observados por mais 14 dias.	Mínimo de 90 dias. Os animais do grupo controle devem ser observados por período apropriado.	Mínimo de 90 dias. Os animais do grupo controle devem ser observados por período apropriado.

Fonte: OECD (1996)

**Tabela 4 – Resumo das normas para realização de estudos de toxicidade aguda segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a RE n. 90 de 16/3/04 para fitoterápicos e as normas da OECD para substâncias químicas.**

Parâmetros	Toxicidade aguda para fitoterápicos segundo a OMS	Toxicidade aguda para fitoterápicos segundo RE n. 90, de 16 de março de 2004.	Toxicidade aguda para substâncias químicas segundo OECD.
Espécies de animais	Mínimo 2 espécies, sendo uma roedora e uma não-roedora	Uma espécie de mamífero, evitando-se animais com características genéticas especiais.	Preferencialmente roedores (ratos) podendo ser utilizadas espécies não roedoras.
Sexo e número de animais	Machos e fêmeas em pelo menos uma das espécies. Mínimo 5 animais por sexo. Roedores: mínimo dois animais por sexo por grupo	No mínimo 6 machos e 6 fêmeas em idade adulta.	Mínimo 5 roedores para cada dose do mesmo sexo. Fêmeas devem ser nulíparas e não prenhas. Ao final, repetir o teste com um grupo de no mínimo 5 animais do sexo oposto.
Via de administração	Via oral. Caso a preparação seja administrada ao homem por via parenteral, somente esta via será suficiente.	A mesma via proposta para o uso do produto.	Oral
Dosagens	Roedores: concentrações que permitam determinar a dose letal aproximada. Não roedores: doses que permitam a observação de efeitos tóxicos.	Suficiente para observação de possíveis efeitos adversos e estimativa da DL <sub>50</sub> . Se não forem observados efeitos adversos, utilizar a máxima dose possível.	No mínimo 3 dosagens, em número e intervalo de tempo suficiente para produzir uma curva dose-resposta que permita a determinação da DL <sub>50</sub> .
Frequência da administração	Uma ou mais doses durante o período de 24 horas.	Uma ou mais doses durante o período de 24 horas.	Uma ou mais doses não excedendo 24 horas.
Período de observação	Devem ser observados por no mínimo 07 dias e no máximo 14 dias.	Durante as primeiras 24h nos períodos de 0, 15, 30 e 60 minutos e a cada 4 horas e diariamente durante 14 dias após a administração	Mínimo de 14 dias. O período deve ser determinado de acordo com o aparecimento dos efeitos tóxicos e ser prolongado até que necessário.

Fontes: WHO (2000); BRASIL (2004); OECD (1996).

**Tabela 5 - Resumo das normas para realização de estudos de toxicidade de doses repetidas segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a RE n. 90, de 16/3/04 para fitoterápicos e as normas da OECD para substâncias químicas.**

<b>Parâmetros</b>	<b>Toxicidade de doses repetidas para fitoterápicos segundo a OMS</b>	<b>Toxicidade de doses repetidas para fitoterápicos segundo RE n. 90, de 16 de março de 2004.</b>	<b>Toxicidade de doses repetidas para substâncias químicas por 28 dias, segundo OECD.</b>
Espécies de animais	Mínimo 2 espécies de mamíferos, sendo uma roedora e uma não-roedora	Pelo menos 2 espécies de mamíferos (uma roedora e uma não-roedora).	Preferencialmente espécies roedoras (ratos).
Sexo e número de animais	Roedores: mínimo 10 machos e 10 fêmeas por dose; não roedores: mínimo 3 machos e 3 fêmeas por dose. Para cada estudo incluir um grupo controle com o veículo da formulação e um grupo sem tratamento.	Roedores: 10 machos e 10 fêmeas por dose; não-roedores: no mínimo 3 machos e 3 fêmeas por dose. Para cada estudo incluir um grupo controle com o veículo da formulação.	Mínimo 10 animais para cada dose (5 machos e 5 fêmeas). Fêmeas devem ser nulíparas e não prenhas.
Via de administração	A mesma via de administração do medicamento.	A mesma via de administração do medicamento.	Via oral.
Dosagens	Mínimo 3 concentrações por grupo: uma dose de nenhum efeito observado, uma dose que produza efeitos tóxicos, uma ou mais doses intermediárias.	Mínimo 3 doses: dose de efeito terapêutico (menor dose), maior dose que produza efeito detectável limitada pelo volume da dose e uma dose intermediária, como exemplo, a média geométrica entre a dose maior e a menor.	Caso a dose de 1000 mg/kg/dia não cause efeitos tóxicos deve ser realizado com no mínimo 3 grupos e um grupo controle. Um estudo de achado de dose pode ser realizado se não houver dados disponíveis. A dose máxima escolhida deve induzir efeitos tóxicos, mas não deve induzir morte ou sofrimento severo.
Frequência da administração	O tempo de administração segue o período da utilização terapêutica, mínimo de 2-4 semanas até 9-12 meses.	Segue o período da utilização terapêutica: até 30 dias de uso/ano = 4 semanas; mais de 30 dias de uso/ano = 12 semanas .	Os animais devem ser testados 7 dias por semana durante 28 dias.
Período de observação	Observação diária.	Não consta.	Observação por 28 dias. Grupo controle deve ser observado por mais 14 dias.

Fontes: WHO (2000); BRASIL (2004); OECD (1996).

## 2.7- Considerações sobre o uso dos medicamentos fitoterápicos

Alguns fatores importantes podem influenciar na ocorrência e severidade das reações adversas decorrentes do uso de medicamentos fitoterápicos. Entre eles estão a idade do paciente, fatores genéticos, o estado nutricional, presença de outras doenças e o uso de medicamentos concomitantes, além do consumo de grandes quantidades e variedade de medicamentos fitoterápicos por tempo prolongado.

As reações adversas com medicamentos fitoterápicos classificam-se em intrínsecas e extrínsecas (CALIXTO, 2000; DREW e MYERS, 1997):

- 1- Reações Intrínsecas: As reações adversas intrínsecas são aquelas relacionadas aos próprios medicamentos fitoterápicos e podem ser classificadas como tipo A (dose-dependente e já previstas) e tipo B (idiossincráticas e não esperadas). Podemos citar como exemplo a ioimbina, um alcalóide encontrado na casca da *Pausinystalia yohimbe* que tem uma atividade antagonista dos adrenocetores  $\alpha_2$ . A ioimbina é usada para impotência masculina e pode causar hipertensão e ansiedade dependendo da dose utilizada – esta seria a reação tipo A; também está associada com reações idiossincráticas sérias de broncoespasmo e aumento na produção de muco em pacientes com dermatite alérgica severa, reações tipo B. Como reação tipo A também estão incluídas superdosagem e interação com outros medicamentos.
- 2- Reações Extrínsecas: as reações extrínsecas não estão relacionadas com a planta, mas com deficiências na fabricação do medicamento. Entre alguns dos principais fatores responsáveis pela ocorrência de reações extrínsecas estão:

- Identificação: a falta de identificação correta da planta medicinal e a utilização de diferentes denominações na identificação das plantas podem causar sérias reações adversas caso sejam utilizadas erroneamente;
- Ausência de Padronização: o teor de substâncias presentes na planta depende de vários fatores como a época da colheita, área geográfica de crescimento da planta, condições de armazenamento, fazendo-se necessária a padronização destes fatores a fim de obter-se lotes reprodutíveis do medicamento;
- Contaminação: durante o crescimento e armazenamento a planta pode ser contaminada por resíduos de praguicidas, microrganismos, aflatoxinas, substâncias radioativas e metais pesados como chumbo, mercúrio, cádmio, arsênico, entre outros;
- Adulteração da formulação: a adição de adulterantes às preparações fitoterápicas, como princípios ativos de origem sintética, metais pesados ou outras substâncias que podem desencadear reações alérgicas, constituindo um sério fator para a ocorrência de reações adversas. Na China, por exemplo, há relatos de insuficiência renal aguda em pacientes após a ingestão de medicamentos fitoterápicos adulterados com ácido mefenâmico (ERNST, 1998);
- Identificação: em países como a Índia, a China e o Japão, as formulações fitoterápicas são preparadas visando à obtenção de misturas de plantas que possuam efeitos complementares, ou seja, substâncias que potencializam os efeitos das outras. Estas formulações são preparadas individualmente e, após sua dispensação torna-se impossível identificar quais são os

componentes desta formulação, no caso de ocorrência de alguma reação adversa (CHAN, 1997; ELVIN-LEWIS, 2001).

O número de reações adversas relatadas com os fitoterápicos tem aumentado nos últimos anos. Uma pesquisa feita no sistema Medline entre 1966 e 1996 mostrou que em 1966 não havia nenhum artigo sobre reações adversas com fitoterápicos, porém para os anos de 1976, 1986 e 1996 foram encontrados 3, 9 e 68 artigos, respectivamente (KO, 1999).

Um estudo envolvendo 1701 pacientes admitidos em um hospital em Hong Kong, revelou que 0,2% de todas as internações foram decorrentes de reações adversas com medicamentos fitoterápicos originários da China (ERNST, 1998). Nos Estados Unidos, uma pesquisa realizada com 260 preparações fitoterápicas de origem asiática revelou que, uma em cada três preparações testadas, apresentou metais-pesados ou outras substâncias, incluindo fármacos sintéticos (ASCHWANDEN, 2001).

Apesar do aumento do número de relatos de reações adversas decorrentes do uso de fitoterápicos, nos Estados Unidos, menos de 1% das reações adversas decorrentes do uso de suplementos alimentares são relatadas ao FDA (*Food and Drug Administration*). Entre os principais motivos para o baixo número de relatos está o fato de que muitos consumidores acreditam que suplementos alimentares são seguros, utilizam estes suplementos sem orientação médica e não sabem que o FDA regulamenta os relatos de eventos adversos para suplementos alimentares (HHS OFFICE OF INSPECTOR GENERAL, 2001).

O uso tradicional de determinado fitofármaco não é suficiente para garantir sua segurança. Observou-se, por exemplo, que uma planta medicinal com propriedades sedativas e analgésicas chamada Jin Bu Huan utilizada na China há mais de 1000 anos, foi responsável pela ocorrência de sete casos de hepatite aguda (ERNST, 1998).

Considerando-se a importância dos medicamentos fitoterápicos nos dias atuais e a incidência de reações adversas decorrentes principalmente por problemas de adulteração ou contaminação das preparações fitoterápicas, torna-se extremamente necessária a realização de um controle de qualidade adequado destas preparações, seguindo as especificações da literatura científica. Além disto, é necessário um sistema de farmacovigilância adequado que possibilite o relato de eventos adversos com medicamentos fitoterápicos pela população, possibilitando uma melhor avaliação de segurança.



### 3- Objetivo

O presente trabalho tem por objetivo geral avaliar as informações toxicológicas de algumas das principais plantas medicinais comercializadas como medicamentos fitoterápicos no Brasil.

Os objetivos específicos visam:

- Contextualizar os fitoterápicos, contemplando a perspectiva histórica com relação ao uso dos medicamentos fitoterápicos no Brasil e no mundo; as principais definições relativas aos medicamentos fitoterápicos; os aspectos técnicos de sua produção e o desenvolvimento de novos medicamentos fitoterápicos; as normas internacionais e os aspectos toxicológicos;
- Avaliar os dados de toxicidade pré-clínica de dez plantas medicinais comercializadas na forma de medicamentos fitoterápicos no Brasil, junto aos principais bancos de dados e fontes públicas de informação;
- Verificar o número de artigos que apresentam informações sobre os medicamentos fitoterápicos selecionados pesquisados no MEDLINE utilizando nome em inglês e nome em latim em comparação com o termo “toxicity”;
- Realizar uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science dos trabalhos científicos sobre *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum* relacionados ao termo toxicidade, e analisar as informações publicadas;
- Comparar as normas para a realização de ensaios de toxicidade pré-clínica para substâncias químicas sugeridas pela OECD (OECD, 1996) com as normas da OMS (WHO, 2000) e a Resolução RE n. 90, de 16 de março de 2004 (BRASIL, 2004c).

## **4 - Material e Métodos**

### **4.1- Material**

Para este estudo, foram selecionadas dez plantas medicinais comercializadas na forma de medicamentos fitoterápicos, as quais apresentaram volume de vendas e número de unidades vendidas significativos entre os anos de 1999 e 2002, segundo informações da IMS Health (Intercontinental Marketing Services - empresa multinacional fundada em 1954, que atualmente opera em mais de 100 países, cuja principal atividade é o fornecimento de informações sobre o mercado farmacêutico através do monitoramento das vendas de medicamentos sob prescrição médica).<sup>1</sup>

### **4.2- Método**

As plantas medicinais selecionadas no item 4.1 foram avaliadas quanto aos aspectos toxicológicos nas bases de dados e fontes de referência disponíveis, apresentadas na Tabela 6. São estas:

- The Complete German Commission E Monographs;
- Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs;
- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, volume I, 1999;
- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, volume II, 2002;
- ESCOP Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs;
- Thomson MICROMEDEX – POISINDEX (marcas registradas);
- MILLS AND BONE (2000).

---

<sup>1</sup> Informações disponíveis na página da empresa em [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com). Acesso em 30 dez. 2003. Foi solicitada autorização formal da empresa para a utilização das informações que constam deste trabalho.

**Tabela 6 - Bases de Informações Toxicológicas sobre Medicamentos Fitoterápicos**

<b>BASE DE DADOS</b>	<b>MANTENEDOR</b>	<b>FONTES DE INFORMAÇÃO E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO</b>	<b>OBJETIVO DA BASE DE DADOS</b>	<b>CONDIÇÕES DE ACESSO ÀS INFORMAÇÕES</b>
<b>The Complete German Commission "E" Monographs, 1998</b>	Comissão "E"	Baseado em amplos estudos de revisão de literatura em química, toxicologia, farmacologia e experiência clínica.	Avaliar medicamentos naturais de uso terapêutico consolidado, informando ao consumidor e facilitando a submissão para registro pelas empresas interessadas.	Publicado: Blumenthal (1998)
<b>Herbal Medicine Expanded Commission "E" Monographs, 2000</b>	American Botanical Council	Ampliação baseada nas monografias aprovadas para uso sem prescrição do <i>The Complete German Commission E Monographs</i> e adição de seis outros medicamentos comuns nos EUA.	Fornecer informação sobre os benefícios e riscos potenciais dos fitoterápicos no mercado norte-americano.	Publicado: Blumenthal (2000)
<b>WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, volume I, 1999</b>	Organização Mundial de Saúde (OMS)	28 monografias sobre plantas amplamente utilizadas e importantes nas regiões da OMS, selecionadas por grupos científicos. O conteúdo foi obtido através de revisão sistemática da literatura entre 1975 e 1995 através de revisão bibliográfica e consulta a diversas farmacopéias e livros de referência. Houve ampla revisão em âmbito internacional.	Pretende promover a informação científica, seu intercâmbio e sua harmonização, no uso dos fitoterápicos relativas a segurança, eficácia e controle de qualidade.	Publicado em WHO (1999). Endereço na Internet: <a href="http://www.who.int">www.who.int</a>
<b>WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, volume II, 2002</b>	Organização Mundial de Saúde (OMS)	30 monografias. Ampliação do Volume I realizada a partir de 1997.	Mesmo do Volume I.	Publicado em WHO (2002). Endereço na Internet: <a href="http://www.who.int">www.who.int</a>
<b>E/S/C/O/P Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (6 fascículos) Fascículos 1 e 2: 1996 Fascículos 3 a 5: 1997 Fascículo 6: 1999</b>	<i>European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)</i> , organização que reúne associações nacionais de fitoterapia.	60 monografias, formato baseado nos Summary of Product Characteristics (SPC), parte integrante da solicitação para autorização de comercialização de produtos medicinais em estados da União Européia em conformidade com a Diretiva 65/65/EEC. Incorpora a literatura publicada para cada planta com assistência de pesquisadores convidados. Há submissão a um quadro de avaliadores.	Revisão da informação científica sobre usos terapêuticos de fitoterápicos.	Publicado: ESCOP (1999) Endereço na Internet: <a href="http://www.escop.com">www.escop.com</a>
<b>ESCOP Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs, 2ª edição, 2003</b>	Idem à publicação anterior	Amplia a primeira edição, incluindo mais 20 monografias.	Revisão da informação científica sobre usos terapêuticos de fitoterápicos.	Publicado: ESCOP (2003) Endereço na Internet: <a href="http://www.escop.com">www.escop.com</a>
<b>THOMSON Micromedex – POISINDEX (marcas registradas)</b>	Micromedex, empresa do Grupo Thomson sediada nos Estados Unidos.	Compilação revisada por um corpo editorial de profissionais de saúde mantido pela própria companhia em vários países.	Fornecimento de informações em mais de 50 bases de dados temáticas.	Acesso mediante assinatura paga. Endereço na Internet: <a href="http://www.micromedex.com">www.micromedex.com</a>
<b>MILLS E BONE (2000)</b>	Autores individuais	Literatura	Complementar a ESCOP e WHO com a prática médica.	Publicado: MILLS E BONE (2000)

Outras importantes fontes de informação também foram consultadas para as dez plantas medicinais escolhidas quanto à nomenclatura botânica, distribuição geográfica, cultivo comercial, partes utilizadas, constituintes, especificações, dosagens e testes recomendados. São estas:

- PDR for Herbal Medicines 2ed. (2000);
- EUROPEAN PHARMACOPEA 3ed. (2001);
- USP PHARMACOPEA: USP 24/NF 19 (2000).

Foi feito um levantamento do número de artigos relacionados à toxicidade das dez plantas selecionadas neste estudo. A pesquisa foi feita na base de dados MEDLINE/PubMed, contemplando referências de artigos publicados entre 1966 e 2003. Primeiramente, pesquisou-se o número de referências gerais para cada uma das plantas. Em seguida, para a obtenção do número de referências específicas sobre toxicidade, foi utilizado o procedimento de busca booleana com as chaves de busca “nome da planta” e “*toxicity*” com o operador booleano “*and*”, novamente para cada uma das plantas. Todas as pesquisas foram feitas em duas etapas, uma com o nome da planta em inglês e outra com o respectivo nome em latim.

Também foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE/PubMed (de 1966 a 2003), TOXLINE e Web of Science dos trabalhos científicos sobre *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum* relacionados ao termo toxicidade, analisando-se as informações dos artigos mais relevantes.

Quanto às normas referentes aos ensaios de toxicidade pré-clínicos, foi feito um levantamento dos testes sugeridos pela OECD para as substâncias químicas (OECD, 1996) em comparação aos testes sugeridos pela OMS (WHO, 2000) e à legislação brasileira, Portaria 116/96 (BRASIL, 1996) e Consulta Pública 94/2003 (BRASIL, 2003a).

## 5. Resultados

Foram selecionadas dez plantas medicinais que representam, no seu conjunto, parcela relevante do mercado brasileiro de fitoterápicos. As plantas selecionadas foram as seguintes:

- *Passiflora incarnata* L.
- *Ginkgo biloba* L.
- *Aesculus hippocastanum* L.
- *Plantago ovata* Forsk.
- *Panax ginseng* C. A Meyer
- *Piper methysticum* G. Forst.
- *Valeriana officinalis* L.
- *Hypericum perforatum* L.
- *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.
- *Rhamnus purshiana* D.C.

A Tabela 7 apresenta o faturamento e a quantidade vendida dos dez medicamentos fitoterápicos que foram selecionados para o desenvolvimento deste trabalho, no período 1999-2002.

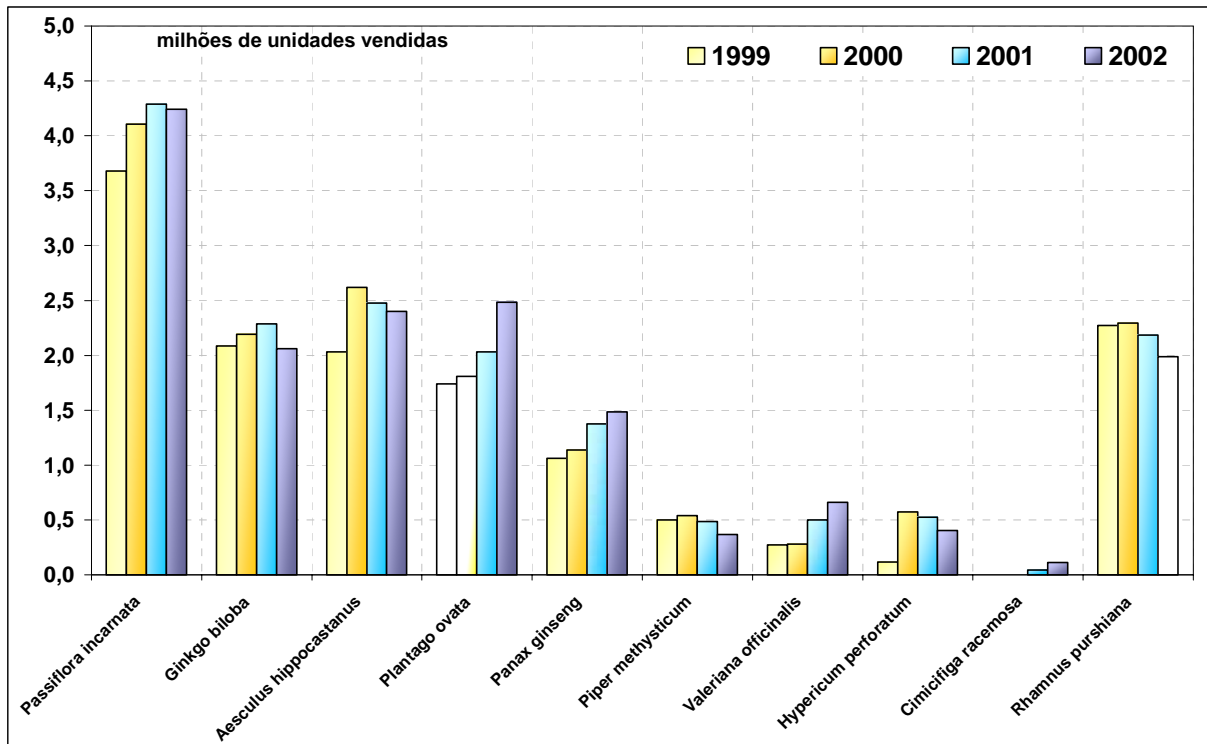
**Tabela 7 - Faturamento e Quantidade Comercializada dos Medicamentos  
Fitoterápicos Seleccionados no Brasil, 1999-2002.**

	1999	2000	2001	2002
<b>1 <i>Passiflora incarnata</i></b>				
Faturamento em reais	25.275.351	29.082.238	33.434.874	36.887.983
Unidades vendidas	3.678.738	4.106.628	4.290.251	4.240.204
<b>2 <i>Ginkgo biloba</i></b>				
Faturamento em reais	50.637.007	53.103.686	58.202.049	59.395.913
Unidades vendidas	2.085.924	2.192.649	2.285.426	2.061.893
<b>3 <i>Aesculus hippocastanum</i></b>				
Faturamento em reais	23.278.992	30.113.580	30.521.582	34.246.565
Unidades vendidas	2.032.082	2.617.115	2.477.833	2.401.523
<b>4 <i>Plantago ovata</i></b>				
Faturamento em reais	12.286.983	15.294.041	18.826.203	27.686.040
Unidades vendidas	1.737.873	1.810.463	2.031.209	2.483.506
<b>5 <i>Panax ginseng</i></b>				
Faturamento em reais	21.465.715	24.776.806	33.213.228	42.675.573
Unidades vendidas	1.061.827	1.138.688	1.373.661	1.483.992
<b>6 <i>Piper methysticum</i></b>				
Faturamento em reais	6.123.045	6.768.586	6.835.891	6.381.087
Unidades vendidas	499.165	539.314	484.416	366.832
<b>7 <i>Valeriana officinalis</i></b>				
Faturamento em reais	3.843.653	4.055.519	7.960.958	11.738.690
Unidades vendidas	273.513	282.290	501.434	658.383
<b>8 <i>Hypericum perforatum</i></b>				
Faturamento em reais	2.083.412	11.242.456	11.643.790	9.969.004
Unidades vendidas	116.975	571.154	526.148	404.774
<b>9 <i>Cimicifuga racemosa</i></b>				
Faturamento em reais	0	0	572.594	2.041.858
Unidades vendidas	0	0	42.150	114.388
<b>10 <i>Rhamnus purshiana</i></b>				
Faturamento em reais	16.006.755	17.134.845	19.013.258	20.393.792
Unidades vendidas	2.271.152	2.292.670	2.184.075	1.987.175
<b>TOTAL DOS 10 ACIMA</b>				
Faturamento em reais	161.000.913	191.571.757	220.224.427	251.416.505
Unidades vendidas	13.757.249	15.550.971	16.196.603	16.202.670

Fonte: IMS Health – dados pesquisados em outubro de 2003.

A Figura 2 destaca a evolução do volume de vendas dos dez medicamentos fitoterápicos selecionados no período 1999-2002.

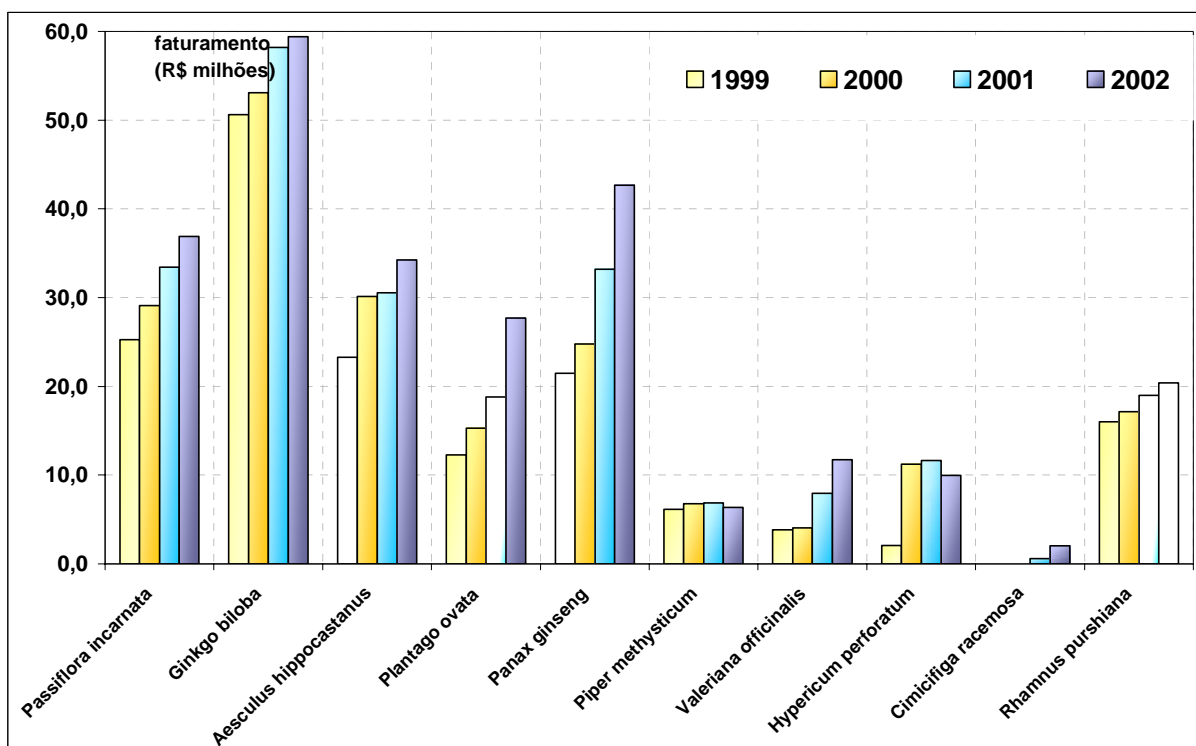
**Figura 2** – Evolução da Quantidade Vendida de Fitoterápicos Selecionados. Brasil, milhões de unidades por ano, 1999-2002.



Fonte: IMS Health – dados pesquisados em Outubro de 2003

A Figura 3 destaca a evolução do faturamento dos dez medicamentos fitoterápicos selecionados no período 1999-2002.

**Figura 3** – Evolução do Faturamento de Fitoterápicos Selecionados. Brasil, milhões de reais por ano, 1999-2002.



Fonte: IMS Health – dados pesquisados em outubro 2003

As Figuras 4 a 13 apresentam a participação das principais especialidades farmacêuticas e respectivos laboratórios representativos no mercado de cada uma das plantas medicinais selecionadas.

A Tabelas 8 a 17 resumem os dados sobre a composição de cada especialidade farmacêutica à base das plantas medicinais selecionadas.

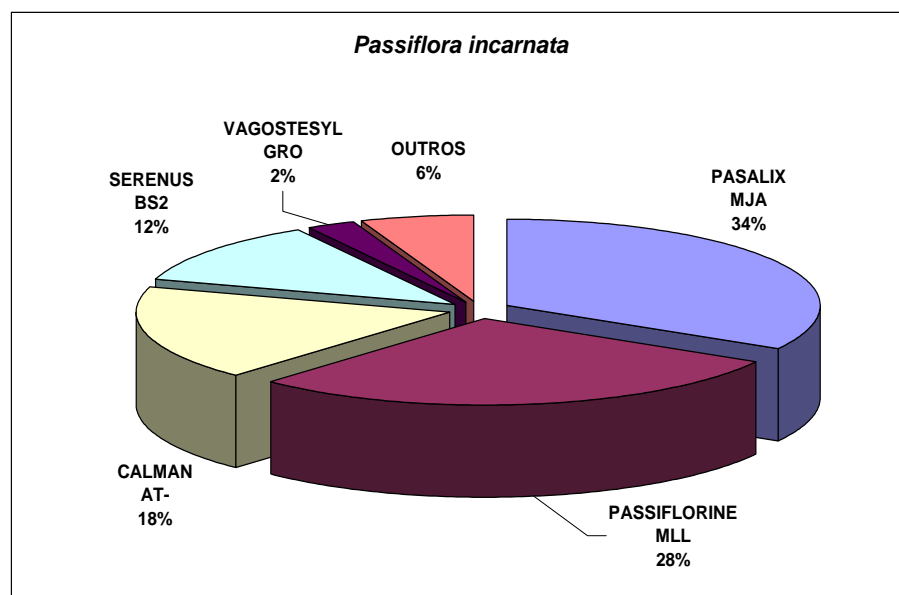
As Tabelas 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 e 36 apresentam informações gerais sobre as plantas selecionadas. As Tabelas 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35 e 37 apresentam informações toxicológicas obtidas junto às fontes de referência pesquisadas para as dez plantas medicinais selecionadas.



A tabela 38 apresenta o número de referências que apresentaram informações sobre as plantas medicinais selecionadas pesquisadas no MEDLINE/PubMed entre os anos de 1966 e 2003, utilizando o nome da planta em inglês e em latim, e utilizando como palavra-chave o termo “*toxicity*”. As Figuras 14 e 15 apresentam os resultados desta busca.

As Tabelas 39 e 40 apresentam um resumo dos artigos sobre *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum* pesquisados nas bases de dados MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science, respectivamente, relacionados ao termo “*toxicity*”.

**Figura 4** – Principais nomes comerciais, fabricantes e sua participação no mercado brasileiro (percentual de participação de cada especialidade farmacêutica no faturamento do mercado brasileiro de medicamentos à base de *Passiflora incarnata* em 2002)



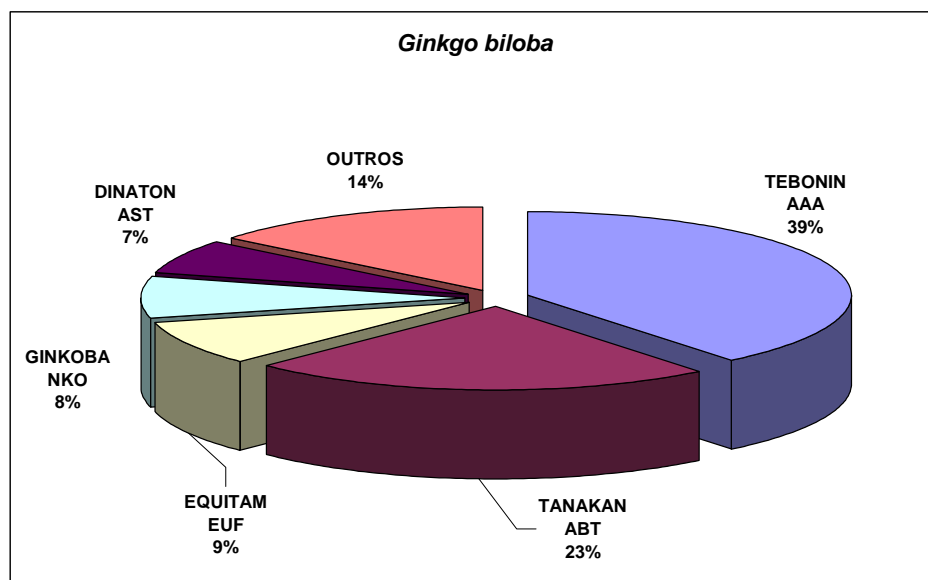
MJA: Marjan; MLL: Millet Roux; AT: Ativus; BS2: Biolab Sanus; GRO: Gross  
 Fonte: IMS Health - dados pesquisados em outubro de 2003

**Tabela 8: Composição de cada especialidade farmacêutica à base de *Passiflora incarnata*.**

Nomes Comerciais	Composição
Pasalix	Comprimido: extrato seco de: <i>Passiflora incarnata</i> L. 0,1g; <i>Crataegus oxycantha</i> L. 0,03g; <i>Salix alba</i> L. 0,1g. Líquido (cada 5 ml): extrato fluido de <i>Passiflora incarnata</i> L. 0,5 ml; alcoolato de <i>Crataegus oxycantha</i> L. 0,35 ml; extrato mole de <i>Salix alba</i> L. 0,25g.
Passiflorine	Cálcio, crataego, magnésio, maracujá ( <i>Passiflora</i> ), peptona, salgueiro ( <i>Salix</i> sp), Vitamina D.
Calman	<i>Passiflora incarnata</i> extrato seco 0,1g, <i>Crataegus oxycantha</i> extrato seco a 0,03g, <i>Salix alba</i> extrato seco 0,1g.
Serenus	Drágea: extrato seco de <i>Passiflora alata</i> , A.(mínimo 1,5% como isovitexina) 75mg, extrato seco de <i>Crataegus oxycantha</i> L. (mínimo de 1,8% de vitexina-2''-ramnosídeo) 60 mg, extrato seco de <i>Adonis vernalis</i> L. 50mg.
Vagotesyl	Drágea: sulfato de atropina 0,18g; cloridrato de papaverina 2,5 mg; fenobarbital 23 mg; extrato fl. de <i>Leptolobium elegans</i> 20 mg, extrato fl. de <i>Passiflora incarnata</i> 20 mg.

Fonte: PR VADE MÉCUM (2001); [www.bulafácil.com.br](http://www.bulafácil.com.br)

**Figura 5**– Principais nomes comerciais, fabricantes e sua participação no mercado brasileiro (percentual de participação de cada especialidade farmacêutica no faturamento do mercado brasileiro de medicamentos à base de *Ginkgo biloba* em 2002).



AAA: Altana Pharma; ABT: Abbott ; EUF: Eurofarma; NKO: Nikkho; AST: Asta Médica

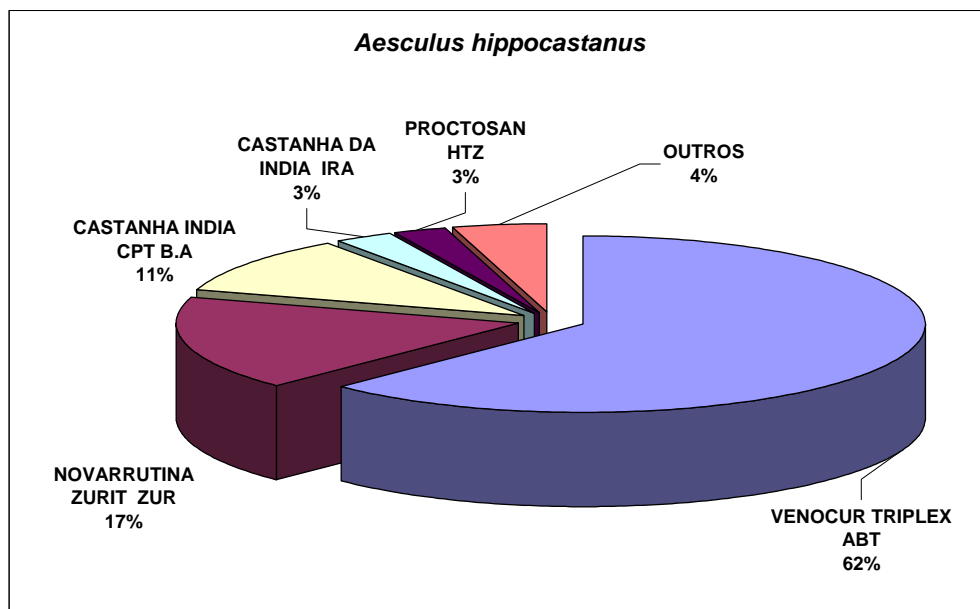
Fonte: IMS Health - dados pesquisados em outubro de 2003

**Tabela 9: Composição de cada especialidade farmacêutica à base de *Ginkgo biloba*.**

Nomes Comerciais	Composição
Tebonin	Comprimido: extrato seco de <i>Ginkgo biloba</i> EGb 761 (50:1): 40mg, 80mg ou 120mg. Solução oral (cada ml): extrato de <i>Ginkgo biloba</i> EGb 761 (50:1): 40 mg.
Tanakan	Comprimido revestido: 40 mg extrato seco de <i>Ginkgo biloba</i> (EGb 761). Tanakan F comprimido revestido: 80 mg de extrato seco de <i>Ginkgo biloba</i> (EGb 761).
Equitam	Comprimido revestido: extrato seco de <i>Ginkgo biloba</i> 40mg ou 80mg.
Ginkoba	Comprimido revestido: extrato seco de <i>Ginkgo biloba</i> 40mg ou 80mg.
Dinaton	Comprimido revestido: extrato seco de <i>Ginkgo biloba</i> 40mg ou 80mg.

Fonte: PR VADE MÉCUM (2001); [www.bulafácil.com.br](http://www.bulafácil.com.br)

**Figura 6**– Principais nomes comerciais, fabricantes e sua participação no mercado brasileiro (percentual de participação de cada especialidade farmacêutica no faturamento do mercado brasileiro de medicamentos à base de *Aesculus hippocastanum* em 2002).



ABT: Abbott; ZURIT ZUR: Zurita; B.A: Farmabraz Beta Atalaia; IRA: Infabra; HTZ: Hertz Medicamentos

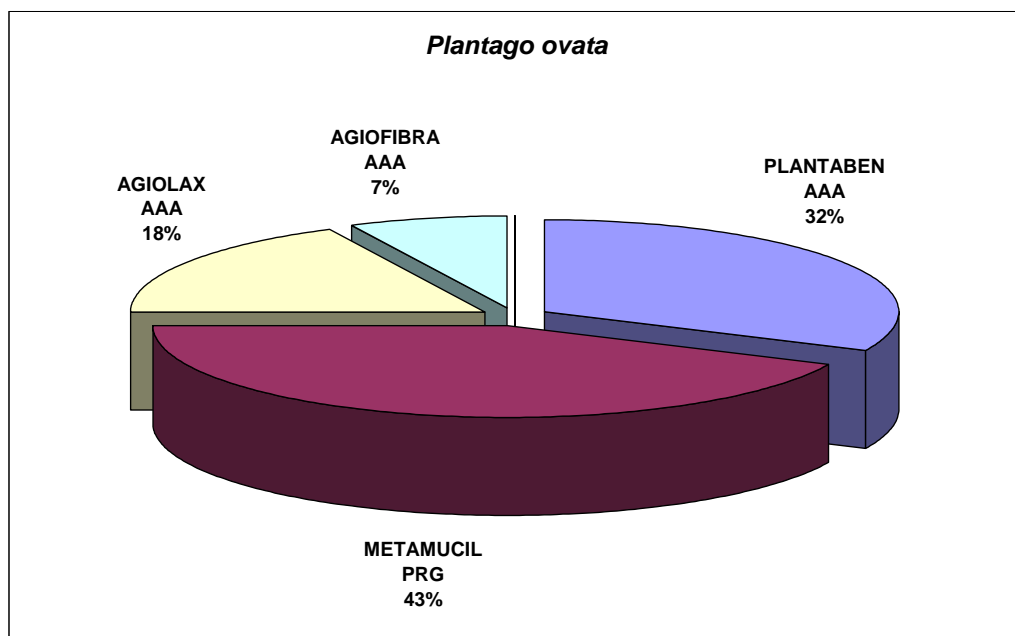
Fonte: IMS Health - dados pesquisados em outubro de 2003

**Tabela 10: Fórmula de cada especialidade farmacêutica à base de *Aesculus hippocastanum*.**

Nomes Comerciais	Composição
Venocur Triplex	Drágea: rutosídeo 300mg, extrato seco de castanha da índia 100mg, extrato seco de miroton (extratos secos padronizados dos glicosídeos totais de <i>Andonis vernalis</i> , <i>Convallaria majalis</i> , <i>Nerium oleander</i> , <i>Scilla maritima</i> var <i>alba</i> ) 150 UC (unidades cobaio).
Novarrutina	Solução oral (cada ml): Extrato fluido de: <i>Aesculus hippocastanum</i> 0,1ml, <i>Polygonum punctatum</i> 0,1ml , extrato fluido de <i>Smilax japicanga</i> 0,4ml, rutina 20mg. Comprimidos: Extrato seco de: <i>Aesculus hippocastanum</i> 100mg, <i>Polygonum punctatum</i> 100mg , extrato fluido de <i>Smilax japicanga</i> 100mg, rutina 20mg.
Castanha da Índia CPT	Castanha da Índia, hamamélis, rutina, vitamina C
Castanha da Índia	----
Proctosan	Castanha da índia, hamamelis, lidocaína, mentol, azuleno (tópico)

Fonte: PR VADE MÉCUM (2001); [www.bulafácil.com.br](http://www.bulafácil.com.br)

**Figura 7** – Principais nomes comerciais, fabricantes e sua participação no mercado brasileiro (percentual de participação de cada especialidade farmacêutica no faturamento do mercado brasileiro de medicamentos à base de *Plantago ovata* em 2002).



PRG: Procter Gamble; AAA: Altana Pharma.

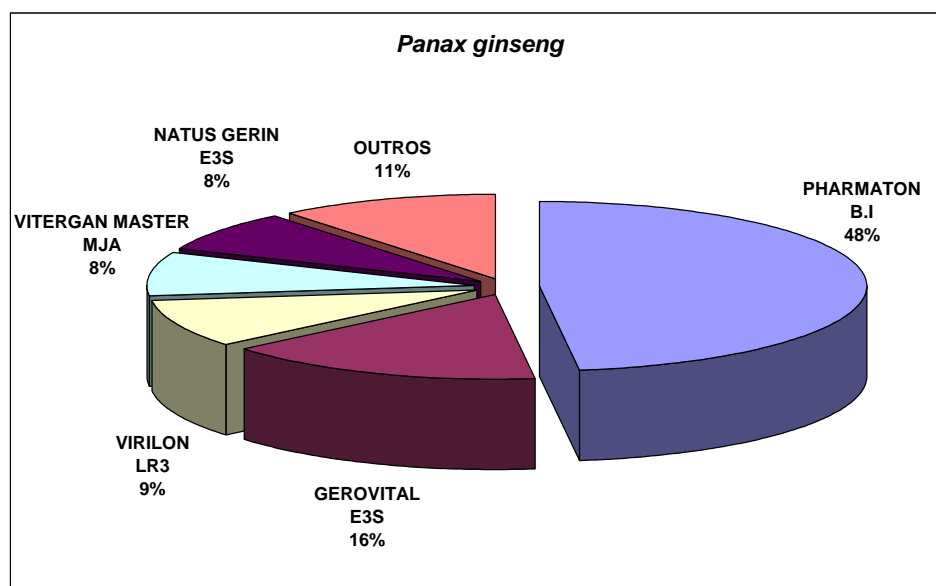
Fonte: IMS Health - dados pesquisados em outubro de 2003

**Tabela 11:** Fórmula de cada especialidade farmacêutica à base de *Plantago ovata*.

Nomes Comerciais	Composição
Metamucil	Cada envelope contém mucilóide hidrófilo de Psyllium 3,4g.
Plantaben	Pó efeverscente (cada 5g): <i>Plantago ovata</i> 3,5g ; sacarina sódica 0,03g.
Agiofibra	Frascos (cada 5g): semente de <i>Plantago ovata</i> 3,25g; casca da semente de <i>Plantago ovata</i> 0,11g.
Agiolax	Frasco e envelope (cada 5g): Semente de <i>Plantago ovata</i> 2,6g; casca da semente de <i>Plantago ovata</i> 0,11g; fruto de <i>Cassia angustifolia</i> (Sene) 0,5 a 0,66 g.

Fonte: PR VADE MÉCUM (2001); [www.bulafácil.com.br](http://www.bulafácil.com.br)

**Figura 8**– Principais nomes comerciais, fabricantes e sua participação no mercado brasileiro (percentual de participação de cada especialidade farmacêutica no faturamento do mercado brasileiro de medicamentos à base de *Panax ginseng* em 2002).



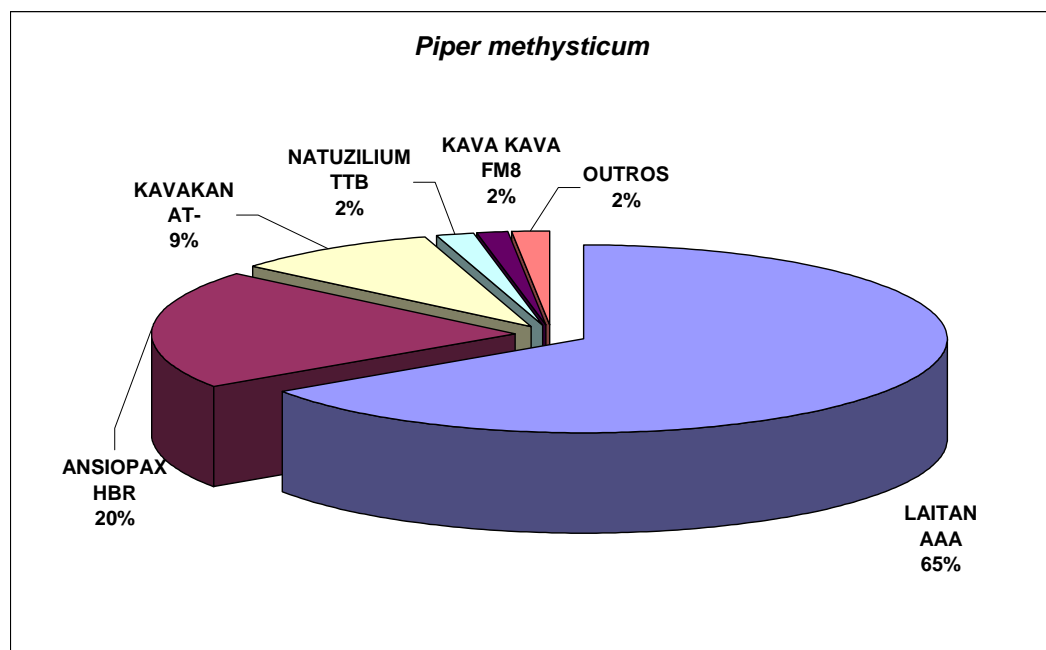
B.I.: Boehringer; E3S: EMS Sigma Pharma; LR3: Luper; MJA: Marjan.  
 Fonte: IMS Health - dados pesquisados em outubro de 2003

**Tabela 12: Fórmula de cada especialidade farmacêutica à base de *Panax ginseng*.**

Nomes Comerciais	Composição
Pharmaton	Cápsulas: Extrato padronizado de Ginseng (G115) 40 mg; vitaminas A, B1, B2, B6, B12, C, D, E, nicotinamida, pantotenato de cálcio, ácido fólico, rutosídeos, ferro, cálcio, fósforo, cobre, potássio, manganês, magnésio, zinco e lecitina.
Gerovital	Cápsulas: extrato seco de Ginseng 100 mg; vitaminas A, B1, B2, B6, C, D, E, biotina, nicotinamida, pantotenato de cálcio, fluoreto de sódio, cálcio, sulfato ferroso, iodeto de potássio, sulfato de magnésio, sulfato de manganês, sulfato de potássio, fósforo.
Virilon	Drágea: extrato de Ginseng 100 mg; extrato de catuaba; extrato de marapuama; vitamina E, B1, B2, B6, B12, nicotinamida.
Vitergan Master	Cápsulas: extrato padronizado de <i>Panax ginseng</i> (40 mg); vitaminas A, B1, B2, B6, B12, C, D, E, nicotinamida, pantotenato de cálcio, ácido fólico, rutosídeos, ferro, cálcio, fósforo, cobre, potássio, manganês, magnésio, zinco e lecitina.
Natus Gerin	Cápsula: ginseng 200 mg; vitamina B2, B6, B12, A, C, E, sulfato ferroso, fosfato de bicálcio, pantotenato de cálcio; bitartarato hidrogenado de colina; nicotinamida; inositol; metionina; adenosina; biotina; ácido fólico.

Fonte: PR VADE MÉCUM (2001); [www.bulafácil.com.br](http://www.bulafácil.com.br)

**Figura 9**– Principais nomes comerciais, fabricantes e sua participação no mercado brasileiro (percentual de participação de cada especialidade farmacêutica no faturamento do mercado brasileiro de medicamentos à base de *Piper methysticum* em 2002).



AAA: Altana Pharma; HBR: Hebron; AT-: Ativus; TTB: Teuto Brasileiro; FM8: Flora Medicinal

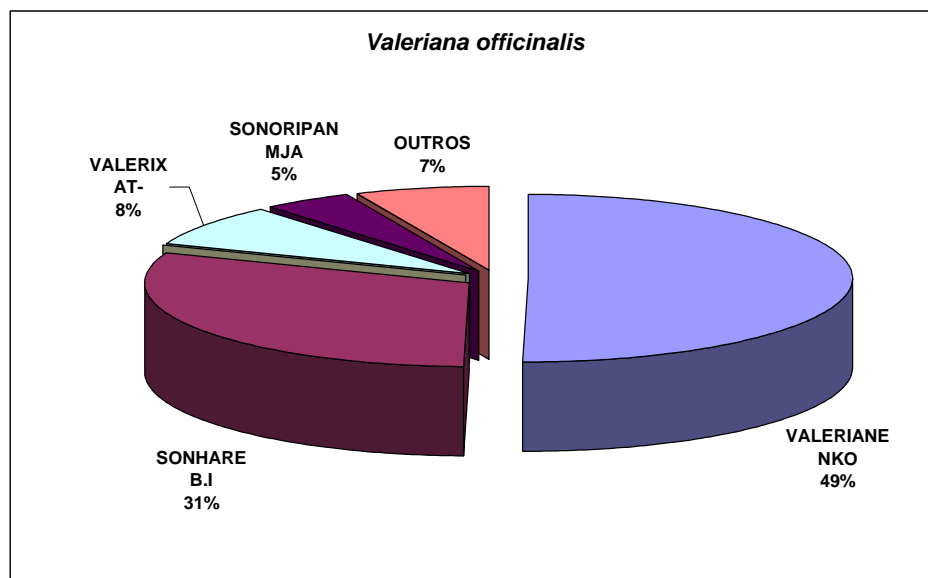
Fonte: IMS Health data - dados pesquisados em outubro de 2003

**Tabela 13: Fórmula de cada especialidade farmacêutica à base de *Piper methysticum*.**

Nomes Comerciais	Composição
Laitan	Cápsula: extrato seco WS 1490 de <i>Piper methysticum</i> G. Forster (equivalente a 70 mg de kava-lactonas) 100 mg.
Ansiopax	Cápsula: extrato seco de <i>Piper methysticum</i> G. Forster 150 mg
Kavakan	Cápsulas extrato seco <i>Piper methysticum</i> (a 30% de kava lactonas – equivalente a 70 mg de kava lactonas) 235 mg
Natuzilium	Cápsula: extrato seco de <i>Piper methysticum</i> 100 mg.
Kava kava	Cápsula: extrato seco de <i>Piper methysticum</i> padronizado a 40% de kavalactonas 150 mg

Fonte: PR VADE MÉCUM (2001); [www.bulafácil.com.br](http://www.bulafácil.com.br)

**Figura 10**– Principais nomes comerciais, fabricantes e sua participação no mercado brasileiro (percentual de participação de cada especialidade farmacêutica no faturamento do mercado brasileiro de medicamentos à base de *Valeriana officinalis* em 2002).



NKO:Nikkho ; B.I: Boehringer Ingelheim ; AT-: Ativus ; MJA: Marjan  
 Fonte: IMS Health - dados pesquisados em outubro de 2003

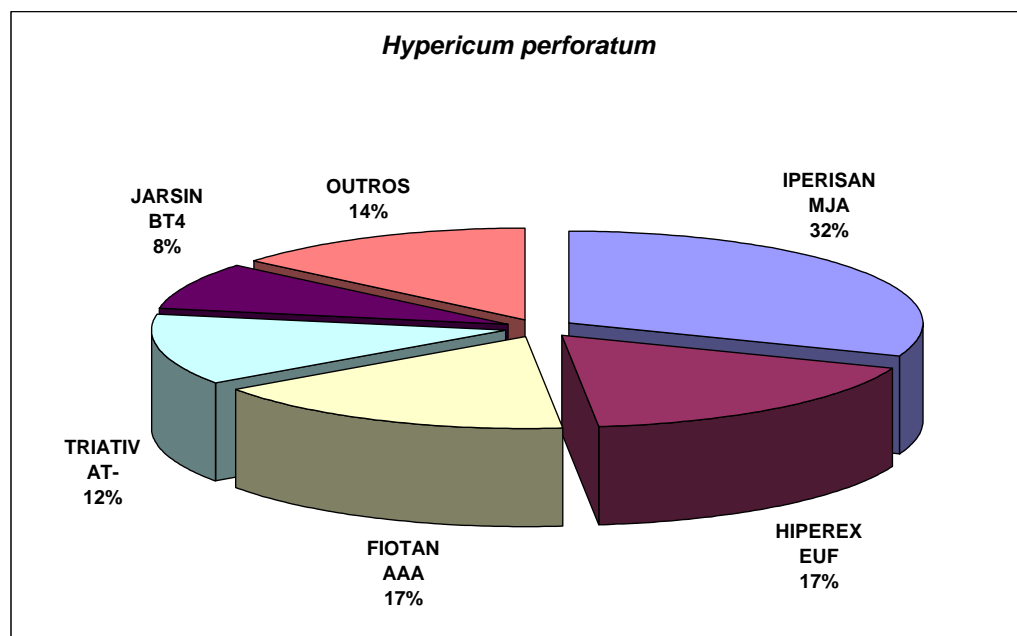
**Tabela 14: Fórmula de cada especialidade farmacêutica à base de *Valeriana officinalis*.**

Nomes Comerciais	Composição
Valeriane	Drágea: extrato seco de <i>Valeriana officinalis</i> 50 mg padronizado a 0,4mg (0,8%) de ácidos valerênicos.
Sonhare	Drágea: extrato seco de <i>Valeriana officinalis</i> 50 mg
Valerix	Comprimido revestido extrato seco <i>Valeriana officinalis</i> L. a 0,8% de ácidos valerênicos (equivalente a 0,4 mg de ácido val.)
Sonoripan	Drágea: extrato seco de <i>Valeriana officinalis</i> 50 mg

Fonte: PR VADE MÉCUM (2001); [www.bulafácil.com.br](http://www.bulafácil.com.br)



**Figura 11**– Principais nomes comerciais, fabricantes e sua participação no mercado brasileiro (percentual de participação de cada especialidade farmacêutica no faturamento do mercado brasileiro de medicamentos à base de *Hypericum perforatum* em 2002).



MJA: Marjan; EUF: Eurofarma; AAA: Altana Pharma; AT-: Ativus ; BT4: Biosintética

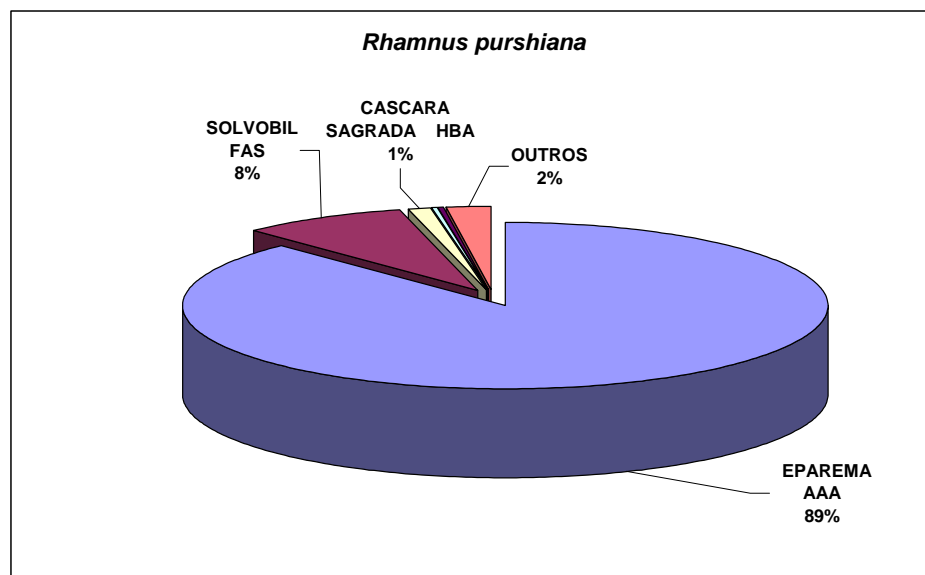
Fonte: IMS Health - dados pesquisados em outubro de 2003

**Tabela 15:** Fórmula de cada especialidade farmacêutica à base de *Hypericum perforatum*.

Nomes Comerciais	Composição
Iperisan	Comprimido revestido: extrato seco de <i>Hypericum perforatum</i> 300mg
Hiperex	Comprimido revestido: extrato padronizado de <i>Hypericum perforatum</i> 300mg
Fiotan	Comprimido revestido: extrato seco LI 160S de <i>Hypericum perforatum</i> 300 mg
Triativ	Comprimido revestido extrato seco <i>Hypericum perforatum</i> 300 mg a 0,3% de hipericina
Jarsin	Drágeas: extrato seco LI 160 de <i>Hypericum perforatum</i> 300mg

Fonte: PR VADE MÉCUM (2001); [www.bulafácil.com.br](http://www.bulafácil.com.br)

**Figura 12**– Principais nomes comerciais, fabricantes e sua participação no mercado brasileiro (percentual de participação de cada especialidade farmacêutica no faturamento do mercado brasileiro de medicamentos à base de *Rhamnus purshiana* em 2002).



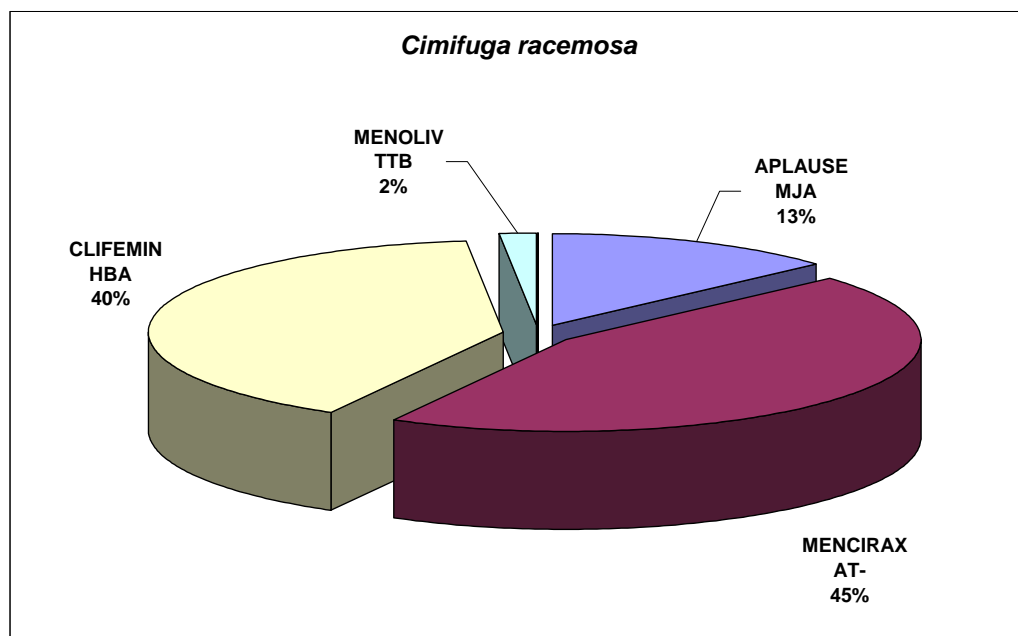
AAA: Altana Pharma; FAS: Farmasa; HBA: Herbarium  
 Fonte: IMS Health - dados pesquisados em outubro de 2003

**Tabela 16: Fórmula de cada especialidade farmacêutica à base de *Rhamnus purshiana*.**

Nomes Comerciais	Composição
Eparema	Drágeas: extrato mole composto de boldo, cáscara sagrada e ruibarbo 125 mg; solução oral (cada 5 ml) e flaconetes (cada 10 ml) : extrato fluido composto de boldo, cáscara sagrada e ruibarbo 1030 mg.
Solvobil	Extrato fluido alcachofra (1% cinarina) – 200 mg, extrato mole de boldo (0,048% boldina) – 96,25 mg, extrato mole de cáscara sagrada (2,6% antraquinonas) – 142,5 mg, extrato mole de beladona (1% alcalóides como atropina) – 5 mg
Cáscara Sagrada	Cada cápsula contém em média cáscara sagrada 250 mg

Fontes: PR VADE MÉCUM (2001); [www.bulafácil.com.br](http://www.bulafácil.com.br)

**Figura 13**– Principais nomes comerciais, fabricantes e sua participação no mercado brasileiro (percentual de participação de cada especialidade farmacêutica no faturamento do mercado brasileiro de medicamentos à base de *Cimicifuga racemosa* em 2002).



AT-: Ativus ; HBA: Herbarium ; MJA: Marjan ; TTB: Teuto Brasileiro .

Fonte: IMS Health - dados pesquisados em outubro de 2003

**Tabela 17: Fórmula de cada especialidade farmacêutica à base de *Cimicifuga racemosa*.**

Nomes Comerciais	Composição
Mencirax	Comprimidos revestidos: 270 mg de extrato seco ( <i>Cimicifuga racemosa</i> L. A 5% de triterpenos glicosídeos, equivalente a 13,5 mg de triterpeno)
Clifemin	Cápsulas de extrato seco de <i>Cimicifuga racemosa</i>
Aplause	Comprimido: extrato seco de <i>Cimicifuga racemosa</i> L. 20 mg
Menoliv	Cápsula gelatinosa: extrato seco de <i>Cimicifuga racemosa</i> L. 80 mg (equivalente a 2,5% de 27 deoxyacteina)

Fonte: PR VADE MÉCUM (2001); [www.bulafácil.com.br](http://www.bulafácil.com.br)

**Tabela 18 – Informações sobre *Passiflora incarnata* L. em bases de informações selecionadas**

Família <sup>1,2</sup>	Passifloraceae (há cerca de 400 espécies do gênero <i>Passiflora</i> , entre elas: <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Passiflora alata</i> , <i>Passiflora antioquiensis</i> , entre outras.
Nome Farmacopéico <sup>1,2</sup>	Passiflorae herba
Nomes em outros idiomas <sup>2</sup>	Passionflower herb (inglês), maypop passion flower (inglês), Passionblumenkraut (alemão)
Distribuição geográfica <sup>1,2</sup>	Parte meridional dos EUA, México, América Central e América do Sul.
Cultivo comercial <sup>2,5,7</sup>	Regiões tropicais e subtropicais, incluindo Flórida, Guatemala e Índia
Partes da planta utilizadas <sup>1,2,4,8</sup>	Partes aéreas secas cortadas ou fragmentadas. Pode conter flores ou frutos.
Constituintes <sup>4,8</sup>	Flavonóides (especialmente glicosídeos C da apigenina e luteolina), maltol em pequena quantidade, traços de óleo essencial contendo mais de 150 componentes, traços de alcalóides (ex. harmana, que não deve exceder 0,01%), ginocardina < 0,1% (glicosídeo cianogênico).
Especificações <sup>2,8</sup>	Preparação das partes aéreas secas contendo flavonóides, maltol, derivados cumarínicos e pequena quantidade de óleos essenciais. A concentração de harmana não deve exceder 0,01%.
Dosagens recomendadas <sup>4</sup>	0,5 a 2g, 3 a 4 vezes ao dia
Indicações <sup>2,7</sup>	Tratamento da ansiedade, taquicardia nervosa, insônia, irritabilidade
Testes recomendados <sup>8</sup>	Teste de identificação: características macroscópicas e microscópicas; materiais estranhos; cinzas totais, perda por dessecação. Ensaio: determinação da % total de flavonóides por espectrofotometria de absorção.
Doseamento <sup>8</sup>	Calcula-se a porcentagem de flavonóides, expresso como vitexina, por espectrofotometria de absorção.

(1) The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide

(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs

(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

(4) Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)

(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex

(6) Mills,S; Bone,K.: Principles and Practice of Phytotherapy

(7) PDR for Herbal Medicines – 2ª edição (2000)

(8) European Pharmacopeia 3rd edition, Supplement 2001

(9) United States Pharmacopeia USP 24/NF 19 (2000)

**Tabela 19 - Informações toxicológicas sobre *Passiflora incarnata* L. em bases de informações selecionadas**

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL50	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants	0	0	0	0	0	0
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)	Não foi observada toxicidade aguda em camundongos após administração intraperitoneal (doses até 500 mg/kg e 900 mg/kg)	0	Nenhuma modificação no peso, temperatura retal e coordenação motora em ratos Sprague-Dawley após 21 dias de tratamento com 10 mg/kg de extrato hidroalcoólico, equivalente a 5g/kg da droga.	0	0	0
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	Em Ratos: Intraperitoneal: 3510 mg/kg Oral > 15g/kg Subcutânea > 10 g/kg Em camundongos: Intraperitoneal: 3140 mg/kg Oral > 15g/kg Subcutânea = 8300 mg/kg	0	0	Nenhum efeito observado em um experimento em que ratas receberam 400 mg/kg do extrato do 7º ao 17º dia de gestação.	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	x	x	x	x	x	x

0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado

X = Não há informação sobre a planta pesquisada

**Tabela 20 - Informações sobre *Ginkgo biloba* L. em bases de informações selecionadas**

Família <sup>1,2</sup>	Ginkgoaceae
Nome Farmacopéico <sup>1,2</sup>	Ginkgo Folium
Nomes em outros idiomas <sup>2,3,6,7</sup>	Duck foot tree (inglês), maidenhair tree (inglês), Ginkgoblätter (alemão)
Distribuição geográfica <sup>3</sup>	Planta originária da China, cresce ornamentalmente na Austrália, sudeste da Ásia, Europa, Japão, Estados Unidos
Cultivo comercial <sup>3</sup>	França e Estados Unidos
Partes da planta utilizadas <sup>1,2,7,9</sup>	Folhas secas ou frescas, sementes
Constituintes <sup>1,2,6</sup>	O extrato seco é caracterizado por 22 a 27% de glicosídeos flavonóides e ésteres do ácido cumarínico; 5-7% de terpenóides, incluindo: ginkgolídeos A, B, C, J e bilobalídeos; ácidos ginkgólícos abaixo de 5 ppm.
Especificações <sup>6</sup>	O extrato seco purificado das folhas secas é preparado em acetona-água (droga/extrato na proporção de 35-67:1, em média 50:1)
Dosagens recomendadas <sup>1,2,3</sup>	120 a 240 mg diárias em 2 ou 3 doses do extrato seco na forma farmacêutica líquida ou sólida (para insuficiência cerebral) e 120 a 160 mg do extrato nativo seco nos casos de vertigens e zumbidos e na doença arterial oclusiva
Indicações <sup>2,6</sup>	Sintomas associados à insuficiência cerebral como perda de memória, depressão, doença arterial periférica oclusiva; vertigens e zumbidos de origem vascular
Testes recomendados <sup>9</sup>	Materiais orgânicos, resíduos de pesticidas, perda por dessecação, cinzas totais, limites microbianos
Doseamento <sup>9</sup>	Calcula-se a porcentagem de glicosídeos flavonóides através de cromatografia líquida

(1) The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide

(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs

(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

(4) Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)

(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex

(6) Mills,S; Bone,K.: Principles and Practice of Phytotherapy

(7) PDR for Herbal Medicines – 2ª edição (2000)

(8) European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001

(9) United States Pharmacopea USP 24/NF 19 (2000)

**Tabela 21 - Informações toxicológicas sobre *Ginkgo biloba* L. em bases de informações selecionadas**

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	Baixa toxicidade aguda	Em camundongos: via oral: 7725 mg/kg via intravenosa: 1100 mg/kg	0	Baixa toxicidade crônica	Sem efeitos teratogênicos	Sem efeitos mutagênicos
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	Baixa toxicidade aguda	Em camundongos: via oral: 7725 mg/kg via intravenosa: 1100 mg/kg	0	Baixa toxicidade crônica	Sem efeitos teratogênicos	Sem efeitos mutagênicos
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants	0	0	0	0	Sem efeitos teratogênicos	0
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP) <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	0	0	0	0	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	0	Em camundongos: via oral: 7,7 g/kg	0	Estudos de 27 semanas com doses iniciais de 20g e 100 mg/kg/dia aumentando gradativamente para 400 e 500 mg/kg/dia: em ratos e cães não causaram danos hepáticos ou renais.	Administração oral de doses de 900 e 1600 mg/kg/dia a coelhas e ratas respectivamente não causaram efeitos teratogênicos nem afetaram a reprodução.	Estudos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> não mostraram efeitos teratogênicos.

0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado

X = Não há informação sobre a planta pesquisada

<sup>1</sup> *Ginkgo biloba* não consta de ESCOP (1999), porém foi incluída em ESCOP (2003), a qual não pôde ser utilizada neste estudo devido a sua recente publicação.

**Tabela 22 - Informações sobre *Aesculus hippocastanum* L. em bases de informações selecionadas**

Família <sup>1,2</sup>	Hipocastanaceae
Nome Farmacopéico <sup>2</sup>	Hipocastani semen
Nomes em outros idiomas <sup>1,2,3,6</sup>	Horse chestnut seed (inglês), Rosskastaniensamen (alemão), graine de marronnier d'Inde, aescule (francês)
Distribuição geográfica <sup>2,5,7</sup>	Nativa da Península Balcânica, Bulgária, Himalaia
Cultivo comercial <sup>3,7</sup>	Estados Unidos e Europa, em especial na Inglaterra e Dinamarca
Partes da planta utilizadas <sup>1,2,3</sup>	Óleo extraído das sementes secas, folhas secas e sementes secas
Constituintes <sup>1,2,6</sup>	Contém 3-6% de uma mistura complexa de saponinas triterpenóides chamada de escina ou aescina, flavonóides, taninos, quinonas, esteróis e ácidos graxos.
Especificações <sup>1,2,6</sup>	O extrato seco deve conter 16-20% de glicosídeos triterpenóides
Dosagens recomendadas <sup>6,7</sup>	1-2 g das sementes secas por dia; 2-3 comprimidos de 200 mg do extrato concentrado 5:1, padronizado para conter 40 mg de escina. Uso tópico (gel) de 1-2% aplicado várias vezes ao dia.
Indicações: <sup>2,4,7</sup>	Insuficiência venosa crônica (tratamento dos sintomas causados por patologias das veias dos membros inferiores como edemas, dor e cansaço)
Testes recomendados:	Não consta da European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001 e nem da United States Pharmacopea USP 24/NF19 (2000).
Doseamento:	Não consta da European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001 e nem da United States Pharmacopea USP 24/NF19 (2000).

((1) The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide

(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs

(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

(4) Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)

(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex

(6) Mills, S.; Bone, K.: Principles and Practice of Phytotherapy

(7) PDR for Herbal Medicines – 2ª edição (2000)

(8) European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001

(9) United States Pharmacopea USP 24/NF 19 (2000)



**Tabela 23 - Informações Toxicológicas sobre *Aesculus hippocastanum* L. em bases de informações selecionadas**

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	Somente informa DL <sub>50</sub>	Via oral: Em camundongos: 990mg/kg Em ratos: 2150 mg/kg Em coelhos: 1530 mg/kg Em cães: 130 mg/kg	0	Em cães: doses >80 mg/kg por 34 semanas : irritação gástrica; ratos: nenhuma toxicidade observada com doses de até 400 mg/kg.	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	Somente informa DL <sub>50</sub>	Via oral: Em camundongos: 990mg/kg Em ratos: 2150 mg/kg Em coelhos: 1530 mg/kg Em cães: 130 mg/kg	Em ratos, as doses 9 e 30 mg/kg por via intravenosa por 8 semanas não produziram efeito.	Em cães: doses >80 mg/kg por 34 semanas : irritação gástrica; ratos: nenhuma toxicidade observada com doses de até 400 mg/kg.	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants	0	0	0	0	Com o extrato alcoólico 40% não se observou teratogenicidade ou embriotoxicidade em ratos ou coelhos após 1,6 mg/kg.	O extrato alcoólico 30% não mostrou evidência de mutagenicidade nos testes com cepas de <i>S. typhimurium</i> TA98 e TA100 (200 mcg/ml)
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)	Somente informa DL <sub>50</sub>	Via oral: camundongos: 990mg/kg; ratos: 2150 mg/kg, coelhos: 1530 mg/kg, cobaias: 1120 mg/kg Via intraperitoneal: camundongos: 342 mg/kg; Via intravenosa: camundongos: 138 mg/kg; cobaias: 465 mg/kg, ratos: 165 mg/kg. Em aves jovens de 2 semanas de idade = 10,6g/kg e em <i>hamsters</i> : 10,7 g/kg ext. aquoso	Doses diárias de 9, 30, 90 mg/kg via intravenosa em ratos de 8 semanas.: 90 mg/kg = 8 em 30 morreram; 9 mg/kg = bem tolerado; 30 mg/kg = dose sem efeito	Nenhum efeito tóxico após 34 semanas via oral em cães (20, 40, 80 mg/kg/dia 5 dias por semana) e em ratos: 100, 200 e 400 mg/kg. Dose máx. para cães e ratos igual a 8 e 40 vezes a dose terapêutica em humanos.	Sem efeitos significantes comparado aos animais de controle com doses diárias orais de 100 e 300 mg/kg em ratos e coelhos, respectivamente. Redução do peso dos fetos em coelhas que receberam 300 mg/kg (30 vezes a dose terapêutica em humanos)	Teste de mutagenicidade de Ames com <i>S. typhimurium</i> TA98 = resposta negativa sem ativação; fraca resposta positiva com ativação de S9 (fator 2-3). Sugere-se que a quercetina seja o princípio mutagênico, mas não é relevante em humanos.
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	Somente informa DL <sub>50</sub>	Em aves jovens (via oral) dose única da porção hidrossolúvel: 10,6 g/kg	0	0	0	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	Baixa toxicidade aguda, alto índice terapêutico	Em aves jovens (via oral) dose única da porção hidrossolúvel: 10,6 g/kg e para semente seca após 2 doses consecutivas: 6,5 g/kg.	0	Baixa toxicidade crônica	0	0

0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado

X = Não há informação sobre a planta pesquisada

**Tabela 24 - Informações sobre *Plantago ovata* Forsk. em bases de informações selecionadas**

Família <sup>1,2</sup>	Plantaginaceae (outras espécies: <i>Plantago afra</i> L.; <i>Plantago indica</i> L.; <i>Plantago asiatica</i> )
Nome Farmacopéico <sup>2,3</sup>	Plantaginis ovatae testa
Nomes em outros idiomas <sup>1,2,3</sup>	Psylliumseed husk, blonde (inglês), Isphagula husk (inglês), Indische Flohsamenschalen (alemão)
Distribuição geográfica <sup>2,3</sup>	Nativa do Irã e da Índia
Cultivo comercial <sup>2</sup>	Extensivamente cultivada no Irã, Índia e outros países, incluindo o Paquistão, Europa ocidental, regiões subtropicais
Partes da planta utilizadas <sup>1,2,7</sup>	Parte externa das sementes secas
Constituintes <sup>1,2</sup>	A semente é constituída de 5-10% de lipídeos com ácidos graxos insaturados, esteróis, 10-15% de polissacarídeos mucilaginosos, 15-20% de proteínas, 5-13% de óleos, pequenas quantidades de fitoesteróis, triterpenos.
Dosagens recomendadas <sup>3,7</sup>	4 a 5 g da formulação pó (1 a 4 vezes ao dia) umedecida com 150 ml de água morna e ingerida com água logo após o preparo
Indicações <sup>2,4,7</sup>	Constipação intestinal crônica, síndrome do intestino irritável, como adjuvante no tratamento da hipercolesterolemia, tratamento sintomático a curto prazo da diarreia não específica
Testes recomendados <sup>9</sup>	Características botânicas, absorção de água, cinzas totais, cinzas insolúveis em ácido clorídrico, materiais orgânicos estranhos.
Doseamento <sup>9</sup>	Não é realizado doseamento. A identificação é realizada através de absorção de água: as semente de <i>Plantago ovata</i> ocupam um volume mínimo de 10 ml após terem sido umedecidas com água

(1) The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide

(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs

(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

(4) Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOPE)

(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex

(6) Mills,S; Bone,K.: Principles and Practice of Phytotherapy

(7) PDR for Herbal Medicines – 2ª edição (2000)

(8) European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001

(9) United States Pharmacopea USP 24/NF 19 (2000)

**Tabela 25 - Informações toxicológicas sobre *Plantago ovata* Forsk. em bases de informações selecionadas**

<b>Fontes de referência</b>	<b>Toxicidade aguda</b>	<b>DL<sub>50</sub></b>	<b>Toxicidade subaguda</b>	<b>Toxicidade crônica</b>	<b>Teratogenicidade</b>	<b>Mutagenicidade</b>
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants	0	0	0	0	Não há informações disponíveis sobre o potencial teratogênico	Não há informações disponíveis sobre mutagenicidade, carcinogenicidade ou efeitos sobre a fertilidade
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)	0	0	0	0	0	0
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	0	0	0	0	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	X	X	X	X	X	X

0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado    X = Não há informação sobre a planta pesquisada

**Tabela 26 - Informações sobre *Panax ginseng* C.A.Meyer em bases de informações selecionadas**

Família <sup>1,2</sup>	Araliaceae
Nome Farmacopéico <sup>1,2 3</sup>	Ginseng radix
Nomes em outros idiomas <sup>1,2 3,6</sup>	Korean ginseng, panax, man root (inglês), Ginsengwurzel, Kraftwurzel (alemão), racine de ginseng (francês)
Distribuição geográfica <sup>2,3</sup>	China, Japão, Coreia e Rússia
Cultivo comercial <sup>2</sup>	China, Japão, Coreia e Rússia
Partes da planta utilizadas <sup>1,2,7</sup>	Rizomas e raízes
Constituintes <sup>1,2,6</sup>	Complexas misturas de saponinas triterpenóides conhecidas como ginsenosídeos (pelo menos 30 ginsenosídeos já foram isolados e caracterizados, entre eles o Rb1 e Rg1); polissacarídeos e óleos essenciais, entre outros. As raízes contém no mínimo 1,5% de ginsenosídeos. Os extratos padronizados utilizados em estudos clínicos possuem 4% de ginsenosídeos.
Especificações <sup>8</sup> :	Contém não menos que 0,40% de ginsenosídeos combinados Rg1 (C42H72O14) e Rb1 (C54H92O23, 3H2O) calculados em referência a droga seca.
Dosagens recomendadas <sup>3</sup>	1-2 g em 150 ml de água para decocção; extrato fluido 1:1 (g/ml) : 1-2 ml; tintura 1:5 (g/ml): 5-10 ml; extrato padronizado (4% de ginsenosídeos totais) : 100 mg duas vezes ao dia
Indicações <sup>2,7</sup>	Agente profilático e restaurativo da capacidade mental e física nos casos de fraqueza, exaustão, cansaço e perda da concentração.
Testes recomendados <sup>8,9</sup>	Identificação: características macroscópicas e microscópicas; materiais estranhos; perda por dessecação; cinzas totais e cinzas insolúveis; teor de substâncias extraíveis em etanol; limites microbianos.
Doseamento <sup>8,9</sup>	Calcula-se a porcentagem de ginsenosídeos Rb1 e Rg1 por cromatografia líquida.

(1) The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide

(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs

(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

(4) Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)

(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex

(6) Mills,S; Bone,K.: Principles and Practice of Phytotherapy

(7) PDR for Herbal Medicines – 2ª edição (2000)

(8) European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001

(9) United States Pharmacopea USP 24/NF 19 (2000)

**Tabela 27 - Informações toxicológicas sobre *Panax ginseng* C.A.Meyer em bases de informações selecionadas**

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants	Não foi relatada toxicidade aguda nos diversos estudos realizados em 5 modelos diferentes de animais	0	0	0	Não mostrou teratogenicidade <i>in vivo</i>	Não é mutagênico <i>in vitro</i> e não afeta a fertilidade.
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP) <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	Em ratos via oral: 750 mg/kg; em camundongos via oral: 200 mg/kg; em camundongos via intraperitoneal: 54 mg/kg	0	0	0	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	Possui baixa toxicidade. Em camundongos: o extrato 5:1 mostrou-se seguro em doses de até 6g/kg administrado via intraperitoneal e também em doses até 30g/kg por via oral em dose única	Não foram observadas alterações de peso, consumo de alimentos, parâmetros hematológicos e bioquímicos ou achados histopatológicos em estudos com 1,5 – 15 mg/kg do extrato de <i>Panax ginseng</i>	0	0	O extrato 5:1 foi estudado em ratos via oral nas doses de 1,5, 5 e 15 mg/kg/dia em machos e fêmeas e não foram observados efeitos em duas gerações.	0

0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado X = Não há informação sobre a planta pesquisada

<sup>1</sup> *Panax ginseng* não consta de ESCOP (1999), porém foi incluída em ESCOP (2003), a qual não pôde ser utilizada neste estudo devido a sua recente publicação.

**Tabela 28 - Informações sobre *Piper methysticum* G. Forst. em bases de informações selecionadas**

Família <sup>1, 3, 6</sup>	Piperiaceae
Nome Farmacopéico <sup>1, 2 3</sup>	Rhizoma piperis methystici
Nomes em outros idiomas <sup>1, 2 3, 6</sup>	Kava, kava kava, intoxicating pepper (inglês); Kawa Pfeffer, Rauschpfeffer (alemão), kawa (francês)
Distribuição geográfica <sup>2, 3, 6, 7</sup>	Nativo das ilhas do Pacífico Sul, exceto Nova Zelândia, Nova Caledônia e Ilhas Salomão
Cultivo comercial <sup>2, 5, 7</sup>	Ilhas do Pacífico Sul (distribuídas para a América do Norte e Europa)
Partes da planta utilizadas <sup>1, 2, 7</sup>	Rizomas.
Constituintes <sup>2, 3, 5, 6</sup>	O rizoma contém 3,5% de kavalactonas ou kavapironas, entre elas, a metisticina, kavaína, dihidrometisticina, dihidrokavaína, langonina, flavokavaínas A, B, C. Pelo menos outras 13 lactonas são conhecidas. Utiliza-se os extrato padronizados em acetona ou etanol.
Dosagens recomendadas <sup>3, 5, 7</sup>	100 a 200 mg/dia (cápsulas). Recomenda-se o uso por período não superior a 3 meses.
Indicações <sup>2, 7</sup>	Ansiedade, nervosismo, irritação.
Testes recomendados	Não consta da European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001 e nem da United States Pharmacopea USP 24/NF19 (2000).
Doseamento	Não consta da European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001 e nem da United States Pharmacopea USP 24/NF19 (2000).

(1) The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide

(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs

(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

(4) Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)

(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex

(6) Mills, S.; Bone, K.: Principles and Practice of Phytotherapy

(7) PDR for Herbal Medicines – 2ª edição (2000)

(8) European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001

(9) United States Pharmacopea USP 24/NF 19 (2000)

**Tabela 29 - Informações sobre toxicológicas sobre *Piper methysticum* G. Forst. em bases de informações selecionadas**

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants	0	0	0	0	0	Nos testes com <i>S. typhimurium</i> não foi observada mutagenicidade em doses até 2,5 mg
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP) <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	Somente informa DL50	Via oral em camundongos Para dihidrokavaína: 920mg/kg; Para dihidrometiscinina: 1050 mg/kg	0	0	Não há informação disponível sobre teratogenicidade	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	Somente informa DL50	Para dihidrokavaína: 920mg/kg (camundongos, via oral); para a dihidrometiscinina 1050mg/kg; para o extrato padronizado (70% kavalactonas): 16 g/kg (em ratos, via oral); 370 mg/kg (em ratos, via intraperitoneal).	0	Doses de 50 mg/kg de dihidrokavaína 3 vezes por semana por 3 meses a ratos não resultou em sinais de toxicidade	0	0

0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado X = Não há informação sobre a planta pesquisada

<sup>1</sup> *Piper methysticum* não consta de ESCOP (1999), porém foi incluída em ESCOP (2003), a qual não pôde ser utilizada neste estudo devido a sua recente publicação.

**Tabela 30 - Informações sobre *Valeriana officinalis* L. em bases de informações selecionadas**

Família <sup>1,3,6</sup>	Valerianaceae (há várias sub-espécies de <i>Valeriana officinalis</i> , entre elas: <i>V. Officinalis</i> ssp. Colina (Wallr.) Nyman; <i>V. Officinalis</i> ssp. Sambucifolia (Mikan f.) Celak, entre outras
Nome Farmacopéico <sup>1,2,3,4</sup>	Valerianeae radix
Nomes em outros idiomas <sup>1,2,6</sup>	European valereian, all heal (inglês), Baldrianwurzel, Katzewurzel (alemão); racine de valériane (francês)
Distribuição geográfica <sup>2,3</sup>	América do Norte
Cultivo comercial <sup>2,5,7</sup>	Holanda, Bélgica, França, Alemanha, Leste da Europa, Japão, Estados Unidos
Partes da planta utilizadas <sup>1,2,7</sup>	Rizomas
Constituintes <sup>2,3,4,6,7</sup>	Iridóides (0,5 – 2%) conhecidos como valepotriatos, incluindo: valtrato, isovaltrato, didrovaltrato, óleos essenciais contendo monoterpenos, sesquiterpenos (ácido valerênico e derivados); ácido gama aminobutírico (GABA), glutamina e argenina. Os valepotriatos são instáveis e sua presença no produto final é pouco provável.
Especificações <sup>8</sup> :	Contém não menos que 5 ml/kg de óleo essencial na planta inteira e não menos que 3ml/kg de óleo essencial na planta cortada, ambos calculados para a planta seca e não menos que 0,17% de ácido valerênico (C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> , 3H <sub>2</sub> O) calculado com referência na droga seca. Possui odor característico.
Dosagens recomendadas <sup>2,3,5,7</sup>	Infusão: 2-3 g da raiz seca ou fresca (1-5 vezes ao dia); tintura (1:5; 70% etanol) 1-3 ml (uma ou mais vezes ao dia); uso externo: 100 g para banho; infusão 2-3g em 150 ml de água.
Indicações <sup>2,4,7</sup>	Ansiedade, nervosismo, distúrbios do sono
Testes recomendados <sup>8,9</sup>	Identificação: características macroscópicas e microscópicas; materiais estranhos; perda por dessecação; cinzas totais e cinzas insolúveis; substâncias extraíveis em etanol; limites microbianos; conteúdo de água.
Doseamento <sup>8,9</sup>	Calcula-se a porcentagem de ácidos sesquiterpênicos, ácido valerênico e ácido acetoxivalerênico por cromatografia líquida.

(1) The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide

(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs

(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

(4) Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOPE)

(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex

(6) Mills,S; Bone,K.: Principles and Practice of Phytotherapy

(7) PDR for Herbal Medicines – 2ª edição (2000)

(8) European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001

(9) United States Pharmacopea USP 24/NF 19 (2000)



**Tabela 31 - Informações toxicológicas sobre *Valeriana officinalis* L. em bases de informações selecionadas**

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants	0	0	0	0	Administração oral prolongada dos valepotriatos não produziram efeitos teratogênicos	Estudos <i>in vitro</i> mostraram toxicidade e mutagenicidade, porém não foram confirmados <i>in vivo</i> .
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)	Baixa toxicidade aguda	Para o extrato etanólico via intraperitoneal em camundongos: 3,3 g/kg.	0	400 a 600 mg/kg em ratos por via intraperitoneal por 45 dias: sem alteração de peso, sangue ou urina, comparado aos animais controle. Doses de 300 mg/kg e 600 mg/kg do extrato etanólico em ratos por 30 dias, sem diferenças significativas no crescimento, pressão arterial	0	0
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	0	0	0	0	Estudos <i>in vitro</i> mostraram toxicidade e mutagenicidade, porém não foram confirmados <i>in vivo</i> .
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	Não foi verificada toxicidade aguda para valtrato, didrovaltrato, acevaltrato em camundongos após a administração oral de até 4,6 g/kg	0	0	0	Estudo com valepotriatos por 30 dias mostrou que as doses orais foram inócuas a ratas prenhas e suas crias. Entretanto foram observados efeitos tóxicos por via intraperitoneal.	Os valepotriatos desenvolveram atividade mutagênica no teste de salmonela/microsoma. <i>In vitro</i> , valtrato, isoaltrato e acevaltrato foram os que mostraram maior toxicidade.

0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado

X = Não há informação sobre a planta pesquisada

**Tabela 32 - Informações sobre *Hypericum perforatum* L. em bases de informações selecionadas**

Família <sup>1,2</sup>	Hiperiaceae
Nome Farmacopéico <sup>1,2 3,4</sup>	Hyperici herba
Nomes em outros idiomas <sup>1,2,6</sup>	St John's wort, haradhay (inglês), Johanniskraut, Sonnenwendkraut, Hartheu (alemão); herb de millepertuis (francês)
Distribuição geográfica <sup>2,3</sup>	Norte da África, África do Sul, América do Sul, Ásia, Austrália, Europa, Nova Zelândia e Estados Unidos.
Cultivo comercial <sup>2,3</sup>	Norte da África, África do Sul, América do Sul, Ásia, Austrália, Europa, Nova Zelândia e Estados Unidos.
Partes da planta utilizadas <sup>1,2,7</sup>	Partes aéreas (especialmente as flores coletadas imediatamente antes ou durante a floração)
Constituintes <sup>2,3,4,6,7</sup>	Naftodiantronas (0,1 a 0,15%), principalmente hipericina e pseudohipericina; flavonóides (2 - 4%), hiperforina, procianidinas e óleo essencial.
Especificações <sup>8</sup> :	Contém não menos que 0,08% de hipericinas totais expressas como hipericina (C <sub>30</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub> ) calculada com referência na droga
Dosagens recomendadas <sup>2,3,5,7</sup>	Tinturas ou extratos fluidos padronizados, extratos hidroetanólicos ou metanólicos padronizados secos, equivalente a 0,2 - 1,0 mg de hipericina total diariamente. 2-5 g da planta seca por dia (equivalente a 1,0 - 2,7 mg da hipericina total por dia); em cápsulas (padronizado para conter 0,3% de hipericina): 600 a 900 mg/dia.
Indicações <sup>2,4,7</sup>	Depressão leve a moderada, ansiedade, irritabilidade
Testes recomendados <sup>8</sup>	Identificação: características macroscópicas e microscópicas; materiais estranhos; perda por dessecação; cinzas totais e cinzas insolúveis; substâncias extraíveis em etanol; limites microbianos.
Doseamento <sup>8,9</sup>	Calcula-se a porcentagem de hipericinas totais, expressas como hipericina por espectrofotometria de absorção.

(1) The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide

(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs

(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

(4) Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)

(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex

(6) Mills,S; Bone,K.: Principles and Practice of Phytotherapy

(7) PDR for Herbal Medicines – 2ª edição (2000)

(8) European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001

(9) United States Pharmacopea USP 24/NF 19 (2000)

**Tabela 33 - Informações toxicológicas sobre *Hypericum perforatum* L. em bases de informações selecionadas**

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants	0	0	0	0	Em um estudo de 26 semanas, a administração do extrato hidroalcoólico em cães e ratas (900 e 2700mg/kg respectivamente) não demonstrou efeitos sobre a fertilidade, desenvolvimento dos embriões e desenvolvimento pré e pós-natal.	Mutagenicidade do extrato hidroalcoólico contendo 0,2 –0,3% de hipericina e 0,35 mg/g de quercetina foi estudado em estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . Todos os testes <i>in vivo</i> foram negativos, indicando que o extrato hidroalcoólico não é mutagênico em animais.
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)	0	0	0	0	0	Todos os testes <i>in vivo</i> foram negativos, indicando que o extrato hidroalcoólico não é mutagênico em animais
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	Somente informa DL50	Em ratos via intraperitoneal > 1g/kg; em camundongos via intraperitoneal >1g/kg	0	0	Não há informação disponível sobre teratogenicidade	Não foi demonstrado potencial mutagênico para o extrato de <i>H. perforatum</i>
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	0	0	0	0	0	Não foi demonstrado potencial mutagênico para o extrato de <i>H. perforatum</i>

0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado X = Não há informação sobre a planta pesquisada

**Tabela 34 - Informações sobre *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. em bases de informações selecionadas**

Família <sup>1,2</sup>	Ranunculaceae
Nome Farmacopéico <sup>1,2 3,4</sup>	Cimicifuga racemosa rhizoma
Nomes em outros idiomas <sup>1,2,6</sup>	Black cohosh, black snakeroot (inglês), schwarzes Wanzenkraut, Cimicifugawurzelstock (alemão)
Distribuição geográfica <sup>2,3</sup>	América do Norte
Cultivo comercial <sup>2,3</sup>	América do Norte
Partes da planta utilizadas <sup>1,2,7</sup>	Rizomas
Constituintes <sup>2,3,4,6,7</sup>	Glicosídeos triterpênicos do tipo cicloartano, incluindo a acteína e cimicifugosídeo; isoflavonas (formononetina), ácido isoferúlico; 15-20% de resinas (cimicifugina); ácidos graxos.
Dosagens recomendadas <sup>2,3,5,7</sup>	Segundo uso tradicional: 0,5-1,0 g raiz seca/rizoma 3-4 vezes ao dia; 1,5-3,0 ml do extrato 1:2 por dia; 3,5-7 ml da tintura 1:5 por dia. Segundo experiência de uso na Alemanha: 40 - 200 mg do rizoma/raiz seco por dia; 0,4 - 2 ml da tintura 1:10 em 60% de etanol por dia
Indicações <sup>2,4,7</sup>	Tratamento dos sintomas do climatério, dismenorréia, desconforto pré-menstrual
Testes recomendados	Não consta da European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001 e nem da United States Pharmacopea USP 24/NF19 (2000).
Doseamento	Não consta da European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001 e nem da United States Pharmacopea USP 24/NF19 (2000).

(1) The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide

(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs

(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

(4) Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)

(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex

(6) Mills,S; Bone,K.: Principles and Practice of Phytotherapy

(7) PDR for Herbal Medicines – 2ª edição (2000)

(8) European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001

(9) United States Pharmacopea USP 24/NF 19 (2000)

**Tabela 35 - Informações toxicológicas sobre *Cimicifuga racemosa* ( L.) Nutt. em bases de informações selecionadas**

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants	0	0	0	0	A administração intragástrica da droga a ratas em doses até 2g/kg nos dias 7-17 da gestação não se mostrou teratogênica.	O extrato a 40% em álcool isopropílico não é mutagênico no ensaio com <i>S. Typhimurium</i> TA98 ou TA100.
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)	X	X	X	X	X	X
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	0	0	0	0	Testes <i>in vitro</i> para carcinogenicidade em animais foram negativos
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	Um dos constituintes isolados da fração clorofórmica do extrato da <i>Cimicifuga</i> (provavelmente a acteína) não provocou toxicidade aguda quando administrado por via intragástrica e hipodérmica a coelhos. A dose mínima letal maior que 1g/kg foi observada em ratos por via intragástrica.	0	0	A avaliação do extrato padronizado quanto à toxicidade crônica foi negativa.	0	A avaliação do extrato padronizado quanto à atividade mutagênica e genotóxica foi negativa.

0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado X = Não há informação sobre a planta pesquisada

**Tabela 36 - Informações sobre *Rhamnus purshiana* D.C. em bases de informações selecionadas**

Família <sup>1,2</sup>	Rhamnaceae
Nome Farmacopéico <sup>1,2 3,4</sup>	Rhamni purshiani cortex
Nomes em outros idiomas <sup>1,2,6</sup>	Cascara sagrada bark (inglês), Amerikanische Faulbaumrinde (alemão), cascara sagrada (português)
Distribuição geográfica <sup>2,3</sup>	Costa Pacífica da América do Norte
Cultivo comercial <sup>2,3</sup>	Costa Pacífica da América do Norte
Partes da planta utilizadas <sup>1,2,7</sup>	Casca seca
Constituintes <sup>2,3,4,6,7</sup>	Cascara sagrada contém uma mistura de derivados hidroxiantracênicos, dos quais 60-70% são cascarosídeos A, B, C, D, E e F; 10-30% são aloínas A e B e 10-20% são uma mistura de glicosídeos antraquinônicos e antraquinonas livres; resinas; taninos; lipídeos.
Especificações <sup>8</sup> :	Contém não menos que 8% de glicosídeos hidroxiantracênicos, dos quais não menos que 60% consiste de cascarosídeos, ambos expressos como cascarosídeo A (C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub> ) calculados com referência na droga seca.
Dosagens recomendadas <sup>2,3,5,7</sup>	1,0 - 2,0 g da casca na forma de pó ou fragmentada na forma de chá, decocção, maceração fria ou extrato seco para conter 20 - 30 mg dos derivados hidroxiantracênicos.
Indicações <sup>2,4,7</sup>	Constipação intestinal
Testes recomendados <sup>8</sup>	Identificação: características macroscópicas e microscópicas; materiais estranhos; perda por dessecação; cinzas totais e cinzas insolúveis; limites microbianos.
Doseamento <sup>8,9</sup>	Calcula-se a porcentagem de glicosídeos hidroxiantracênicos e cascarosídeos por espectrofotometria de absorção.

(1) The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide

(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs

(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

(4) Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOPE)

(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex

(6) Mills, S.; Bone, K.: Principles and Practice of Phytotherapy

(7) PDR for Herbal Medicines – 2ª edição (2000)

(8) European Pharmacopea 3rd edition, Supplement 2001

(9) United States Pharmacopea USP 24/NF 19 (2000)

**Tabela 37 - Informações toxicológicas sobre *Rhamnus purshiana* D.C. em bases de informações selecionadas.**

Fontes de referência	Toxicidade aguda	DL <sub>50</sub>	Toxicidade subaguda	Toxicidade crônica	Teratogenicidade	Mutagenicidade
(1) The Complete German Commission E Monographs	0	0	0	0	0	0
(2) Herbal Medicines – Expanded Commission E Monographs	0	0	0	0	0	Não há experimentos disponíveis
(3) WHO Monographs on Selected Medicinal Plants	0	0	0	0	Aloína em doses de até 200 mg/kg não mostrou evidências de efeitos teratogênicos, embriotóxicos, fetotóxicos em ratas	Não há dados específicos sobre carcinogenicidade e mutagenicidade. Um dos metabólitos, a emoína, apresentou resultados positivos e negativos <i>in vitro</i> , e resultados negativos <i>in vivo</i> . Foi mutagênica no ensaio da <i>Salmonella</i> /microsossoma, com resultados inconsistentes nos ensaios de mutação genética.
(4) Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (ESCOP)	Estudos com aloína indicaram baixa toxicidade aguda em ratos e camundongos	0	0	Estudos com aloína apresentaram baixa toxicidade sub-crônica em ratos e camundongos.	Aloína em doses de até 200 mg/kg não mostrou evidências de efeitos teratogênicos, embriotóxicos, fetotóxicos em ratas.	Em experimento em que a aloína foi dada a camundongos na dose de 140 mg/kg/dia por 140 dias, não houve formação de tumor coloretal.
(5) Thomson MICROMEDEX – Poisindex	0	0	0	0	0	0
(6) Principles and Practice of Phytoteraphy	X	X	X	X	X	X

0 = Existe informação sobre a planta pesquisada, porém não há dados sobre o item pesquisado X = Não há informação sobre a planta pesquisada

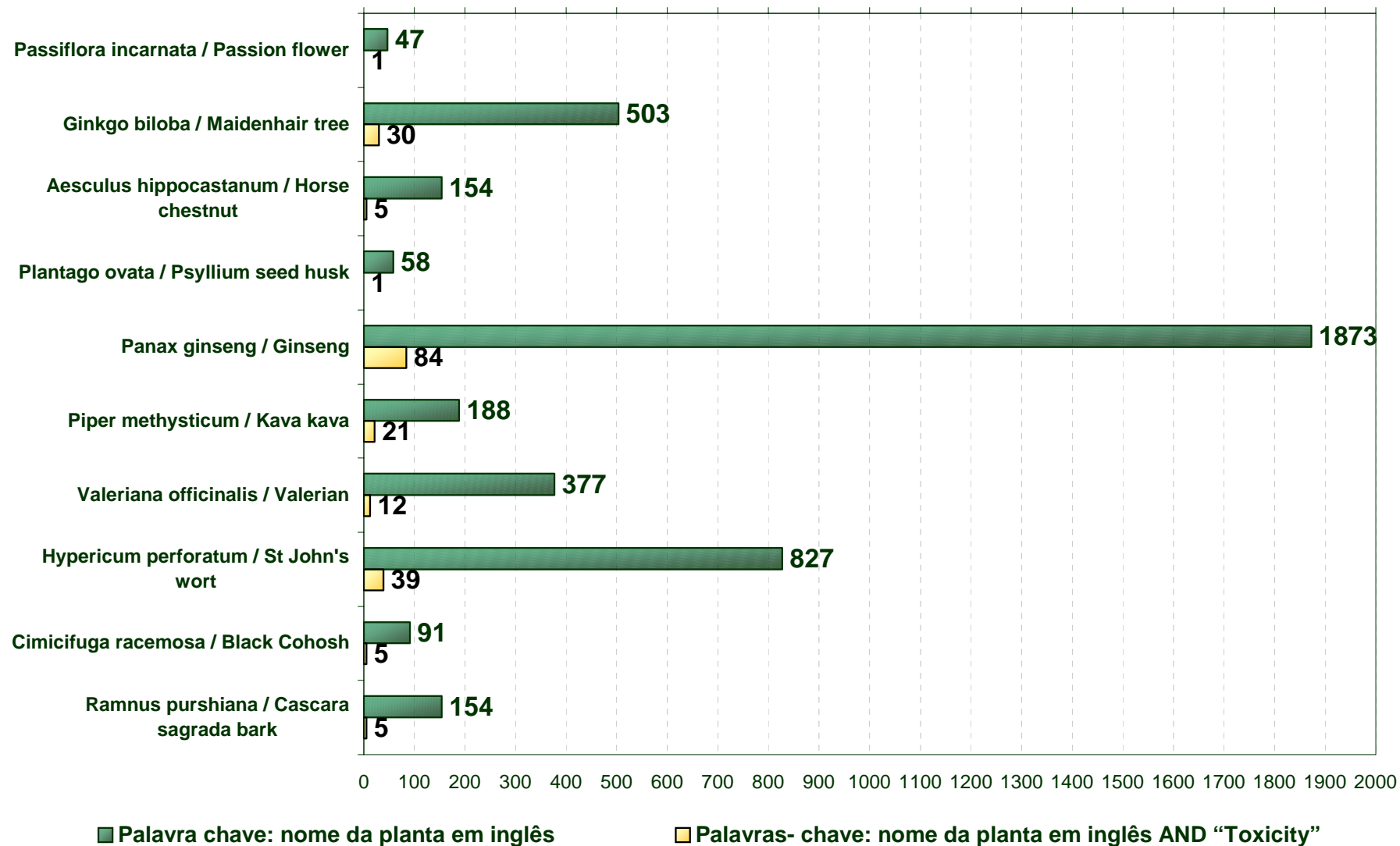
**Tabela 38 - Número de artigos que apresentaram informações sobre as dez plantas medicinais selecionadas, pesquisadas na base de dados MEDLINE/PubMed entre os anos de 1966 e 2003.**

Nome da Planta Selecionada em Latim / inglês	Palavra chave: nome da planta em latim	Palavra chave: nome da planta em inglês	Palavras- chave: nome da planta em latim AND “Toxicity”	Palavras- chave: nome da planta em inglês AND “Toxicity”
<i>Passiflora incarnata</i> / Passion flower	41	47	06	01
<i>Ginkgo biloba</i> / Maidenhair tree	1112	503	67	30
<i>Aesculus hippocastanum</i> / Horse chestnut	164	154	02	05
<i>Plantago ovata</i> / Psyllium seed husk	38	58	01	01
<i>Panax ginseng</i> / Ginseng	1562	1873	71	84
<i>Piper methysticum</i> / Kava kava	217	188	24	21
<i>Valeriana officinalis</i> / Valerian	257	377	11	12
<i>Hypericum perforatum</i> / St John’s wort	756	827	39	39
<i>Cimicifuga racemosa</i> / Black cohosh	86	91	03	05
<i>Rhamnus purshiana</i> / Cascara sagrada bark	14	154	00	05

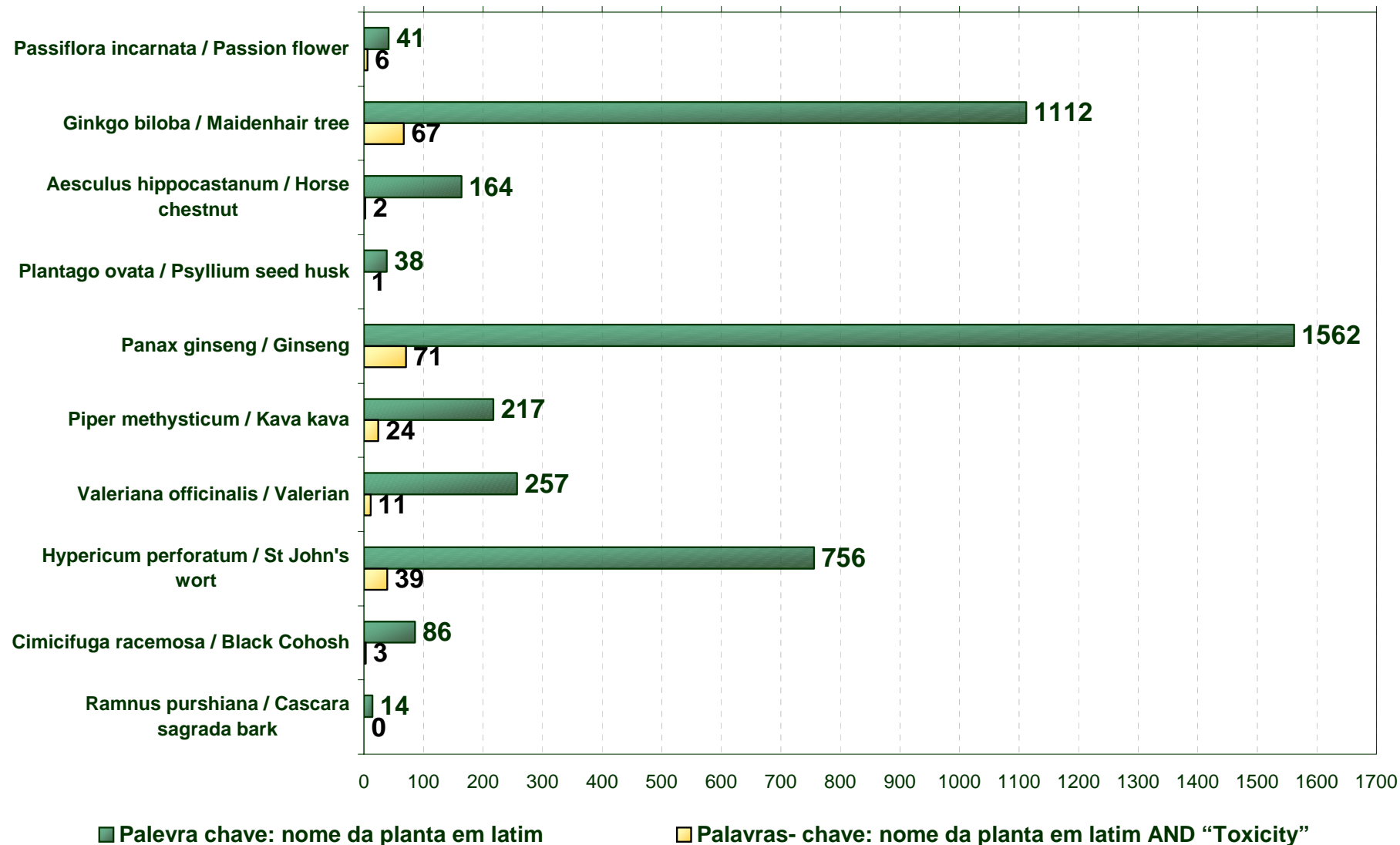
Fonte: MEDLINE / PubMed. Pesquisa realizada em Novembro, 2003.



**Figura 14:** Número de artigos que apresentaram informações sobre as plantas medicinais selecionadas, pesquisadas no MEDLINE/PubMed, utilizando nome em inglês em comparação ao termo “toxicity” entre os anos de 1966 a 2003.



**Figura 15:** Número de artigos que apresentaram informações sobre as plantas medicinais selecionadas, pesquisadas no MEDLINE/PubMed, utilizando nome em latim em comparação ao termo “toxicity” entre os anos de 1966 a 2003.



**Tabela 39: Resumo dos artigos de *Hypericum perforatum* pesquisados no MEDLINE/PubMed (entre os anos de 1966 e 2003), TOXLINE e Web of Science, utilizando como palavras-chaves: “*Hypericum perforatum* AND toxicity”.**

AUTORES / FONTE	REVISTA	TÍTULO	INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
Rayburn, WF; Gonzalez, CL; Christensen, HD; et al  MEDLINE/PubMed	Neur. Teratology 2001 Nov-Dec; 23(6): 629-637.	Impact of hypericum (St. John´s wort) given prenatally on cognition of mice of offspring.	A exposição pré-natal de camundongos CD-1 a <i>Hypericum perforatum</i> em doses terapêuticas não teve impacto importante sobre as atividades cognitivas.
Sem autores listados MEDLINE/PubMed Web of Science	Int. J. Toxicol. 2001; 20 Suppl 2:31- 39.	Final report on the safety assessment of <i>Hypericum perforatum</i> extract and <i>Hypericum perforatum</i> oil.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudos de toxicidade aguda usando ratos, cobaias e camundongos mostraram que o extrato de <i>H. perforatum</i> é relativamente atóxico;</li> <li>• Animais alimentados com as flores por 2 semanas mostraram sinais significantes de toxicidade: eritema, edema das partes do corpo expostas à luz, alopecia e alterações bioquímicas;</li> <li>• Misturas contendo o extrato e o óleo de <i>H. perforatum</i> não foram irritantes ou sensibilizantes em animais; produziram irritação mínima ou nenhuma irritação ocular em coelhos;</li> <li>• <i>H. perforatum</i> é fotosensibilizante devido à presença da hipericina;</li> <li>• Em um estudo foi observada mutagenicidade no teste de Ames devido aos flavonóides e a quercetina em outro estudo, mas outros ensaios de genotoxicidade foram negativos;</li> <li>• Reações adversas em ensaios clínicos incluem: eritema e edema, tontura, constipação, fadiga, ansiedade e cansaço. Os dados disponíveis são insuficientes para assegurar a segurança de <i>H. perforatum</i> em preparações cosméticas.</li> </ul>

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003

Continuação da Tabela 39

AUTORES / FONTE	REVISTA	TÍTULO	INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
Wilhelm, KP; Biel, S; Siegers, CP MEDLINE/PubMed	Phytomedicine 2001 Jul 8(4): 306-309.	Role of flavonoids in controlling the phototoxicity of <i>H. perforatum</i> extracts.	Foi investigado o potencial fototóxico de 3 extratos de <i>H.perforatum</i> de diferentes fontes e seus constituintes principais em linhagem de células HaCaT e irradiação UVA. Observou-se citotoxicidade e fototoxicidade dependentes da dose e da irradiação UVA. A hipericina foi identificada como principal constituinte fototóxico e a quercetina foi identificada entre os demais flavonóides como citotóxica, entretanto foi efetiva no controle da atividade fototóxica dos extratos.
Khalifa, AE MEDLINE/PubMed	Journal of Ethnopharmacology 2001 Jun; 76(1): 49-57.	<i>Hypericum perforatum</i> as a nootropic drug: enhancement of retrieval memory of a passive avoidance conditioning paradigm in mice	O extrato de <i>Hypericum perforatum</i> foi administrado em ratos para verificar sua atividade nos casos de demência, mostrando ser um medicamento de escolha no tratamento de depressão e amnésia com menos reações adversas do que os antidepressivos sintéticos.
Greeson, JM; Sanford,B; Monti, DA MEDLINE/PubMed	Psychopharmacology 2001 Feb; 153(4): 402-14.	St. John´s wort ( <i>H. perforatum</i> ): a review of the current pharmacological, toxicological and clinical literature	Foi feita uma revisão da literatura disponível sobre os aspectos toxicológicos, farmacológicos e clínicos de <i>H. perforatum</i> através de banco de dados eletrônicos como MEDLINE e publicações de referência. Foram incluídas 110 publicações nesta revisão (107 em inglês e 03 em alemão). O extrato de <i>H. perforatum</i> mostrou atividade farmacológica na depressão, porém pouca informação existe com relação à segurança, inclusive potenciais interações. Os autores recomendam a realização de pesquisas adicionais para melhor elucidar o mecanismo de ação dos constituintes do extrato de <i>H.perforatum</i> .

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003

**Continuação da Tabela 39**

AUTORES / FONTE	REVISTA	TÍTULO	INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
Parker, V.; Wong, AH; et al	Can. J. of Psychiatry 2001 Feb; 46(1): 77 – 79.	Adverse Reactions to St. John´s Wort.	Foram relatados 2 casos de reações adversas com <i>H. perforatum</i> sendo: síndrome serotoninérgica e alopecia.
MEDLINE/PubMed			
Holme, AS; Robers,DL	British Journal of Dermatology 2000 Nov; 143(5): 1127-1128.	Erythroderma associated with St John´s Wort.	Foi relatado eritroderma considerada temporalmente relacionada ao <i>H. Perforatum</i> em um paciente que utilizou o extrato por uma semana.
MEDLINE/PubMed			
Schey, KL; Patat,S; et al.	Photochem Photobiol 2000 Aug; 72(2): 200-203.	Photooxidation of lens alpha-crystalin by hypericin (active ingredient in St John´s Wort).	A hipericina mostrou-se um agente fototóxico podendo danificar potencialmente a retina e o cristalino. Por isto deve-se proteger os olhos de intensa luz solar enquanto o extrato de <i>H. perforatum</i> estiver sendo administrado.
MEDLINE/PubMed			
Josey, ES; Tackett RL.	Int Journal Clin Pharmacol Ther. 1999 Mar; 37(3): 111-119	St John´s Wort: a new alternative for depression?	Foi realizada uma revisão de artigos publicados desde 1985 que comparassem a eficácia de <i>H. perforatum</i> com antidepressivos sintéticos e que abordassem sua segurança e eficácia. Os antidepressivos tricíclicos mostraram reações adversas tais como taquicardia, hipotensão postural, constipação, que não foram observados com <i>H. perforatum</i> . Os autores concluem que <i>H. perforatum</i> é uma alternativa importante aos antidepressivos tradicionais.
MEDLINE/PubMed			
Nordfors, M; Hartvig,P	Lakartidningen 1997 Jun 18, 94(25): 2365 - 2367	St John´s Wort against depression in favour again.	Em 25 estudos clínicos controlados comparados a placebo, <i>H. perforatum</i> apresentou reações adversas em menor frequência quando comparado aos demais antidepressivos.
MEDLINE/PubMed			

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003

**Continuação da Tabela 39**

AUTORES / FONTE	REVISTA	TÍTULO	INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
Boniel, T; Dannon, P MEDLINE/PubMed	Harefuah 2001 Aug; 140 (8):780-783, 805	The safety of herbal medicines in psychiatric practice.	Revisão de 23 estudos clínicos randomizados com <i>H. perforatum</i> no MEDLINE. Eficácia semelhante aos antidepressivos tradicionais. Pode induzir a mania assim como os antidepressivos sintéticos.
Bernd, A; Simon,S; Ramirez Bosca,A; et al MEDLINE/PubMed	Photochem Photobiol. 1999 Feb; 69 (2): 218-221.	Phototoxic effects of <i>H. perforatum</i> extract in cultures of human keratinocytes compared with those of psoralen.	A atividade fototóxica da hipericina foi investigada utilizando-se o extrato de <i>H. perforatum</i> em culturas de queratinócitos humanos, comparado ao agente fototóxico psoralen. Os resultados confirmam a fototoxicidade da hipericina, mas seus níveis sanguíneos estiveram muito baixos para induzir reações fototóxicas na pele.
Golsch S, Vocks E, Rakoski J, et al MEDLINE/PubMed	Hautarzt. 1997 Apr;48(4):249-52.	Reversible increase in photosensitivity to UV-B caused by St. John's wort extract	Uma mulher de 61 anos apresentou lesões eritematosas após o uso de <i>Hypericum perforatum</i> durante 3 anos.
Hostanska K, Reichling J, Bommer S; et al MEDLINE/PubMed	Pharmazie. 2002 May;57(5):323-31.	Aqueous ethanolic extract of St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> L.) induces growth inhibition and apoptosis in human malignant cells in vitro.	Dois extratos de <i>H.perforatum</i> foram estudados quanto a suas propriedades citotóxicas na presença e ausência de luz. Foi demonstrado que a luz não é essencial na inibição do crescimento e efeitos apoptóticos, mas pode potencializar estes efeitos. A hipericina é responsável pelos efeitos na ausência de luz
Miskovsky P. MEDLINE/PubMed Web of Science	Curr Drug Targets. 2002 Feb;3(1):55-84.	Hypericin--a new antiviral and antitumor photosensitizer: mechanism of action and interaction with biological macromolecules.	A hipericina tem demonstrado propriedades citotóxicas contra certos tipos de vírus, incluindo vírus encapsulados como HIV e contra certos tipos de tumores. Esta revisão detalha a associação da hipericina e os componentes celulares e seu modo de ação.

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003

**Continuação da Tabela 39**

AUTORES / FONTE	REVISTA	TÍTULO	INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
Schempp CM, Kirkin V, Simon-Haarhaus B MEDLINE/PubMed Web of Science	Oncogene. 2002 Feb 14;21(8):1242-50.	Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis.	Este estudo descreve os efeitos da hiperforina na inibição do crescimento de tumores em linhagens celulares humanas e de ratos <i>in vivo</i> . A hiperforina pode ser um novo agente antineoplásico.
Brown, TM MEDLINE/PubMed	Am J Emerg Med 2000 Mar; 18(2):231-232	Acute St Johns´s wort toxicity.	Foi relatado o caso de uma mulher de 33 anos que fez uso de <i>Hypericum perforatum</i> para tratar ansiedade leve por dois dias. Ela apresentou ansiedade e náuseas e procurou o serviço de emergência. Após o tratamento médico, voltou a apresentar ansiedade cerca de 2 semanas depois. Considerando o curso e a resposta ao tratamento, foi questionada a hipótese de uma síndrome serotoninérgica por uso de <i>Hypericum perforatum</i> .
Okpanyi SN; Lidzba H; Scholl BC; et al. TOXLINE	Arzneim. Forsch.; Vol 40, 1990, P851-855.	Investigations into genotoxicity of a standardized extract of <i>H. perforatum</i> .	A genotoxicidade do extrato aquoso de <i>H. perforatum</i> foi estudada <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> não mostrando efeitos mutagênicos.
Linde K, Ramirez G, Mulrow CD / TOXLINE	Br. Med. J.; VOL 313 Aug 3 1996 : 253-258.	St. John's wort for depression: overview and meta-analysis of randomized clinical trials.	Foi feita uma revisão de 23 estudos realizados com extrato de <i>H. perforatum</i> , na terapia da depressão com 1757 pacientes, comparado a placebo e a antidepressivos sintéticos administrados por 4 a 8 semanas. Dois pacientes tiveram que ser retirados por reações adversas com <i>H. perforatum</i> comparado a 7 pacientes com os demais antidepressivos; 50 pacientes apresentaram reações adversas com <i>H. perforatum</i> e 84 com os demais antidepressivos. Concluiu-se que são necessários estudos adicionais com diferentes extratos e diferentes doses.

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003

### Continuação da Tabela 39

AUTORES / FONTE	REVISTA	TÍTULO	INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
Ferguson SA; Cada AM; Gray, EP; et al  TOXLINE	Abstr Soc Neurosci 1999 Oct;25(Pt 2):1826	Developmental treatment with St. John's wort (SJW) results in minimal neurobehavioral toxicity in rats.	Não foram observadas alterações neurológicas de comportamento em ratos cujas mães foram alimentadas com 0, 180, 900, 1800 ou 4500 ppm a partir do 3º dia de gestação. O peso dos cérebros dos ratos adultos mostrou que não houve influência significativa de <i>H. perforatum</i> .
Poginsky, B; Westendorf, J; Prosenec, N; et al  TOXLINE	Dtsch. Apoth. Ztg.; Vol 128 Jun 30 1988, P1364-1366.	St John's Wort ( <i>H. perforatum</i> ): genotoxicity determined by the quercetin contents.	A genotoxicidade de várias preparações de <i>H. perforatum</i> foram estudadas através da mutagenicidade em <i>S. typhimurium</i> e da introdução de genes reparadores de DNA em células primárias de fígado de ratos. Um extrato alcoólico mostrou resultado positivo nos dois testes e o óleo extraído do <i>H. perforatum</i> foi mutagênico para <i>S. typhimurium</i> . A quercetina foi responsável pelos efeitos genotóxicos observados.
Timoshanko A, Stough C, Vitetta L, Nathan PJ  Web of Science	BEHAVIOURAL PHARMACOLOGY  12 (8): 635-640 DEC 2001	A preliminary investigation on the acute pharmacodynamic effects of hypericum on cognitive and psychomotor performance	O objetivo deste estudo foi o de avaliar os efeitos agudos de <i>H. perforatum</i> nas funções cognitivas e psicomotoras, e comparar estes efeitos com a amitriptilina em indivíduos saudáveis. Os achados sugerem que doses clínicas de <i>H. perforatum</i> não afetam a atenção, a função sensomotora ou processamento das informações.
Rayburn, W; Christensen, D; Gonzalez, C./  TOXLINE	Am J Obstet Gynecol 2000 Jan;182(1 pt 2):S166	Effect of antenatal exposure to St John's wort (Hypericum) on neurobehavior of developing mice offspring.	A exposição pré-natal de ratos a doses terapêuticas de <i>H. perforatum</i> antes da concepção e durante a gestação, não influenciou nas atividades selecionadas de comportamento.

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003



**Continuação da Tabela 39**

AUTORES / FONTE	REVISTA	TÍTULO	INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
Bove, GM TOXLINE	Lancet; VOL 352 ISS Oct 3 1998, P1121-1122.	Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St John´s wort	Uma mulher de 35 anos fez uso de 500 mg de <i>H. perforatum</i> (auto-medicação) e desenvolveu polineuropatia subaguda após exposição ao sol. Os sintomas começaram a melhorar e desapareceram em 2 meses após retirada do medicamento.
Gulick, RM; McAuliffe, V; et al TOXLINE	Ann. Intern. Med.; VOL 130 ISS Mar 16 1999, P510-514	Phase I Studies of hypericin, the active compound in St John´s wort, as an antiretroviral agent HIV-infected adults: AIDS Clinical Trials Group Protocols 150 and 258.	Estudo fase I conduzido em 30 pacientes infectados com o vírus HIV; 16 pacientes pararam o estudo por apresentarem reações adversas; fototoxicidade cutânea severa foi observada em 11 dos 23 (48%) pacientes. Não foi observada eficácia antiretroviral.
Garcia, TN; Covington,A; Chopin, SF TOXLINE	J Investig Med 2001 Jan;49 (1 Suppl):105A	St John´s wort causes bleeding in chick embryos.	Foram injetadas doses únicas de <i>H. perforatum</i> (em 0,1 ml de solução salina) em 5 grupos de ovos férteis de aves jovens comparado a um grupo controle: a disponibilidade dos embriões não foi afetada, porém observou-se aumento no número de embriões que apresentaram sangramento subcutâneo anormal. Assim, concluiu-se que <i>H. perforatum</i> deve ser evitado na gravidez e por indivíduos que façam uso de anticoagulantes.
Buckley NA, Faunce TA Web of Science	DRUG SAFETY  26 (8): 539-551 2003	'Atypical' antidepressants in overdose - Clinical considerations with respect to safety	Os autores realizaram uma pesquisa sobre as informações toxicológicas disponíveis sobre alguns novos medicamentos anti- depressivos, entre eles, o <i>Hypericum perforatum</i> . Eles relatam dificuldades em conseguir dados precisos dos fabricantes sobre toxicidade em animais

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003

**Tabela 40: Resumo dos artigos de *Piper methysticum* pesquisados no MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science, utilizando como palavras-chaves: “*Piper methysticum* AND toxicity”.**

AUTORES	REVISTA	TÍTULO	INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
Whitton PA, Lau A, Salisbury A, Whitehouse J, et al MEDLINE/PubMed	Phytochemistry. 2003 Oct;64(3):673-9.	Kava lactones and the kava kava controversy.	Foi avaliada a hepatotoxicidade dos extratos padronizados de kava kava, preparados em etanol ou em acetona, em comparação à bebida preparada tradicionalmente através da maceração das raízes com água e água de coco pelos povos do Sul do Pacífico há milhares de anos. Os diferentes métodos de extração das lactonas são responsáveis pela diferença na toxicidade do extrato.
Singh YN, Devkota AK. MEDLINE/PubMed	Planta Med. 2003 Jun;69(6):496-9.	Aqueous kava extracts do not affect liver function tests in rats.	O extrato aquoso de kava kava foi testado em ratos a fim de se verificar sua influência nas funções hepáticas. As enzimas hepáticas não foram alteradas, comprovando que o extrato aquoso não causa efeitos tóxicos no fígado.
Teschke, R; Graus,W; Loew,D MEDLINE/PubMed	Phytomedicine 2003; 10(5): 440 - 446	Kava extracts: safety and risks including rare hepatotoxicity.	Foi feita uma análise crítica de 19 pacientes na Alemanha que apresentaram reações adversas com o uso de kava kava e concluiu-se que em apenas 1 paciente, que apresentou problemas hepáticos, pode ser estabelecida uma relação causal com o medicamento, enquanto em um outro paciente houve apenas uma associação. Nos 12 pacientes restantes, não foi feita avaliação porque os dados eram insuficientes e nos demais 5, a relação causal poderia ser improvável. Recomenda-se manter a atenção nas reações de hepatotoxicidade e suspender o medicamento se houver qualquer suspeita.

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003

**Continuação da Tabela 40**

<b>AUTORES</b>	<b>REVISTA</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS</b>
Humberston CL, Akhtar J, Krenzelok EP.  MEDLINE/PubMed	J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41(2):109-13.	Acute hepatitis induced by kava kava.	Foi relatado um caso de hepatite aguda em uma garota de 14 anos, relacionado ao uso de kava kava durante 4 meses, o que levou ao transplante do fígado. A biópsia mostrou necrose hepatocelular consistentes com hepatite química. Outras causas foram descartadas.
Singh YN, Singh NN.  MEDLINE/PubMed	CNS Drugs. 2002;16(11):731-43	Therapeutic potencial of kava in the treatment of anxiety disorders.	Este trabalho faz uma revisão das propriedades ansiolíticas do kava kava e descreve alguns eventos adversos, como a dermatopatia, decorrente do uso de kava kava em grandes quantidades por tempo prolongado e a hepatotoxicidade, relatada principalmente nos EUA e Europa. Na maioria dos casos ainda é difícil estabelecer a relação entre o medicamentos e as reações adversas.
Ernst, E.  MEDLINE/PubMed	Am. J. Med 2002 Sep; 113(4): 347 – 348	Second thoughts about kava.	Tem-se observado um aumento de relatos de casos de hepatotoxicidade associados ao uso de kava kava na Europa, mas a causalidade ainda é difícil de ser determinada. Também há relato de parkinsonismo em uma mulher de 45 anos, que ingeriu um suplemento à base de kava kava por 10 dias, porém a associação não pode ser confirmada.
Suss R, Lehmann P.  MEDLINE/PubMed	Hautarzt. 1996 Jun;47(6):459-61.	Hematogeneous contact eczema cause by phytogenic drugs exemplified by kava root extract.	Foi relatado um caso de dermatite de contato sistêmica após a administração oral de kava kava.

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003

**Continuação da Tabela 40**

<b>AUTORES</b>	<b>REVISTA</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS</b>
Bilia AR, Gallon S, Vincieri FF.  MEDLINE/PubMed	Life Sci 2002; Apr 19; 70(22): 2581 - 2597	Kava kava and anxiety: growing knowledge about the efficacy and safety	Embora kava kava seja efetiva e bem tolerada, algumas reações adversas potenciais podem ocorrer quando doses elevadas são utilizadas por longos períodos. Foi relatado que dos 4049 pacientes que consumiram 105 mg de kavalactonas diariamente por 7 semanas, houve 61 casos (1,5%) de efeitos não desejáveis, sendo distúrbios gastrintestinais e reações alérgicas cutâneas. Os autores defendem que os medicamentos fitoterápicos sejam vendidos sob controle médico, devido à frequência das reações adversas.
Clough AR, Bailie RS, Currie B.  MEDLINE/PubMed	J Toxicol Clin Toxicol. 2003; 41(6): 821-9.	Liver function test abnormalities in users of aqueous kava extract.	Este artigo evidencia que as alterações nas funções hepáticas observadas em indivíduos que utilizam o extrato aquoso podem ser reversíveis após 1 a 2 semanas da interrupção do extrato.
Wootorton E.  MEDLINE/PubMed	Canadian Medical Association or its Licensors Mar 19, 2002; 166(6)	Herbal Kava: reports of liver toxicity.	Entre as reações adversas ocasionadas pelo uso de kava kava estão: inibição da agregação plaquetária, dificuldades de acomodação visual, fotosensibilidade, atividade antagonista dopaminérgica. A Agência de Saúde do Canadá conduziu uma pesquisa sobre a segurança de kava kava a fim de determinar se esta seria retirada do mercado, em função dos relatos dos EUA e Alemanha sobre a hepatotoxicidade do extrato.
Garner LF, Klinger JD.  MEDLINE/PubMed	J Ethnopharmacol. 1985 Jul;13(3):307-11.	Some visual effects caused by the beverage kava.	As funções visuais de um indivíduo foram avaliadas após a ingestão da bebida de kava kava, com redução do ponto de acomodação e convergência, aumento no diâmetro da pupila, e distúrbios no equilíbrio oculomotor.

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003

**Continuação da Tabela 40**

<b>AUTORES</b>	<b>REVISTA</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS</b>
Jamieson DD, Duffield PH.  MEDLINE/PubMed	Clin Exp Pharmacol Physiol. 1990 Jul;17(7):509-14.	Positive interaction of ethanol and kava resin in mice.	A administração de etanol e do extrato lipossolúvel de kava kava a camundongos causou potencialização dos efeitos hipnóticos de ambas as substâncias.
Moulds,RF; Malani, J  MEDLINE/PubMed	Med J Aust. 2003 May 5; 178(9): 451-453	Kava: herbal panacea ou liver poison?	Este artigo trata das diferenças entre o extrato aquoso de kava - kava preparado pelos povos do Pacífico Sul e os extratos utilizados atualmente (em álcool ou acetona), a fim de justificar os casos de hepatotoxicidade relatados atualmente. Entre as questões levantadas estão: menor número de pessoas que fazem uso de forma tradicional nas ilhas do Pacífico; processo de extração, diferenças genéticas quanto às enzimas hepáticas, interação com outros medicamentos, concentração de kavalactonas nos extratos.
Carod-Artal, F.J  MEDLINE/PubMed Web of Science	Rev Neurol 2003; 36(10): 951-960.	Síndromes neurológicas asociados con el consumo de plantas y hongos con componente tóxico (II). Hongos y plantas alucinógenos, micotoxinas y hierbas medicinales.	Este artigo faz uma revisão das síndromes tóxicas por ingestão de fungos, cactus e plantas com atividades alucinógenas. Entre as reações adversas relatadas com o uso do extrato de kava kava estão: inibição plaquetária, fotosensibilidade, dificuldades de acomodação visual, antagonismo dopaminérgico. O uso crônico (doses equivalentes a mais de 400 mg de kavalactonas por dia) está associado a dermatopatia crônica. Efeitos secundários: perda auditiva, ataxia, anorexia. Há 25 relatos de hepatotoxicidade na Alemanha e Suíça. Pode estimular os efeitos do álcool e dos benzodiazepínicos, piorar os sintomas do mal de Parkinson, que melhora após sua retirada.

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003

**Continuação da Tabela 40**

<b>AUTORES</b>	<b>REVISTA</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>INFORMAÇÕES SOBRE ASPECTOS TOXICOLÓGICOS</b>
Schulze, J; Raasch,W; Siegers,CP MEDLINE/PubMed	Phytomedicine 2003; 10 Suppl 4:68-73.	Toxicity of Kava pyrones, drug safety and precautions: a case study.	O trabalho discute o papel das kavalactonas e as reações hepatotóxicas. O mecanismo de toxicidade direta das kavalactonas é questionado, já que uma reação idiossincrática parece muito mais provável. Há poucos dados documentados que possam comprovar a toxicidade direta das kavalactonas.
Mikell JR, Schaneberg BT, Khan IA Web of Science	JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY & RELATED TECHNOLOGIES 26 (18): 3069-3074 2003	Isolation and purification of kava lactones by high performance centrifugal partition chromatography	Diante dos casos de hepatotoxicidade com o uso de kava kava relatados, e a necessidade das autoridades regulatórias de diversos países como a Alemanha, França, Suíça e Canadá em alertar a população ou retirar o produto do mercado, foi desenvolvido um método de separação das kava-lactonas por cromatografia de alta resolução de partição por centrifugação para facilitar a realização dos experimentos.
Autores não listados MEDLINE/PubMed	JAMA 2003 Jan 1; 289(1): 36-7	Hepatic toxicity possibly associated with kava-containing products – United States, Germany and Switzerland, 1999 -2002.	Faz um resumo de alguns casos de insuficiência hepática que foram relatados nos Estados Unidos e Europa associados ao uso de kava kava. Nos EUA, são relatados 2 casos: uma mulher de 45 anos e um garoto de 14 anos que a utilizaram durante 8 semanas e 44 dias respectivamente; em ambos os casos foi feito transplante de fígado. Na Europa são relatados 8 casos (6 na Alemanha e 2 na Suíça) os quais também necessitaram de transplante de fígado. Países como a Alemanha, Suíça, Canadá, Austrália e França restringiram as vendas de produtos à base de kava kava, sendo que o FDA alerta a população e profissionais da saúde sobre os riscos de hepatotoxicidade com a kava kava.

Fonte: MEDLINE/PubMed, TOXLINE e Web of Science. Acesso em 21/12/2003

## 6- Discussão

Conforme foi mencionado anteriormente, as plantas medicinais vêm sendo utilizadas com finalidades terapêuticas há milhares de anos. Seu uso popular foi propagado através de várias gerações e descrito nas diversas farmacopéias. Porém, a partir do desenvolvimento da química orgânica, tornou-se possível obter substâncias puras através do isolamento de substâncias ativas de plantas, entre elas, a digoxina, a morfina, entre outras.

As dificuldades de controle de qualidade das preparações fitoterápicas utilizadas, a ausência de comprovações científicas de eficácia e segurança das plantas medicinais e o investimento cada vez maior das empresas farmacêuticas na síntese de novos fármacos, fizeram com que os medicamentos à base de plantas fossem sendo substituídos por medicamentos de fármacos sintéticos.

Entretanto, a partir dos anos de 1980, novos métodos de isolamento de substâncias ativas foram desenvolvidos, tornando-se possível identificar substâncias em amostras complexas como os extratos vegetais, ressurgindo o interesse pela pesquisa de substâncias de origem vegetal que pudessem ser utilizadas como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos.

Esse interesse, diferentemente do passado, ocorre na forma de produção em escala industrial. As empresas farmacêuticas vêm trabalhando no desenvolvimento de novas tecnologias para a obtenção de extratos vegetais padronizados, que permitam a reprodutibilidade dos lotes fabricados, contribuindo para a qualidade do medicamento final. O processo de extração e padronização dos extratos vegetais envolve uma série de dificuldades, principalmente diante da variedade de compostos presentes em uma mesma planta, além de fatores como: a parte da planta utilizada, as condições de plantio e colheita, os solventes utilizados, entre outros, que podem interferir na composição final da preparação fitoterápica.

Apesar da crescente valorização e importância dos medicamentos fitoterápicos, relativamente poucos estudos foram realizados a fim de comprovar sua eficácia e segurança, sendo que muitas plantas ainda são utilizadas baseando-se somente no seu uso popular na forma tradicional. Esta escassez de informações pode ser exemplificada em GREESON, SANFORD e MONTI, 2001, a respeito do *Hypericum perforatum*. Estes autores revisaram cerca de 100 referências quanto aos aspectos farmacológicos, toxicológicos e clínicos. Esta revisão compreendeu bases de dados eletrônicas como MEDLINE, The Cochrane Library, HealthSTAR, Current Contents, ESCOP, monografias da Comissão E e *PDR for Herbal Medicines* entre os anos de 1990 a 2000. Como conclusão, observou-se que pouca informação existe com relação à segurança de *Hypericum perforatum*, incluindo suas potenciais interações, sendo necessária a realização de estudos adicionais a fim de elucidar vários aspectos relacionados à atividade farmacológica e bioquímica de preparações à base desta planta.

No presente trabalho, optou-se por selecionar dez plantas medicinais, cujos dados mercadológicos dão uma indicação de que o conjunto destas dez plantas representam mais de 60% do mercado brasileiro de fitoterápicos. Não foi possível obter uma avaliação precisa do tamanho do mercado brasileiro de fitoterápicos. Entre as estimativas disponíveis, AUSTIN ASIS (2002) informa que esse mercado movimentava R\$ 300 milhões, dado que se refere ao ano 2001. Os medicamentos à base das dez plantas selecionadas apresentaram faturamento de R\$ 220 milhões no mesmo ano. Considerando-se que o dado de AUSTIN ASIS (2002) aparenta ser aproximado e pode ter sido submetido a arredondamento, é possível que a participação das dez plantas selecionadas no mercado brasileiro de fitoterápicos esteja na faixa entre 63% e 88%. SILVA (2002) reporta um tamanho de mercado com ordem de grandeza semelhante. No período entre novembro de 1999 e outubro de 2000, o faturamento total do mercado brasileiro de fitoterápicos teria sido de R\$ 302 milhões. Como no ano 2000 o faturamento das dez plantas selecionadas foi de R\$ 192 milhões,



supondo-se que o valor em doze meses reportado por SILVA (2002) tenha se mantido estável dois meses depois, a razão seria de 63%, ainda sensivelmente superior à metade do mercado.

Para as dez plantas selecionadas neste trabalho, foram avaliadas as informações com relação à toxicidade aguda, sub-aguda e crônica, mutagenicidade e teratogenicidade nas importantes fontes de informação, como *The Complete German Commission E Monographs* (BLUMENTAL, 1998); *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants* (WHO, 1999 e 2000); *Monographs on the medicinal Uses of Plant Drugs* (ESCOP, 1996). Observamos por exemplo que, para *Piper methysticum*, as três fontes listadas acima não indicam quaisquer dados sobre estudos de toxicidade aguda, subaguda e crônica, o mesmo ocorrendo com *Hypericum perforatum* e *Cimicifuga racemosa*, embora as demais bases pesquisadas apresentem algumas informações.

Para *Passiflora incarnata*, a disponibilidade de informações sobre sua toxicidade são limitadas e apoiadas no seu uso bem-estabelecido na medicina tradicional, conforme a base de dados Thomson MICROMEDEX. Apesar dessa relativa escassez, uma das referências (FISHER, PURCELL, LE COUTEUR, 2000) relata eventos adversos cardiovasculares e gastrointestinais após seu uso em doses terapêuticas por uma mulher jovem, os quais poderiam estar relacionados aos alcalóides e flavonóides presentes na formulação. A *Passiflora incarnata* é utilizada em combinação com *Valeriana officinalis* e *Melissa officinalis*, chamado “Chá Sedativo”, aprovado na Alemanha pela Comissão E.

Já com relação a *Ginkgo biloba*, mais de 400 estudos foram conduzidos com os extratos padronizados de suas folhas nos últimos 30 anos, e somente os extratos padronizados comprovam os efeitos terapêuticos estudados. Outras formas de utilização, como as folhas frescas, ou os extratos em baixas concentrações, não produzem os efeitos desejados (BLUMENTHAL, 2000). O primeiro extrato desenvolvido foi o EGb 761 por W.Schwabe Co. na Alemanha,

o qual foi intensivamente estudado quanto aos aspectos químicos, farmacológicos e toxicológicos. Os ginkgolídeos, em especial o ginkgolídeo B, pode agir como um potente inibidor do fator ativador de plaquetas e seu uso crônico pode estar associado com o aumento no tempo de sangramento e com o risco de hemorragia espontânea. Glicosídeos cianogênicos podem ser encontrados na planta, mas sua atividade biológica não foi estudada. (WHO, 1999) As sementes, caules e folhas contém 4'-O-metilpiroxidina que causam sintomas de deficiência da vitamina B<sub>6</sub>, incluindo convulsões (MILS e BONE, 2000).

Outras plantas também foram avaliadas em estudos clínicos. Em um grande estudo com indivíduos expostos a 8 espécies do gênero *Aesculus*, 3099 casos foram analisados de 1985 a 1994. Cerca de 50% das exposições ocorreram com crianças entre 0 e 5 anos de idade: 77% (2374) dos casos não resultou em nenhum efeito tóxico; 11,5% (356) casos tiveram efeitos mínimos a moderados; os demais 11,5% (359) foram classificados como toxicidade potencialmente desconhecida. Os autores concluíram que a maioria das exposições não resultou em efeitos tóxicos; nenhuma toxicidade séria foi relatada segundo dados de Thomson MICROMEDEX.

As fibras de *Plantago ovata*, também são utilizadas há muito tempo na medicina tradicional na Ásia, Europa e América do Norte. O grande risco associado ao seu uso está na ingestão insuficiente de líquidos com o medicamento, o que pode causar obstrução esofágica especialmente em pessoas idosas, que apresentam motilidade gastrintestinal prejudicada, segundo dados de Thomson MICROMEDEX.

Outra planta utilizada tradicionalmente é o *Panax ginseng*, usada extensivamente pela Medicina Tradicional Chinesa na forma de chás e outras formas líquidas ou sólidas prescritas por acupunturistas e médicos naturalistas. A administração crônica de *Panax ginseng* foi associada à ocorrência de

sangramento vaginal, mastalgia, alteração do estado mental. Também foi relatada síndrome de abuso por ingestão de *Panax ginseng* a longo prazo, podendo ocorrer hipertensão, nervosismo, insônia, erupções cutâneas e diarreia pela manhã segundo Thomsom MICROMEDEX.

Para *Hypericum perforatum*, foram relatados efeitos adversos importantes. Foram localizados, nas bases de dados WHO Monographs e ESCOP, artigos que descrevem fototoxicidade da hipericina, um dos principais constituintes, com atividade anti-depressiva. Em estudos com animais foi observada reação de fotosensibilidade em bovinos, ovinos e eqüinos, principalmente os de pele mais clara, após a ingestão de grandes quantidades de *Hypericum perforatum* (cerca de trinta vezes a dose preconizada em humanos). Em estudos clínicos também foi demonstrada fotosensibilidade em indivíduos sensíveis que foram expostos a radiações ultra-violetas A e B.

Nos artigos localizados nas bases de dados MEDLINE/PubMed que cobrem o período de 1966 a 2003, TOXLINE e Web of Science, a hipericina foi também identificada como principal constituinte fototóxico e a quercetina foi identificada entre os demais flavonóides como citotóxica (WILHELM, BIEL, SIEGERS, 2001; BERND et al, 1999). A fototoxicidade da hipericina pode causar lesões eritematosas, como relatado por GOLSCH et al (1997). Além disso, pode danificar a retina e o cristalino, sendo necessário o cuidado de proteção contra a exposição à luz solar durante a administração do medicamento (SCHEY et al, 2000). Por outro lado, a hipericina tem demonstrado propriedades citotóxicas contra certos tipos de vírus, além de efeitos na inibição do crescimento de tumores em linhagens celulares humanas e de ratos *in vivo*, estando em avaliação como potencial agente antineoplásico (MISKOVSKY, 2002; SCHEMPP et al, 2002).

Foram também localizados alguns estudos relativos a genotoxicidade de *Hypericum perforatum*. Em um dos estudos não foram demonstrados efeitos mutagênicos *in vitro* e *in vivo* (OKPANYI et al, 1990), porém em um segundo estudo observou-se efeitos genotóxicos, os quais foram atribuídos à quercetina (POGINSKY et al, 1988). Em estudos clínicos controlados comparados a placebo, o *Hypericum perforatum* apresentou reações adversas em menor frequência quando comparado aos antidepressivos tricíclicos (JOSEY e TACKETT, 1999).

Com relação ao *Piper methysticum*, seu uso foi relatado desde 1768, tendo sido utilizado em rituais das comunidades das ilhas do Pacífico Sul na forma de bebida, a qual causava uma sensação adstringente e sedativa, seguido por um relaxamento, com diminuição da fadiga e ansiedade. Há relatos de que o consumo excessivo da bebida de kava kava, em doses elevadas, por essas comunidades, resultou em má nutrição, perda de peso, disfunções hepáticas e renais, entre outros. Entretanto, existem dúvidas com relação a esses efeitos já que o consumo de álcool pode potencializar sua toxicidade (MILLS e BONE, 2000).

Foi avaliada a hepatotoxicidade dos extratos padronizados de kava kava, atualmente preparados em etanol ou em acetona, em comparação à bebida preparada tradicionalmente pelos povos do sul do Pacífico através da maceração das raízes com água e água de coco. Os estudos de WHITTON et al, 2003 e MOULDS, 2003, questionam se o processo de extração é responsável pela diferença da toxicidade. A evidência sobre os povos do Pacífico Sul não é conclusiva devido à possível interferência de outros fatores, inclusive possíveis diferenças genéticas em relação às sociedades ocidentais (MOULDS e MALANI, 2003).

Desde 1999 têm sido relatados casos de hepatotoxicidade severa associada ao consumo de kava kava em vários países como a Suíça, Alemanha e Estados Unidos, sendo que alguns países chegaram a restringir a comercialização de produtos à base de kava kava. Entre os relatos, está um caso de hepatite aguda em uma garota de 14 anos, relacionado ao uso de kava kava durante 4 meses, o que levou ao transplante de fígado. A biópsia mostrou necrose hepatocelular consistente com hepatite química (HUMBERSTON, AKHTAR, KRENZELOK, 2003).

Além da hepatotoxicidade, outros efeitos adversos foram relatados com kava kava, incluindo parkinsonismo, dermatite de contato sistêmica, inibição da agregação plaquetária, entre outros (ERNST, 2002; SUSS e LEHMANN, 1996; WOOTORTON, 2002).

Um aspecto interessante na pesquisa realizada para *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum* sobre toxicidade, na base de dados MEDLINE/PubMed, é que, apesar desta base cobrir referências desde o ano de 1966, a maior parte dos trabalhos encontrados foram publicados a partir do final da década de 90. Evidencia-se, portanto, a ocorrência de um aumento sensível da percepção da importância da avaliação da toxicidade dos fitoterápicos, principalmente diante do número de relatos de eventos adversos importantes como a hepatotoxicidade e fototoxicidade relatados com *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum* respectivamente.

O levantamento do número de artigos com informações sobre toxicidade no MEDLINE/PubMed, para as dez plantas selecionadas, mostrou que há diferença sensível entre o número de artigos encontrados quando a busca é realizada com o nome em inglês e o seu correspondente em latim. No caso do *Panax ginseng*, planta que apresenta maior número de referências, foram encontrados 20% mais artigos quando a busca é realizada com o nome em inglês. Entretanto, não se pode tomar este resultado como regra geral na medida em que,

por exemplo, para *Ginkgo biloba*, o número de referências caiu 55% quando a pesquisa foi realizada em latim. Isto reforça a constatação de que a nomenclatura variada para as plantas medicinais deve ser levada em consideração como um fator importante na realização destas pesquisas.

Com relação aos artigos sobre toxicidade, estes se apresentaram em número relativamente pequeno, tanto em números absolutos, quanto em comparação com o número total de referências para cada planta. Em termos absolutos, metade das dez plantas estudadas apresentaram menos de 10 referências relacionadas à toxicidade, mesmo considerando-se as pesquisas em latim e inglês. Podemos notar que em termos absolutos, a planta que mereceu mais estudos de toxicidade foi o *Panax ginseng*, com 84 referências na busca com nome em inglês, e 71 referências com o nome em latim. Por outro lado, para *Rhamnus purshiana* não foi encontrada nenhuma referência com o nome em latim e *Plantago ovata* apresentou apenas uma referência tanto em latim como em inglês.

Como foi observado nas referências pesquisadas, o uso tradicional das plantas medicinais não garante a segurança do medicamento fitoterápico, sendo necessário realizar ensaios pré-clínicos e clínicos. Os testes para avaliação de toxicidade para substâncias químicas estão bem detalhados segundo os protocolos sugeridos pela OECD (1996). No Brasil, a Resolução RDC n. 48 e a Resolução - RE n. 90 publicadas em 16 de março de 2004, tratam do registro dos medicamentos fitoterápicos e apresentam um guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos, respectivamente. A resolução RE n. 90 foi elaborada em conformidade com as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS), e recomenda estudos de toxicidade aguda e de doses repetidas.

Com relação à toxicidade de doses repetidas, a OMS e a RE n. 90 de 2004 sugerem a utilização de pelo menos duas espécies roedoras e não-roedoras, porém o período de administração do produto nos animais baseia-se no período

proposto para a utilização terapêutica da substância, diferentemente das normas da OECD que especificam o período de administração em 28 e 90 dias para espécies roedoras e 90 dias para espécies não-roedoras. Além disto, nem a OMS e nem a RE n. 90 de 2004, informam a concentração máxima da substância-teste que pode ser administrada nos ensaios de toxicidade aguda e de doses repetidas.

Além dos ensaios de toxicidade aguda e de doses repetidas, a RE n. 90 de 2004 também sugere estudos de genotoxicidade, quando houver indicação de uso contínuo ou prolongado do medicamento em humanos, e a avaliação toxicológica de fitoterápicos de uso tópico, porém não detalha os métodos para a realização destes testes. Assim, levando-se em consideração o estágio de desenvolvimento que já foi atingido pelos protocolos da OECD para substâncias químicas, ainda há dificuldades em se estabelecer os testes mais adequados para os fitoterápicos, principalmente diante da dificuldade de padronização das preparações fitoterápicas.

Apesar dos avanços já conquistados, a regulamentação dos medicamentos fitoterápicos permanece como uma questão em aberto, mesmo entre os países da União Européia, em especial na Alemanha e na França onde os fitoterápicos são mais comercializados. Enquanto toda a legislação para os medicamentos de fármacos sintéticos encontra-se bem estabelecida, os medicamentos fitoterápicos ainda carecem de maior esforço regulatório.

Em contrapartida, os Estados Unidos consideram os medicamentos fitoterápicos como suplementos nutricionais, não sendo necessário submeter dados de segurança e eficácia ao FDA para sua comercialização. Assim, o grande problema com relação aos suplementos nutricionais é que não há controle de qualidade destes produtos, logo não há como provar que as substâncias e as quantidades declaradas nos rótulos estão presentes, bem como não há controle sobre outras substâncias como fármacos sintéticos ou outros contaminantes, que

podem estar presentes na formulação, os quais podem resultar em interações indesejáveis.

No Brasil, existem propostas para a criação de uma “categoria de bens de consumo que atue nas funções de manutenção e proteção à saúde, diferenciada de medicamento e alimento, visando criar uma legislação específica”. Esta proposta respeita o interesse das empresas produtoras de fitoterápicos, mas deve ser observada com reservas, na medida em que permite brechas para a comercialização de fitoterápicos sem a realização de estudos de eficácia e toxicidade.

Por outro lado, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária vem se mostrando preocupada em normatizar o registro de produtos fitoterápicos, por exemplo, através da Portaria 6 de 31 de janeiro de 1995. Esta Portaria estabeleceu prazo de cinco anos para a comprovação de eficácia e segurança através da realização de estudos pré-clínicos e clínicos. Em 24 de fevereiro de 2000, entrou em vigor a RDC 17 normatizando o registro de medicamentos fitoterápicos e, atualmente, a Portaria 94 encontra-se em Consulta Pública.

A Resolução 134 de 29 de maio de 2003 (BRASIL, 2003b), dispõe sobre a adequação de medicamentos já registrados. Um aspecto importante dessa norma, diz respeito aos medicamentos compostos por associações de fármacos sintéticos, semi-sintéticos ou biológicos com fitoterápicos, vitaminas/sais minerais/aminoácidos, medicamentos homeopáticos, entre outros. A solicitação das empresas com relação às associações deve ser respaldada por estudos clínicos de eficácia, publicados em revistas indexadas ou estudos clínicos de eficácia de cada princípio ativo isolado. Neste último caso deve ser apresentada justificativa de que a associação é racional. Enquadram-se neste caso alguns medicamentos à base de plantas que foram pesquisadas neste trabalho, estando associadas a vitaminas, minerais, entre outros. Estas deverão se adequar à esta Resolução.



## 7- Conclusões

As pesquisas realizadas neste trabalho permitem concluir :

- O levantamento bibliográfico realizado permitiu obter informações gerais sobre os fitoterápicos e sua crescente importância quanto aos aspectos econômicos, farmacológicos e toxicológicos;
- Poucos dados sobre a toxicidade pré-clínica das dez plantas avaliadas estão descritos nas fontes de informações utilizadas. As monografias da Organização Mundial da Saúde e da Comissão E contemplam as dez plantas avaliadas, porém apresentam poucos dados sobre as informações pesquisadas. De maneira geral, os experimentos em animais apresentaram baixa toxicidade aguda, sub-aguda e crônica para as dez plantas avaliadas, bem como, não demonstraram atividade mutagênica ou teratogênica;
- A utilização do nome da planta em inglês ou em latim influencia no número de artigos encontrados para cada planta pesquisada, podendo dificultar a busca de informações;
- Entre as publicações encontradas após pesquisa na base de dados MEDLINE/PubMed para *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum*, abrangendo os anos de 1966 até 2003, observou-se que grande parte dos artigos foram publicados no final dos anos noventa, o que indica a preocupação atual quanto à segurança dos medicamentos fitoterápicos, principalmente diante de importantes relatos de reações adversas com medicamentos amplamente comercializados;
- A Organização Mundial de Saúde apresenta sugestões para a realização de ensaios de toxicidade aguda e crônica, nas quais foram baseadas as normas sugeridas pela Resolução RDC n. 48, de 16 de março de 2004. . Porém, em comparação às normas sugeridas pela OECD para substâncias

químicas, verifica-se a necessidade de se aprimorar a descrição dos ensaios, bem como incluir testes de mutagenicidade e teratogenicidade na avaliação de segurança dos medicamentos fitoterápicos.

## 8 – Referências Bibliográficas<sup>1</sup>

- ACHÉ. Últimas Notícias: Aché e Asta Médica. Relatório Anual. Relatório Anual de 2001. **A arte da transformação**: relatório de atividades ano 2001. Disponível em: <http://www.ache.com.br/imprensa/relatorio/index.asp?SID=2315331>. Acesso em: 28 nov. 2003.
- ASCHWANDEN, C. Herbs for health, but how safe are they? **Bull. W. H. O.**, Geneva, v.79, n.7, p.691-692, 2001. Disponível em: <http://www.who.int/bulletin>. Acesso em: 09 jan. 04.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FITOTERÁPICA (ABIFITO). **Panorama da produção industrial de fitoterápicos no Brasil** [mensagem eletrônica]. Mensagem recebida por msreis@usp.br em 21 de novembro de 2003.
- AUSTIN ASIS. Análise setorial – Indústria farmacêutica. São Paulo: Consultoria Austin Asis, 27 de junho de 2002.
- BAUER, R. Quality criteria and standardization of phytopharmaceuticals: can acceptable drug standards be achieved? **Drug Inf. J.**, New York, v.32, p.101-110, 1998.
- BENZI, G.; CECI, A. Herbal medicines in European regulation. **Pharmacol. Res.**, Sidcup, v.5, n.35, p.355-362, 1997.
- BERND A, SIMON S, RAMIREZ BOSCA A, KIPPENBERGER S, DIAZ ALPERI J, MIQUEL J, VILLALBA GARCIA JF, PAMIES MIRA D, KAUFMANN R. Phototoxic effects of *Hypericum* extract in cultures of human keratinocytes compared with those of psoralen. **Photochem Photobiol**, v. 69, n.2, p. 218-21, 1999.
- BERTERO, C.O. **Drugs and dependency in Brazil**: an empirical study of dependency theory: the case of the pharmaceutical industry. Cornell, 1972. 274p. Tese de Doutorado - Faculty of the Graduate School - Cornell University.
- BILIA AR, GALLON S, VINCIERI FF. Kava-kava and anxiety: growing knowledge about the efficacy and safety. **Life Sci.**, v.70, n.22, p.2581-2597, 2002.

---

<sup>1</sup>As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR 6023/2000 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e as abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o Chemical Abstract Service Source Index (CASSI) 2002.

- BLUMENTHAL, M., ed. **Herbal medicine**: expanded commission E monographs. Newton: Integrative Medicine Communication/American Botanical Council, 2000. 519p.
- BLUMENTHAL, M.; BUSSE, W.R.; KLEIN, S., eds. **The complete German Commission E monographs**: therapeutic guides to herbal medicines. Austin: American Botanical Council, 1998. 685p.
- BONIEL T, DANNON P. The safety of herbal medicines in the psychiatric practice. **Harefuah**, v.140, n.8, p.780-3, 805, 2001.
- BOVE GM. Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St. John's Wort. **Lancet**, v.352, p.1121-1122, 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária (VISALEIS). Resolução RDC n. 48 de 16 de março de 2004. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/search.php>. Acesso em: 25 jun. 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Sistema de Legislação em Vigilância Sanitária (VISALEIS). Resolução RE n. 90 de 16 de março de 2004. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/search.php>. Acesso em: 25 jun. 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Áreas de Atuação. Medicamentos. Legislação. Portarias. Portaria n°. 116 de 8 de agosto de 1996. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/portaria.htm>. Acesso em : 24 jan. 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas Públicas. Áreas de Atuação. Medicamentos. Legislação. Resoluções. Resolução – RDC n°. 17 de 24 de fevereiro de 2000. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/resol.htm> . Acesso em 24 jan 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA Divulga. Notícias da ANVISA: diário e mensal. Notícias de janeiro a junho de 2003. Resoluções sobre registro, bulas, guia de pós registro e bioequivalência. Resolução – RDC n°. 134 de 29 de maio de 2003b. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/020603\\_2.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/020603_2.htm) Acesso em 24 jan 2004.

- BROWN TM. Acute St. John's wort toxicity. **Am J Emerg Med.**, v.18, n.2, p.231-232, 2000.
- BRYAN, Q.; COLEMAN, L.K.; MEISBERGER, S.M.; COPMANN, T. Issues in the regulation of dietary supplements. **Drug Inf. J.**, New York, v.35, n.2, p.529-538, 2001.
- BUCKLEY NA; FAUNCE TA. "Atypical" antidepressants in overdose – Clinical considerations with respect to safety. **Drug Safety**, v.26, n.8, p. 539-551, 2003.
- CALIXTO, J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v.33, p.179-189, 2000.
- CAROD-ARTAL, F.J. Síndromes neurológicas asociadas con el consumo de plantas y hongos con componente tóxico (II). Hongos y plantas alucinógenos, micotoxinas y hierbas medicinales. **Rev Neurol.**, v.36, n.10, p.951-960, 2003.
- CHAN, T.Y.K. Monitoring the safety of herbal medicines. **Drug Saf.**, Auckland, v.7, n.4, p.209-215, 1997.
- CLOUGH AR, BAILIE RS, CURRIE B. Liver function test abnormalities in users of aqueous kava extract. **J Toxicol Clin Toxicol.**, v.41, n.6, p.821-829, 2003.
- CRANZ, H. Medicinal plants and phytomedicines within the European Community. In: TOMLINSON, T.R.; AKERELE, O., eds. **Medicinal plants: their role in health and biodiversity**. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1998. p.193-197. (Proceedings of an international symposium cosponsored by the Morris Arboretum of the University of Pennsylvania and the World Health Organization, Philadelphia, Pennsylvania, 1993).
- DREW, A.K.; MYERS, S.P. Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions. **Med. J. Aust.**, Glebe, v.166, p.538-541, 1997.
- ELVIN-LEWIS, Memory. Should we be concerned about herbal medicines? **J. Ethnopharmacol.**, Amsterdam, v.75, p.141-164, 2001.
- ERNST E. Second thoughts about kava. **Am J Med.**, v.113, n.4, p.347-348, 2002.
- ERNST, E. Harmless herbs?: a review of the recent literature. **Am. J. Med.**, Philadelphia, v.104, p.170-178, 1998.

EUROPEAN COMMISSION. Pharmacos. Enterprise DG. Unit F2: Pharmaceuticals – Regulatory framework and Market authorizations. Latest news on Pharmaceuticals. Commission Documents – Studies – Reports. Herbal Medicinal Products in the European Union, 1998. Disponível em [http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/comdoc\\_doc.htm](http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/comdoc_doc.htm) Acesso em: 08 dez. 2003.

EUROPEAN COMMISSION. Pharmacos. Enterprise DG. Unit F2: Pharmaceuticals - Regulatory framework and Market authorizations. EudraLex Collection - Volumes 1 to 9. Volume 5- Pharmaceutical Legislation. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. Disponível em: <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-5/home.htm>. Acesso em: 20 nov. 2003.

EUROPEAN COMMISSION. Pharmacos. Enterprise DG. Unit F2: Pharmaceuticals - Regulatory framework and Market authorizations. EudraLex Collection - Volumes 1 to 9. Volume 1- Pharmaceutical Legislation. Council Directive 75/318/EEC on 20 May 1975 on the approximation laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products, 1975A. Disponível em: <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/home.htm>. Acesso em: 20 nov. 2003.

EUROPEAN COMMISSION. Pharmacos. Enterprise DG. Unit F2: Pharmaceuticals - Regulatory framework and Market authorizations. EudraLex Collection - Volumes 1 to 9. Volume 1- Pharmaceutical Legislation. Council Directive 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by law, regulation, or administrative action relating to medicinal products, 1975B. Disponível em: <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/home.htm>. Acesso em: 20 nov. 2003.

EUROPEAN Pharmacopeia: supplement. 3.ed. Strasbourg: Council of Europe, 2001. 1213p.

EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY. **Monographs on the medicinal uses of plant drugs**. Exeter: ESCOP, 1996. 1v.

FARMACOPÉIA Brasileira. 3.ed. São Paulo: Andrei, 1977. pt.1, p.29-40.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt.1, p.IV.1-IV.10.

- FARMACOPÉIA dos Estados Unidos do Brasil. São Paulo: Nacional, 1929. 1149p.
- FERGUSON SA; CADA AM; GRAY EP; HANSEN DK. Developmental treatment with St. John's wort (SJW) results in minimal neurobehavioral toxicity in rats. **Abstr Soc Neurosci.**, v. 25, p.1826, 1999.
- FISHER, A.A.; PURCELL, P.; LE COUTEUR, D.G. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. **Clin. Toxicol.**, New York, v.38, n.1, p.63-66, 2000.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA Consumer. **The story of the law behind the labels.** Part II. 1938 -- The Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Disponível em: <http://vm.cfsan.fda.gov/~lrd/histor1a.html>. Acesso em: 02 dez. 2003.
- FRENKEL, J. **Cadeia farmacêutica:** nota técnica final: relatório setorial do “Estudo da competitividade de cadeias integradas no Brasil: impacto das zonas de livre comércio”. Campinas: UNICAMP, Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio, 2002. 56p.
- GARCIA TN; COVINGTON A; CHOPIN SF. St. John's wort causes bleeding in chick embryos. **J Investig Med;** v.49, supl.1, p.105A, 2001.
- GARNER LF, KLINGER JD. Some visual effects caused by the beverage kava. **J Ethnopharmacol.**, v.13, n.3, p.307, 1985.
- GOLSCH S, VOCKS E, RAKOSKI J, BROCKOW K, RING J. Reversible increase in photosensitivity to UV-B caused by St. John's wort extract. **Hautarzt.**, v.48, n.4, p. 249-252, 1997.
- GREESON JM, SANFORD B, MONTI DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. **Psychopharmacology** (Berl), v.153, n.4, p.402-414, 2001.
- GULICK RM ; MCAULIFFE V ; HOLDEN-WILTSE J ; CRUMPACKER C; VALENTINE FT; et al Phase I studies of hypericin, the active compound in St. John's Wort, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults: AIDS Clinical Trials Group Protocols 150 and 258 **Ann. Intern. Med.;** v.130, p.510-514, 1999.
- HABS, M. Herbal products: advances in preclinical and clinical development. **Drug Inf. J.**, New York, v.33, p.993-1001, 1999.
- HHS OFFICE OF INSPECTOR GENERAL. Reports. Office of Evaluation and Inspection Reports. Complete OEI subject index of inspection reports from

1985-present. Adverse Event Reporting System for Dietary Supplements: An Inadequate Safety Valve (OEI-01-00-00180; 04/01), 2001. Disponível em <http://oig.hhs.gov/oei/atod.html> . Acesso em 18 jan 2004.

HOLME SA, ROBERTS DL. Erythroderma associated with St John's wort. **Br J Dermatol.**, v.143, n.5, p.1127-1128, 2000.

HOSTANSKA K, REICHLING J, BOMMER S, WEBER M, SALLER R. Aqueous ethanolic extract of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) induces growth inhibition and apoptosis in human malignant cells in vitro. **Pharmazie.**, v. 57, n.5, p. 323-331, 2002.

HUMBERSTON CL, AKHTAR J, KRENZELOK EP. Acute hepatitis induced by kava kava. **J Toxicol Clin Toxicol.**, v.41, n.2, p.109-13, 2003.

IMS HEALTH. Intercontinental Marketing Services. Company Information. Disponível em: [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com). Acesso em: 21 dez. 2003.

JAMIESON DD, DUFFIELD PH. Positive interaction of ethanol and kava resin in mice. **Clin Exp Pharmacol Physiol.**, v.17, n.7, p.509-514, 1990.

JOSEY ES, TACKETT RL. St. John's wort: a new alternative for depression? **Int J Clin Pharmacol Ther.**, v.37, n.3, p.111-119, 1999.

KHALIFA AE. *Hypericum perforatum* as a nootropic drug: enhancement of retrieval memory of a passive avoidance conditioning paradigm in mice. **J Ethnopharmacol.**, v.76, n.1, p.49-57, 2001.

KO, R.J. Causes, epidemiology, and clinical evaluation of suspected herbal poisoning. **Clin. Toxicol.**, New York, v.37, n.6, p.697-708, 1999.

LAPA, A.J.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M.T.R.; GODINHO, R.O.; LIMA, T.C.M. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.M.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R., orgs. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2.ed. Florianópolis. UFSC; Porto Alegre: UFRGS, 2000. cap.11, p.181-196.

LAZAROWYCH, N.J.; PEKOS, P. Use of fingerprints and marker compounds for identification and standardization of botanical drugs: strategies for applying pharmaceutical HPLC analysis to herbal products. **Drug Inf. J.**, New York, v.32, p.497-512, 1998.

LINDE K ; RAMIREZ G ; MULROW CD ; PAULS A ; MELCHART D. St. John's wort for depression--overview and meta-analysis of randomized clinical trials **Br. Med. J.**; v.313, p.253-258, 1996.



- LIPP, F.J. The efficacy, history and politics of medicinal plants. **Altern. Ther.**, Aliso Viejo, v.2, n.4, p.36-41, 1996.
- LISBOA, M.; FIUZA, E.; VIEGAS, M. FERRAZ, L. **Política governamental e regulação do mercado de medicamentos**: documento de trabalho no. 8 da Secretaria de Acompanhamento Econômico do Ministério da Fazenda (SEAE/MF). Brasília, 2001.
- LOEW, D.; KASZKIN, M. Approaching the problem of bioequivalence of herbal medicinal products. **Phytother. Res.**, v.16, p.705-711, 2002.
- MARQUES, L.C. Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.M.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R., orgs. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 2.ed. Florianópolis. UFSC; Porto Alegre: UFRGS, 2000. cap.14, p.259-289.
- MIKELL JR; SCHANEBERG BT; KHAN IA. Isolation and purification of kava lactones by high performance centrifugal partition chromatography. **J Liq Chromatog & Relat Technol.**, v.26, n.18, p.3069-3074, 2003.
- MILLS, S., BONE, K. **Principals and practice of phitotherapy**: modern herbal medicine. Edinburgh, Londres: Churchill Livingstone, 2000. 643p.
- MISKOVSKY P. Hypericin--a new antiviral and antitumor photosensitizer: mechanism of action and interaction with biological macromolecules. **Curr Drug Targets.**, v.3, n.1, p.55-84, 2002.
- MOULDS, RF; MALANI, J. Kava: herbal panacea or liver poison? **Med J Aust.**, v.178, n.9, p.451-453, 2003.
- NISHIJIMA, M. **Análise econômica dos medicamentos genéricos no Brasil**. São Paulo, 2003. 139p. Tese de Doutorado - Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade - Universidade de São Paulo.
- NODARI, R.O.; GUERRA, M.P. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.M.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R., orgs. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 2.ed. Florianópolis. UFSC; Porto Alegre: UFRGS, 2000. cap.1, p.11-24.
- NORDFORS M, HARTVIG P. St John's wort against depression in favour again. **Lakartidningen.**, v.94, n.25, p.2365-2367, 1997.

- OECD – ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **OECD guidelines for testing of chemicals**. Paris: OECD, 1996.
- OKPANYI SN ; LIDZBA H ; SCHOLL BC ; MILTENBURGER HG  
Investigations into the genotoxicity of a standardized extract of *Hypericum perforatum* **Arzneim. Forsch.**; v.40, p.851-855, 1990.
- OLIVEIRA, G., coord. **Empresas tecnológicas - estudos de casos**: Bematech, Biobrás Optoeletrônica. São Paulo: Fundação para o Desenvolvimento Administrativo, 2001. 61p. (Mimeo).
- PARKER V, WONG AH, BOON HS, SEEMAN MV. Adverse reactions to St John's Wort. **Can J Psychiatry.**, v.46, n.1, p.77-79, 2001.
- PAULA, G.N. **Fatores determinantes da competitividade da indústria química brasileira**. São Paulo, 1994. 149p. Dissertação de Mestrado - Fundação Getúlio Vargas.
- PDR for herbal medicines: the information standard for complementary medicine. 2.ed. Montvale: Medical Economics Company., 2000.
- PETROVICK, P.R.; MARQUES, L.C; DE PAULA, I.C. New rules for phytopharmaceutical drug registration in Brazil. **J. Ethnopharmacol.**, Amsterdam, v.66, n.1, p.51-55, 1999.
- POGINSKY B ; WESTENDORF J ; PROSENC N ; KUPPE M; MARQUARDT H St. John's Worth (*Hypericum perforatum* L.): genotoxicity determined by the quercetin contents **Dtsch. Apoth. Ztg.**; v.128, p. 1364-1366, 1988.
- P.R. VADE MÉCUM. 7ª edição – São Paulo, 2001, Seção 1, 754p.
- RAIS – Relação Anual de Informações Sociais. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio, Secretaria de Desenvolvimento da Produção, 2001.
- RATES, S.M.K. Plants as source of drugs. **Toxicol.**, Amsterdam, v.39, p.603-613, 2001.
- RAYBURN W; CHRISTENSEN D; GONZALEZ C  
Effect of antenatal exposure to St. John's wort (*Hypericum*) on neurobehavior of developing mice offspring. **Am J Obstet Gynecol.**, v.182, supl.166, 2000.
- RAYBURN WF, GONZALEZ CL, CHRISTENSEN HD, HARKINS TL, KUPIEC TC. Impact of hypericum (St.-John's-wort) given prenatally on

- cognition of mice offspring. **Neurotoxicol Teratol.**, v.23, n.6, p.629-637, 2001.
- ROBBERS, J.E.; SPEEDIE, M.K.; TYLER, V.E. **Pharmacognosy and pharmacobiotechnology**. Baltimore: Willians & Wilkins, 1996. p.1-14.
- SCHEMPP CM, KIRKIN V, SIMON-HAARHAUS B, KERSTEN A, KISS J, TERMEER CC, GILB B, KAUFMANN T, BORNER C, SLEEMAN JP, SIMON JC. Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. **Oncogene**, v.21, n.8, p.1242-1250, 2002.
- SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P.R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.M.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R., orgs. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2.ed. Florianópolis. UFSC; Porto Alegre: UFRGS, 2000. cap.15, p.291-320.
- SCHEY KL, PATAT S, CHIGNELL CF, DATILLO M, WANG RH, ROBERTS JE. Photooxidation of lens alpha-crystallin by hypericin (active ingredient in St. John's Wort). **Photochem Photobiol.**, v.72, n.2, p.200-203, 2000.
- SCHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V.E. Medicinal plants, phytomedicines, and phytotherapy. In: \_\_\_\_\_. **Rational phytotherapy: a physician's guide to herbal medicine**. 4.ed. New York, Berlin: Springer, 2001. cap.1, p.1-39.
- SCHULZE, J; RAASCH, W.; SIEGERS, CP. Toxicity of kava pyrones, drug safety and precautions: a case study. *Phytomedicine* v.10, supl.4, p. 68-73, 2003.
- SEM AUTORES LISTADOS. Final report on the safety assessment of *Hypericum perforatum* extract and *Hypericum perforatum* oil. **Int J Toxicol.**, v.20, supl.2, p.31-39, 2001.
- SEM AUTORES LISTADOS. Hepatic toxicity possibly associated with kava-containing products – United States, Germany and Switzerland, 1999-2002. **JAMA**, v.289, n.1, p.36-37, 2003.
- SHU, Y.-Z. Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective. **J. Nat. Prod.**, Columbus, v.61, p.1053-1071, 1998.
- SILVA, A.F. **Estrutura e conduta da indústria de medicamentos fitoterápicos do Brasil**. Viçosa, 2002. 156p. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal de Viçosa.

- SINGH YN, KEVKOTA, AK. Aqueous kava extracts do not affect liver function tests in rats. **Planta Med.**, v.69, n.6, p.496-499, 2003.
- SINGH YN, SING NN. Therapeutic potential of kava in the treatment of anxiety disorders. **CNS Drugs**, v.16, n.11, p.731-743, 2002.
- SJOBORG AM, et al. Methods for detection of irradiation of spices. **Z Lebensm Unters Forsch.**, v.190, n.2, p.99-103, 1990.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA DE FITOMEDICINA (SOBRAFITO). Artigos. Paulo Chanel D. Freitas. Das plantas medicinais aos fitofarmacêuticos. Disponível em : [www.sobrafito.com.br/artigos/artigo2.htm](http://www.sobrafito.com.br/artigos/artigo2.htm). Acesso em 20 dez. 2003.
- SONAGLIO, D.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P.R.; BASSANI, V.L. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.M.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R., orgs. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2.ed. Florianópolis. UFSC; Porto Alegre: UFRGS, 2000. cap.13, p.221-258.
- STEINHOFF, B. the legal situation of phytomedicines in Germany. In: TOMLINSON, T.R.; AKERELE, O., eds. **Medicinal plants: their role in health and biodiversity**. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1998. p.137-143. (Proceedings of an international symposium cosponsored by the Morris Arboretum of the University of Pennsylvania and the World Health Organization, Philadelphia, Pennsylvania, 1993).
- SUSS R, LEHMANN P. Hematogeneous contact eczema cause by phytogenic drugs exemplified by kava root extract. **Hautarzt**, v.47, n.6, p.459-61, 1996.
- TAVARES, A.C. Mercado farmacêutico: um panorama da década de 80. **Rev. Adm. Pública**, Rio de Janeiro, v.25, n.2, p.40-56, 1991.
- TESCHKE, R; GRAUS, W; LOEW, D. Kava extracts: safety and risks including rare hepatotoxicity. **Phytomedicine**, v.10, n.5, p.440-446, 2003.
- THE AMERICAN BOTANICAL COUNCIL. HerbalGram. Issues. Issue List 30 winter 1994. Medicinal plants and phytomedicines within the European Community. Disponível em <http://herbalgram.org/herbalgram/issueindex.asp?i=30> . Acesso em 07 dez 2003.
- TIMOSHANKO A; STOUGH C; VITETTA L; NATHAN PJ. A preliminary investigation on the acute pharmacodynamic effects of Hypericum on

cognitive and psychomotor performance. **Behavioural Pharmacol.**, v.12, n.8, p.635-640, 2001.

TORRES, N.A. **Patentes como instrumento de aumento da dependência tecnológica e econômica**: estudo da indústria farmacêutica. São Paulo, 1982. 219p. Tese de Doutorado. - Fundação Getúlio Vargas.

TYLER, V.E. Natural products and medicine: an overview. In: BALICK, M.J.; ELISABETSKY, E.; LAIRD, S.A., eds. **Medicinal resources of the tropical forest, biodiversity and its importance to human health**. New York: Columbia University Press, 1996. p.3-10. (Biology and resource management series).

UNITED States Pharmacopeia: USP 24: The National Formulary: NF 19. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000. 2569p.

WHITTON PA, LAU A, SALISBURY A, WITEHOUSE J, ET AL. Kava lactones and the kava-kava controversy. **Phytochemistry**, v.64, n.3, p. 673-679, 2003.

WILHELM KP, BIEL S, SIEGERS CP. Role of flavonoids in controlling the phototoxicity of *Hypericum perforatum* extracts. **Phytomedicine**, v.8, n.4, p.306-309, 2001.

WINSLOW LC; KROLL D. Herbs as medicines. **Arch Intern Med.**, v.158, n.20, p.2192-2199, 1998.

WOOLTORTON E. Herbal kava: reports of liver toxicity. **CMAJ.**, v.166, n.6, p.777, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. General guideline for methodologies on research and evaluation of tradicional medicine. Geneva, 2000. (WHO / EDM / TRM / 2000.1).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Quality control methods for medicinal plant materials**. Geneva: WHO, 1998. 115p. (WHO Library Cataloguing in Publication Data).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneva: Organização Mundial de Saúde, 1999. 2v.

YUNES, R.A.; PEDROSA, R.C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Quim. Nova**, São Paulo, v.24, n.1, p.147-152, 2001.

## 9- Glossário

**DL50:** quantidade estatisticamente determinada de uma substância que, quando administrada por uma via específica causa a morte de 50% dos animais testados em um determinado período (EUROPEAN PHARMACOPEA, 2001).

**Droga vegetal:** planta ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada (BRASIL, 2004).

**Estudos de toxicidade de doses repetidas:** estudos nos quais a substância testada é administrada aos animais em doses repetidas durante 14, 28 ou 90 dias. Estes estudos fornecem informações sobre possíveis riscos decorrentes da exposição repetida durante um certo período de tempo, órgãos alvo, e dose de nenhum efeito observável (OECD, 1996).

**Extratos:** preparações líquidas, sólidas ou semi-sólidas obtidas pela extração de drogas vegetais ou animais, frescas ou secas, por meio de líquido extrator adequado, seguida de sua evaporação total ou parcial e ajuste do concentrado a padrão previamente estabelecido (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988)

**Extratos fluidos:** preparações líquidas extrativas obtidas de drogas vegetais ou animais por extração com líquido apropriado ou por dissolução do extrato seco correspondente. Devem apresentar teor de princípios ativos e resíduo seco prescritos na monografia (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

**Extratos moles:** preparações semi-sólidas obtidas por evaporação parcial de extratos de drogas vegetais ou animais, adicionadas ou não de adjuvantes e apresentando teor de princípios ativos e resíduo seco prescritos na monografia (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4ª edição, Parte I, IV.-7, 1988).

**Extratos secos:** preparações sólidas, pulverulentas ou granuladas obtidas por evaporação de extratos de drogas medicamentosas, adicionadas ou não de

adjuvantes, apresentando teor de princípios ativos indicados na respectiva monografia (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

**Fármaco:** Substância ativa, droga, insumo farmacêutico ou matéria-prima empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa à qual se administra (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

**Farmacopéia:** código farmacêutico oficial ou oficialmente adotado, no qual se estabelece as identificações, os padrões de qualidade e os métodos de análise dos fármacos em uso (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

**Fitofármaco:** composto químico de origem vegetal que apresenta estrutura definida e atividade farmacológica. É em última análise o responsável pela atividade terapêutica da planta medicinal. Poderia ser entendido como sinônimo de princípio ativo natural, de origem vegetal (SOBRAFITO, 2003).

**Marcadores:** componente ou classe de compostos químicos (ex: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc.) presente na matéria-prima vegetal, idealmente o próprio princípio ativo, e preferencialmente que tenha correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos. (BRASIL, 2004).

**Medicamento Fitoterápico de uso tradicional:** medicamento fitoterápico já utilizado há um longo período de tempo. Seu uso está bem estabelecido e é amplamente conhecido por ser seguro e eficaz, podendo ser aceito pelas autoridades nacionais. Considera-se como longo período de uso no mínimo algumas décadas (WHO, 2000).

**Medicamento Fitoterápico:** produto medicinal que contém como princípio ativo plantas ou partes de plantas em seu estado natural ou em estado processado, na forma de extratos, tinturas, gomas, óleos essenciais entre outros.

Podem ser constituídos de misturas complexas de uma ou mais plantas, além de excipientes, solventes, diluentes ou conservantes. A associação com substâncias ativas quimicamente definidas, não é considerado medicamento fitoterápico (WHO, 2000).

**Medicamento:** Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, que contém um ou mais fármacos juntamente com outras substâncias, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

**Medicina Tradicional:** engloba a soma dos conhecimentos, práticas e habilidades, baseados em teorias, crenças e experiências de diferentes culturas, comprovadas ou não, utilizadas na manutenção da saúde, bem como na prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças físicas ou mentais. Em alguns países, os termos: medicina complementar / alternativa / não-convencional são utilizados alternativamente (WHO, 2000).

**Planta Medicinal:** todo o vegetal que possui emprego com fins terapêuticos, alicerçados no conhecimento popular ou no conhecimento científico (EUROPEAN COMMISSION, 1965).

**Preparação fitoterápica:** obtida após submissão da planta medicinal a um processo de extração, destilação, purificação, concentração ou fermentação, apresentando-se na forma de pó, tintura, extrato, óleo essencial, exudatos, entre outros (EUROPEAN PHARMACOPEA, 2001).

**Produto medicinal:** qualquer substância ou combinação de substâncias com a finalidade de tratar ou prevenir doenças em seres humanos ou animais (EUROPEAN COMMISSION, 1965)

**SPC** (*Summary of Products Characteristics*)- Resumo das Características dos Produtos: modelo recomendado pela Diretiva 65/65/EEC sobre informações de produtos medicinais (EUROPEAN COMMISSION, 1965)



**Substância ativa:** qualquer componente de um produto medicinal com a finalidade de fornecer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, tratamento ou prevenção de uma doença, ou de afetar a estrutura ou função do corpo humano ou animal por meios farmacológicos. Um produto medicinal pode conter mais de uma substância ativa (EUROPEAN PHARMACOPEA, 2001).

**Tinturas:** preparações alcoólicas ou hidroalcoólicas resultantes da extração de drogas vegetais ou animais ou da diluição dos respectivos extratos. São classificadas em simples e compostas, conforme preparadas com um ou mais matérias-primas. Exceto quando prescrito diferentemente, 10 ml de tintura simples correspondem a 1g da droga seca (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

**Toxicidade oral aguda:** efeitos adversos que ocorrem em um curto período de tempo após a administração de uma substância por via oral em dose única ou em doses múltiplas dentro de um período de 24 horas (OECD, 1996).

**Toxicidade dérmica aguda:** são os efeitos adversos que ocorrem em um curto período de tempo após a aplicação dérmica de uma substância em dose única (OECD, 1996).

**Toxicidade inalatória aguda:** são os efeitos adversos totais causados por uma substância após exposição única ininterrupta por inalação durante um curto período de tempo (24 horas ou menos) a uma substância passível de ser inalável (OECD, 1996).

**WHO - World Health Organization** (Organização Mundial de Saúde): Agência especializada em saúde vinculada à Organização das Nações Unidas criada em 07 de abril de 1948. Instituição multilateral dirigida por um assembléia composta por 192 países. Disponível em [www.who.int](http://www.who.int). Acesso em 28/11/2003.